

GUÍA DE LINFOMAS

2017



Asociación Castellano-Leonesa
de Hematología y Hemoterapia

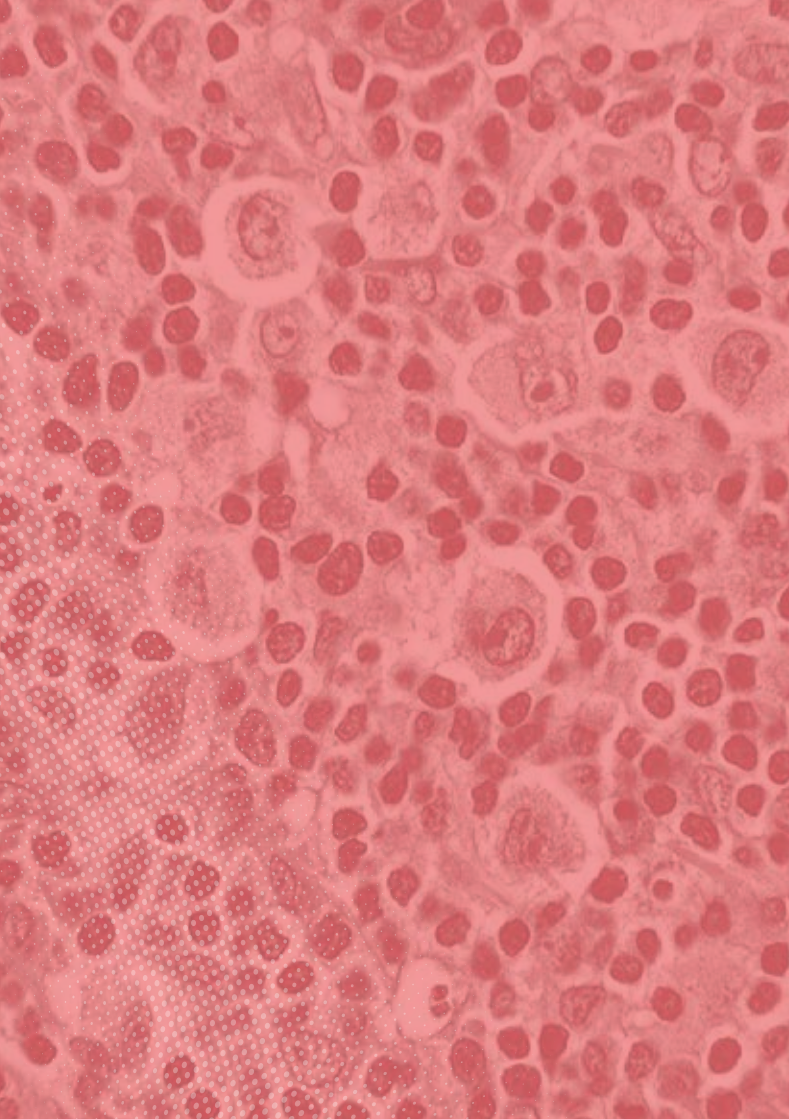
GUÍA DE LINFOMAS

2017

ISBN: 978-84-940139-6-6

DL: M-22628-2017

EDITORIAL: Doing Soluciones Gráficas S.A.



AUTORES

- Beatriz Albarrán
- Dolores Caballero
- Miguel Cabezudo
- Erik de Cabo
- Borja Cidoncha
- Francisco Javier Díaz
- Silvia Fernández
- Ramón García
- Marcos González
- Tomás José González-López
- Roberto Hernández
- Jorge Labrador
- Alejandro Martín
- Marta Megido
- Emilia Pardal
- M^a Jesús Peñarrubia
- José Antonio Queizán
- Alicia Smucler
- M^a Jesús Vidal

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Dolores Caballero
- Ramón García
- Alejandro Martín
- Emilia Pardal
- M^a Jesús Peñarrubia (Coordinadora)
- José Antonio Queizán
- M^a Jesús Vidal

1 - VALORACIÓN INICIAL EN TODOS LOS LINFOMAS

Escalas de geriatría/comorbilidad	9
Escalas de estadiaje/estadificación	12
Criterios de respuesta	14

2 - LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B

Valoración inicial - Valoración pronóstica	18
Tratamiento	20
Pacientes en recaída ó refractarios	20
Esquemas terapéuticos	22

3 - LINFOMA FOLICULAR

Valoración inicial - Valoración pronóstica	24
Tratamiento	25
Tratamiento de segunda línea	27
Tercera y ulteriores líneas de tratamiento	29
Seguimiento	29
Linfoma folicular "in situ"	29
Esquemas terapéuticos	29

4 - LINFOMA DEL MANTO

Valoración inicial - Valoración pronóstica	32
Tratamiento	33
Estadios localizados - Estadios avanzados	34
Tratamiento de rescate	35
Seguimiento	36
Esquemas terapéuticos recomendados	37

5 - LINFOMAS EXTRANODALES DE LA ZONA MARGINAL (MALT)

Gastrointestinales	40
No Gastrointestinales	41

6 - LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL

Valoración inicial - Estadificación	44
Tratamiento	45
Seguimiento	45

7 - LINFOMA BURKITT

Valoración inicial - Estadificación	48
Valoración pronóstica - Tratamiento primera línea	49
Tratamiento en recaída o refractarios	49
Seguimiento - Linfoma Burkitt-Like con aberración 11q	50
Linfoma B alto grado, NOS	51
Esquemas quimioterápicos	51

8 - LINFOMAS TRANSFORMADOS (LT)

Valoración inicial - Propuesta de tratamiento	54
Síndrome de Richter	55

9 - LINFOMA PRIMARIO DEL SNC

Valoración inicial - Valoración pronóstica	58
Tratamiento	58
Seguimiento	59

10 - LINFOMAS T

Valoración inicial - Valoración pronóstica	62
Tratamiento	62
Seguimiento	65
Esquemas de quimioterapia	65

11 - OTROS LINFOMAS

Síndromes linfoproliferativos post-trasplante	68
Linfoma plasmablastico	69
Linfoma intravascular	69
Linfoma primario de cavidades	69

12 - LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

Linfoma cutáneo primario de la zona marginal	72
Linfoma cutáneo primario centrofolicular	73
Linfoma cutáneo primario difuso de células b grandes, de las piernas	74

13 - LINFOMAS T CUTÁNEOS

Micosis fungoide/Síndrome de Sézary	78
---	----

ÍNDICE

Valoración inicial del paciente afecto de linfoma T cutáneo	79
Estadía y clasificación	81
Tratamiento frente al prurito	82
Tratamientos dirigidos a la piel	82
Tratamiento sistémico	83
Criterios de respuesta	91

14 - LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

Diagnóstico - Estadía y factores pronósticos	96
Tratamiento	98
Profilaxis antiinfecciosa y tratamiento de las complicaciones	104

15 - LINFOMA DE HODGKIN

Valoración inicial - Estadificación	108
Pronóstico clínico	109
Linfoma de Hodgkin clásico-tratamiento de 1ª línea	110
Linfoma de Hodgkin clásico: tratamiento en recaída/resistencia	111
Edad avanzada	113
Predominio linfocítico-nodular	113

BIBLIOGRAFÍA	117
--------------------	-----

GLOSARIO DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS	133
--------------------------------------	-----

CAPÍTULO 1

VALORACIÓN INICIAL EN TODOS LOS LINFOMAS

- Exploración Física Completa
- Valoración de ECOG
- Historia clínica
- Analítica:

- Hemograma, bioquímica general, función renal y hepática que incluya LDH,
- Basal de Coagulación.
- Beta2 microglobulina
- Proteinograma
- Serología (VHB, VHC, VIH)

- Biopsia-Aspirado de MO de médula ósea con citometría.
 - El diagnóstico histológico siempre que sea posible se realizara con la exéresis del ganglio completo o una cuña del mismo. Cuando esto no sea posible se realizará una biopsia con aguja gruesa. La aspiración con aguja fina no es adecuada para el diagnóstico de un linfoma.
 - PET/TC en todos los linfomas de Hodgkin y en todos los linfomas no Hodgkin en los que se prevea tratamiento con intención curativa, excepto: Linfoma linfocítico bien diferenciado, linfoplasmocítico, micosis fungoide (indicada en algunos casos, como se verá en el capítulo correspondiente) y los de la zona marginal, a no ser que se sospeche transformación.
 - TC toracoabdominopélvico y en casos seleccionados cervical, en las histologías en que no se recomienda PET/TC, o en pacientes sin intención curativa.
 - Ecocardiograma o ventriculografía isotópica (función cardíaca) en pacientes que vayan a recibir antraciclinas.
 - Estadificación según escala
 - Índices pronósticos
 - Test de embarazo en mujeres en edad fértil y preservación de fertilidad.
- *Ver pruebas especiales en cada tipo histológico

En pacientes ancianos se recomienda la aplicación de escalas geriátricas y de comorbilidad para valorar de forma objetiva su estado de fragilidad.

ESCALAS GERIÁTRICAS Y DE COMORBILIDAD

CIRS-G

Enlace a calculadora: <http://farmacologiaclinica.info/scales/CIRS-G/#>

INDICE CHARLSON

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2

Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldestrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión:

Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-83.

Comentarios:

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, J Chron Dis 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.

1. ¿Está comiendo menos en los últimos 3 meses? Puede ser por tener menos apetito, por problemas digestivos, problemas de dentición, de deglución...	0 = Reducción severa de la ingesta 1 = Reducción moderada de la ingesta 2 = Ingesta normal
2. ¿Ha perdido peso en los últimos 3 meses?	0 = Pérdida de peso superior a 3 Kg 1 = No sabe contestar 2 = Pérdida entre 1-3 Kg 3 = No ha perdido peso
3. Movilidad	0 = Confinado a la cama o a la silla de ruedas 1 = Camina en el domicilio pero no sale a la calle 2 = Sale a la calle caminando
4. Problemas neuropsiquiátricos	0 = Demencia o depresión severas 1 = Demencia o depresión leves 2 = Sin demencia ni depresión
5. Índice de masa corporal	0 = IMC < 19 1 = IMC entre 19 y 21 2 = IMC entre 21 y 23 3 = IMC > 23
6. ¿Toma más de 3 fármacos al día?	0 = Sí 1 = No
7. ¿Considera que su estado de salud es mejor o peor que el de la gente de su misma edad?	0 = No es tan bueno 0,5 = No sabe contestar 1 = Igual de bueno 2 = Es mejor
8. Edad	0 = Mayor de 85 años 1 = 80 a 85 años 2 = < 85 años

Se considera criterio de estudio de “fragilidad” un score ≤ 14

ESCALAS DE ESTADIAJE/ESTADIFICACION

Ann-Arbor

- **Estadio I:** afectación de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionar (I-E)
- **Estadio II:** afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un sitio extraganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
- **Estadio III:** afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar (III-E) o esplénica (IIIS) o de ambas (III-ES)
- **Estadio IV:** afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares distantes, con o sin afectación asociada de los ganglios linfáticos.

-**A:** sin síntomas B

-**B:** presencia de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos

-**X:** Bulky >10 cm.

Modificación de Lugano (2014)

Estadio	Afectación	Afectación extranodal
Limitado		
I	Un ganglio o grupo ganglionar	Afectación extraganglionar única sin afectación ganglionar
II	Dos o más grupos ganglionares a un lado del diafragma	Estadio I ó II por afectación ganglionar con afectación extraganglionar contigua
II Bulky*	Igual al II con enfermedad bulky	N.A.
Avanzado		
III	Ganglios a ambos lados del diafragma o ganglios supradiafragmáticos y afectación esplénica	N.A.
IV	Afectación extraganglionar no contigua	N.A.

*Masa bulky sólo mantiene su definición en el linfoma de Hodgkin (≥ 10 cm ó $\geq 1/3$ del $\emptyset$ torácico).

Nota: Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran tejido ganglionar.

Los sufijos A y B sólo se requieren en el linfoma de Hodgkin.

CRITERIOS DE RESPUESTA DE CHESON (2014)

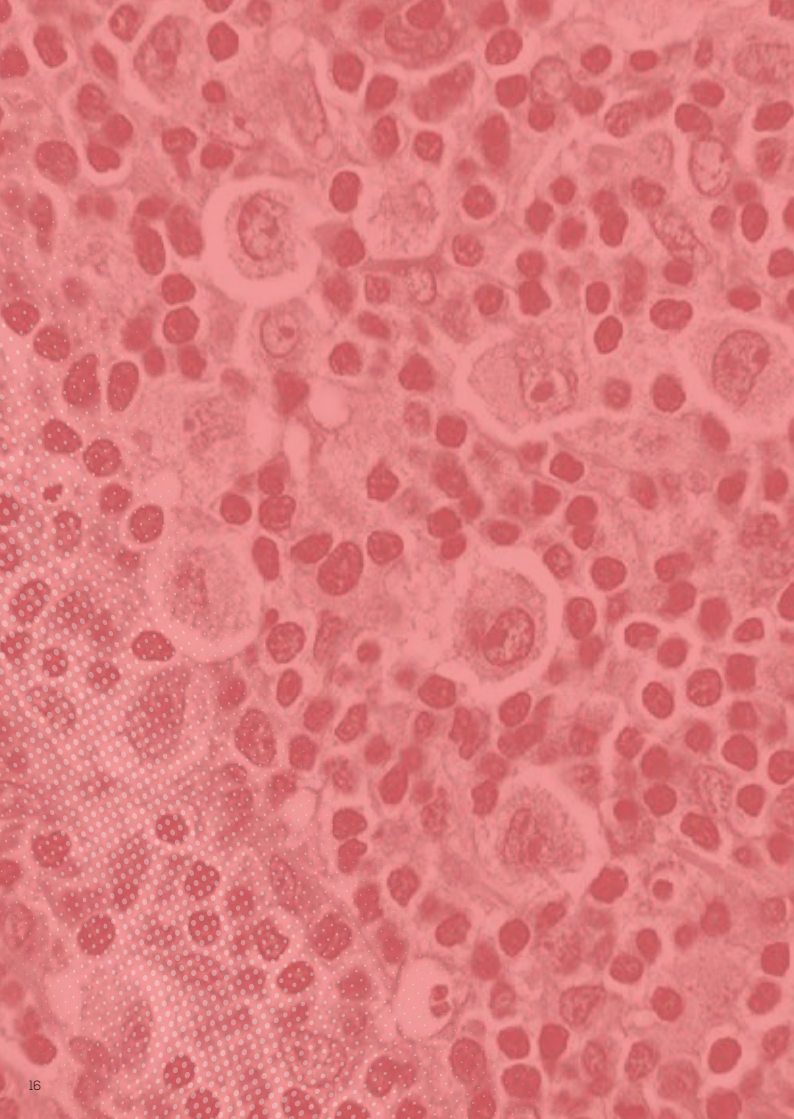
Respuesta y localización	Basada en PET/TAC	Basada en TAC
Completa	Respuesta metabólica completa (RMC)	Respuesta radiológica completa (todo lo siguiente)
Ganglios	*Score 1,2 ó 3 con o sin masa residual	Disminución a $\leq 1,5$ cm de diámetro mayor
Localizaciones extraganglionares	Se considerará RMC en las localizaciones con captación fisiológica alta (anillo de Waldeyer, médula ósea, bazo) si la captación en los sitios de afectación inicial no es mayor que en el tejido normal adyacente.	No localizaciones extraganglionares visibles
Lesiones no medibles	N.A.	Ausentes
Aumento de tamaño de órganos	N.A.	Normalización del tamaño
Lesiones nuevas	No	No
Médula ósea	Sin datos de captación	Normal por morfología; si dudas inmunohistoquímica negativa
Parcial	Respuesta metabólica parcial	Respuesta parcial (todo lo siguiente)
Ganglios y localizaciones extraganglionares	*Score 4 ó 5 con captación disminuida	$\geq 50\%$ de disminución en la SPD de hasta 6 localizaciones ganglionares o extraganglionares medibles. Cuando una lesión sea muy pequeña para medirse por defecto asignar 5x5 mm Si no es visible 0x0 mm Para nódulos > 5 mm usar sus medidas reales Normalización o disminución Reducción de bazo $> 50\%$ del incremento sobre la longitud normal
Lesiones no medibles	N.A.	No
Aumento de tamaño de órganos	N.A.	N.A.
Lesiones nuevas	No	
Médula ósea	Captación residual mayor de la normal pero disminuida respecto a la basal. Si persisten captaciones focales en el seno de respuesta ganglionar considerar RMN, biopsia o nuevo PET posterior.	

No respuesta o enfermedad estable	No respuesta metabólica	Enfermedad estable
Ganglios y localizaciones extraganglionares	*Score 4 ó 5 sin cambios significativos en la captación con respecto a la basal	< 50% de disminución en la SPD de hasta 6 localizaciones ganglionares o extraganglionares medibles. No criterios de enfermedad progresiva.
Lesiones no medibles	N.A.	No aumento consistente con progresión
Aumento de tamaño de órganos	N.A.	No aumento consistente con progresión
Lesiones nuevas	No	No
Médula ósea	Sin cambios respecto a basal	N.A.
Enfermedad progresiva	Enfermedad metabólica progresiva	Se requiere al menos uno de los siguientes
Ganglios y Localizaciones extraganglionares	*Score 4 ó 5 con incremento en la captación con respecto a la basal Aparición de nuevos focos	Aumento del PDP Para una lesión individual el diámetro longitudinal debe ser >1,5 cm y PDP ≥ 50% del nadir y Incremento en el diámetro mayor o menor respecto al nadir de 0,5 cm para lesiones ≤ 2 cm y de 1 cm para > 2 cm Esplenomegalia nueva o recurrente (> 2cm sobre la basal) o crecimiento >50% del incremento sobre la longitud normal Nuevas lesiones no medibles o claro incremento de las preexistentes Recrecimiento de lesiones previamente resueltas Nuevo nódulo mayor de 1,5 cm en cualquier eje Una lesión extranodal nueva > 1cm en cualquier eje. La detección debe ser clara y atribuible al linfoma
Lesiones no medibles	No	Afectación nueva o recurrente
Lesiones nuevas	Nuevas lesiones consistentes con linfoma. Si dudas sobre etiología, biopsia o nuevo PET posterior	
Médula ósea	Afectación nueva o recurrente	

*PET: escala de 5 puntos: 1 no aumento de captación; 2: captación ≤ que el mediastino; 3: captación > que el mediastino pero ≤ hígado; 4: captación moderadamente > hígado; 5: captación marcadamente > hígado y/o nuevas lesiones.

SPD: Suma del producto de los diámetros perpendiculares de múltiples lesiones. PDP producto del diámetro más largo y del perpendicular de una lesión.

La aparición de nuevos fármacos inmunomoduladores en los que no son útiles los criterios de respuesta empleados hasta ahora ha dado lugar a la creación del concepto provisional de “respuesta indeterminada”



CAPÍTULO 2

LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B

VALORACIÓN INICIAL

- Peticiones generales (ver capítulo I)
- PET en pacientes candidatos a terapias curativas o estadios localizados. Si se dispone de PET/TC no es preciso realizar TAC con contraste.
- Punción lumbar (citometría de flujo +/-citología): deberá realizarse en aquellos pacientes que presenten alto riesgo de afectación de SNC:
 - Afectación testicular, de la mama, renal, epidural o
 - Reordenamiento de MYC o
 - LDH elevada y más de una localización extraganglionar

Se realizará profilaxis del SNC en los pacientes de alto riesgo de afectación del SNC con estudio de LCR neagativo con MTX intravenoso, intratecal o triple terapia intratecal (4- 6 dosis)

Si existe afectación del SNC (estudio LCR positivo) se contemplarán esquemas con altas dosis de MTX con o sin triple terapia intratecal, citarabina liposomal, RT holocraneal...en función de la edad del paciente y del momento evolutivo (diagnóstico, refractariedad...)

VALORACIÓN PRONÓSTICA

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI)

- ▶ Estadio de Ann Arbor (III-IV)
- ▶ Edad mayor de 60 años
- ▶ Elevación de LDH
- ▶ Dos o más sitios extraganglionares afectos
- ▶ Estado general (escala ECOG) 2 o superior

A cada uno de los ítems anteriores se le otorga un punto.

Riesgo bajo: puntuación 0-1
Riesgo intermedio bajo: puntuación 2
Riesgo intermedio alto: puntuación 3
Riesgo alto: puntuación 4-5

IPI AJUSTADO A LA EDAD

- ▶ Estadio de Ann Arbor (III-IV)
- ▶ Elevación de LDH

- Estado general (escala ECOG) 2 o superior

A cada uno de los ítems anteriores se le otorga un punto.

Riesgo bajo: puntuación 0

Riesgo intermedio bajo: puntuación 1

Riesgo intermedio alto: puntuación 2

Riesgo alto: puntuación 3

IPI NCCN

- Edad 41 a 60: puntuación 1
- Edad 61- 75: puntuación 2
- Edad >75 años: puntuación 3
- Estado general ≥ 2 : puntuación 1
- Elevación de LDH: aumentada menos de 3 veces el valor máximo: puntuación 1
- Elevación, aumentada más de 3 veces el valor máximo de LDH: puntuación 2
- Afectación extraganglionar (Afectación de MO, SNC, hígado, tracto GI o pulmonar): puntuación 1
- Estadio de Ann- Arbor III ó IV: puntuación 1

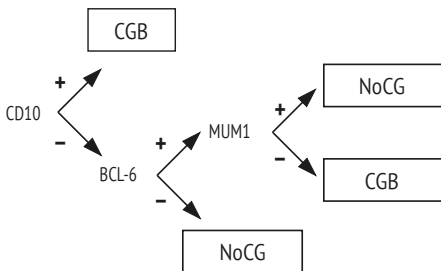
Riesgo bajo: puntuación 0 - 1

Riesgo intermedio bajo: puntuación 2-3

Riesgo intermedio alto: puntuación 4-5

Riesgo alto: puntuación ≥ 6

ALGORITMO DE HANS



TRATAMIENTO

ESTADIOS LOCALIZADOS

Estadios I no bulky IPI 0 ajustado a la edad

R-CHOP x 4 ciclos

Hacer PET:

- PET negativa: parar
- PET positiva: radioterapia en campo afecto.

Estadios I con LDH elevada o masa bulky o estadios II

R-CHOP x 6 ciclos

ESTADIOS AVANZADOS

6-8 ciclos de R-CHOP*

*Los estudios comparativos entre R-CHOP-14 y R-CHOP-21 no han demostrado ventaja del primero.

RADIOTERAPIA

En los pacientes con masas bulky (>10 cm) podría contemplarse la administración de radioterapia sobre dichas localizaciones.

Pacientes jóvenes con IPI ajustado 2-3

Tras 4 ciclos R-CHOP realizar PET (entre día +14 y +21 de 4º ciclo), si se produce una reducción del SUV < 70% cambiar a 2ª línea: R-ESHAP x 3 ciclos y si se obtiene RC con PET negativo ir a TASPE.

En los pacientes en los que persista positividad de la PET valorar trasplante alogénico.

PACIENTES EN RECAÍDA Ó REFRACTARIOS

Candidatos a terapia intensiva

R-ESHAP x 3 ciclos. En los pacientes con R.C. se procederá posteriormente a intensificación con TASPE. Si se obtiene una buena respuesta parcial con poca enfermedad residual, se podría valorar radioterapia pretrasplante y posterior TASPE. En los pacientes en respuesta parcial valorar trasplante alogénico. En los pacientes refractarios intentar ensayo clínico o valorar trasplante.

No candidatos a terapia intensiva

R-GEMOX

Pixantrona en monoterapia es el único fármaco con indicación en tercera y cuarta línea.

PACIENTES MUY ANCIANOS (>80 AÑOS) o “UNFIT”

Utilizar esquema R-Mini CHOP

PACIENTES CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN CARDÍACA

En pacientes con FE < 50%, valorar la utilización de:

R-CEOP ó

R- COMP

LINFOMA PRIMARIO MEDIASTÍNICO

R-DA-EPOCH

Según los resultados del estudio fase II publicado en el New England, en los pacientes con respuesta metabólica completa debería omitirse la radioterapia. Sin embargo, si se ha empleado un esquema convencional tipo R-CHOP no se debería prescindir de ésta. No se recomienda tratamiento de intensificación con trasplante autólogo en los pacientes en respuesta completa.

Considerar TASPE en pacientes que no alcanzan respuesta completa tras la primera línea y tras 1ª recaída. Puede valorarse la radioterapia postrasplante en los pacientes en recaída que no la recibieran durante la primera línea.

Debido a la posibilidad de falsos positivos en el PET/TC en este tipo de linfomas, es aconsejable la confirmación histológica, o bien repetir la PET/TC a las 4-6 semanas, antes de administrar segundas líneas de quimioterapia.

LINFOMAS DOUBLE O TRIPLE HIT

Linfomas difuso de células grandes B con reordenamiento de MYC (t(8;14)), BCL2 (t(14;18)) o BCL6 con gen IgH.

- La IHQ de los informes de AP debe incluir al menos CMYC y BCL2. Siempre que sea posible se realizará por HIS. Discordancia en inmunohistoquímica para considerarlos positivos (CMYC>40% y BCL2>70% es lo más aceptado). En los casos en los que la IHQ sea positiva se deberá confirmar con estudio de hibridación in situ. Se catalogarán como double expresor cuando no se objetive reordenamiento pero sí sobreexpresión. No existen recomendaciones claras en cuanto al tratamiento, optar por R-CHOP ó R-DA-EPOCH.

Este subgrupo presenta un curso más agresivo y una supervivencia menor por alta tasa de refractariedad

- R- DA- EPOCH
- Los pacientes deberían recibir profilaxis del SNC
- No está claro el papel de la intensificación con TASPE en primera línea.

SEGUIMIENTO

Al finalizar el tratamiento:

- exploración clínica
- estudios analíticos
- repetir los estudios que resultaron positivos al diagnóstico
- PET.
- Realizar en los pacientes en los que se haya realizado tratamiento con intención curativa.

Seguimiento en los pacientes en remisión completa:

Durante los dos primeros años

- Valoración clínica con exploración y estudios analíticos cada 3 meses. No se precisa la realización de TC en los pacientes con PET en respuesta metabólica completa.

A partir del tercer año valoración clínica cada 6 meses.

Sólo se realizará TC en los casos en que resulte conveniente por la clínica o los hallazgos exploratorios.

A partir del quinto año puede optarse por alta y seguimiento telefónico anual.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

- R-CHOP: Rituximab: 375 mg/m²i.v. día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m²i.v. día 1, Adriamicina: 50 mg/m²i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m²v.o.días 1-5.
- R-mini-CHOP: Rituximab: 375 mg/m²i.v. día 1, Ciclofosfamida: 400 mg/m²i.v. día 1, Adriamicina: 25 mg/m²i.v. día 1, Vincristina: 1 mg i.v. día 1, Prednisona: 40 mg/m²v.o.días 1-5.
- R-CEOP: Rituximab: 375 mg/m²i.v. día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m²i.v. día 1, Etopósido 50 mg/m²i.v. día 1, Etopósido 100 mg/m²v.o. días 2-3, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m²v.o.días 1-5.
- R-COMP: Rituximab: 375 mg/m²i.v. día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m²i.v. día 1, Adriamicina liposomal: 50 mg/m²i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m²v.o.días 1-5.
- R-ESHAP: Rituximab: 375 mg/m²i.v. día 1, Etopósido: 40 mg/m²i.v. días 2-5, Cisplatino: 25 mg/m²i.v. días 2-5 en infusión de 24 horas, Metilprednisolona: 250 mg/m²i.v. días 2-5, Citarabina: 2 g/m² día 6.
- DA-EPOCH: Rituximab 375 mg/m² I.V. día 1, Etopóxido 50 mg/m² días 1-4 en infusión de 24 horas, Adriamicina 10 mg/m² días 1-4 en infusión de 24 horas, Vincristina 0,4 mg/m² días 1-4 en infusión de 24 horas, ciclofosfamida 750 mg/m² día 5, Prednisona 60 mg/m²/12 horas días 1-5. G-CSF a partir del día 6. Para ajustes de dosis ver artículo original: Dunleavy K. N Engl J Med 2013;368:1408-16.

CAPÍTULO 3

LINFOMA FOLICULAR

VALORACIÓN INICIAL

En el Linfoma Folicular (LF), además, de la valoración establecida para el resto de los Linfomas, en pacientes candidatos a tratamiento con intención curativa, y especialmente en estadios localizados candidatos a tratamiento radioterápico se recomienda la realización de PET/TC.

VALORACIÓN PRONÓSTICA

FLIPI

El Índice Pronóstico Internacional del LF (FLIPI), publicado en 2004, es un sistema pronóstico que asigna 1 punto por cada uno de los siguientes criterios:

- Edad $\geq$ 60 años.
- Estadio Ann-Arbor III ó IV.
- Hemoglobina < 12 g/dL.
- LDH $>$ valor límite máximo de la normalidad.
- Número de afectaciones ganglionares: ≥ 5 .

Grupo de Riesgo Bajo: 0 y 1 punto.

Grupo de Riesgo Intermedio: 2 puntos.

Grupo de Riesgo Alto: 3, 4 ó 5 puntos.

FLIPI-2

En 2009, con datos de pacientes recientemente diagnosticados de LF y tratados ya con esquemas que incluían Rituximab en su diseño, el grupo International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project, publica el FLIPI-2. En este caso, se le asigna 1 punto por cada uno de los siguientes criterios:

- β_2 -microglobulina $>$ valor límite máximo de la normalidad
- Afectación ganglionar > 6 cm. de diámetro máximo.
- Afectación de Médula Ósea.
- Hemoglobina < 12 g/dL.
- Edad > 60 años.

Grupo de Riesgo Bajo: 0 puntos.

Grupo de Riesgo Intermedio: 1 ó 2 puntos.

Grupo de Riesgo Alto: 3, 4 ó 5 puntos.

CRITERIOS GELF DE “BAJA MASA TUMORAL”

El Groupe d'Étude des Lymphomas Folliculaires (GELF) considera a los pacientes con LF con “baja masa tumoral”, los que no presenten ninguno de los siguientes criterios:

- Ganglio o masa tumoral extraganglionar de diámetro ≥ 7 cm.
- Afectación de, al menos, 3 regiones ganglionares, cada una con un diámetro ≥ 3 cm.
- Presencia de cualquier síntoma B.
- Esplenomegalia.
- Síndrome compresivo.
- Derrame pleural o ascitis.
- Afectación de sangre periférica (leucemización) ($> 5 \times 10^9/\text{l}$ células tumorales).
- Citopenias periféricas ($\text{RAN} < 1 \times 10^9/\text{l}$ y/o plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{l}$).

Este dato de “Baja Masa Tumoral” es altamente relevante a la hora de seleccionar el tratamiento de inducción en primera línea.

Recientemente, el grupo alemán GLSG., teniendo en cuenta el estado mutacional de 7 genes, ha desarrollado un modelo pronóstico de riesgo clinicogenético conocido como m7-FLIPI (disponible en <http://www.gls.de/m7-flipi/>) que habrá que determinar a posteriori su aplicabilidad en la práctica diaria.

TRATAMIENTO:

Las recomendaciones terapéuticas que se citan a continuación se refieren a los pacientes con LF grado histológico 1 a 3A, dado que los pacientes con LF grado histológico 3B deberán de ser considerados, a efectos terapéuticos, como Linfomas Difusos de Células Grandes, por lo que se tendrán en cuenta las recomendaciones expresadas en dicho capítulo.

Pacientes con una sola localización (estadios I y estadios II en un solo campo de Radioterapia):

- La Radioterapia loco-regional (en campo afecto o extendido), a la dosis total entre 24 y 36 Gys, continúa siendo el tratamiento estándar.
- La actitud de Esperar y Ver (Watchful Waiting) o la monoterapia con Rituximab deberá de ser valorada en casos muy seleccionados en donde el tratamiento Radioterápico puede tener una importante toxicidad secundaria (por ejemplo, el síndrome seco post-irradiación cervical).
- El tratamiento secuencial (Radioterapia + Quimioterapia) aunque parece que mejora la Supervivencia Libre de Enfermedad, no ha demostrado beneficio en la Supervivencia Global de este grupo de pacientes.

Pacientes en estadio avanzado (estadios II, III y IV) asintomáticos y sin factores de riesgo o con criterios de “baja masa tumoral”

- Dado que en la actualidad, el LF continua considerándose una enfermedad incurable con las aproximaciones terapéuticas actuales, la opción de Esperar y Ver (Watchful Waiting) (vigilancia clínico-biológica activa) hasta progresión del LF constituye una opción válida para este grupo de pacientes.
- De todos modos, en esta situación clínica, es necesario tener en consideración la opinión/preferencia del paciente.

Pacientes en estadio avanzado (estadios II, III y IV) sintomáticos o sin criterios de “baja masa tumoral”

- El Rituximab asociado al esquema quimioterápico CHOP (R-CHOP) ha demostrado un aumento de las tasas de Supervivencia Libre de Enfermedad, Supervivencia Global y Duración de la Respuesta frente al esquema CHOP aisladamente y constituye el tratamiento estándar en la actualidad en este subgrupo de pacientes. Aunque el número de ciclos a administrar y la periodicidad de los mismos no está claramente definida, suelen ser hasta un máximo de 8 con una periodicidad cada 21 días. El esquema Rituximab + Bendamustina (RB) constituye una alternativa coste-efectiva y atractiva en la práctica clínica diaria; de este esquema, con una periodicidad cada 28 días, habitualmente se administran un máximo de 6 ciclos.
- En pacientes con cardiopatía deberá de evitarse la utilización de los fármacos antraciclínicos, por lo que la opción terapéutica de elección es el esquema RB en pacientes menores de 75 años y el esquema R-CVP en pacientes mayores de 75 años.

Pacientes no candidatos a tratamiento con “intención curativa” ó criterios de fragilidad (un-fit) en estadio avanzado (estadios II, III y IV) sintomáticos o sin criterios de “baja masa tumoral”

- Rituximab en monoterapia (375 mg/m² i.v. o 1400 mg. por v.s.c. en pauta semanal, durante 4 semanas).
- Rituximab + Clorambucilo.
- Rituximab + Ciclofosfamida.
- Rituximab + Ciclosfosfamida + Vincristina + Prednisona (R-CVP).

Pacientes con afectación local voluminosa (bulky > de 10 cm.)

Se puede valorar la asociación de tratamiento Radioterápico local (a una dosis máxima de 30 Gys) al tratamiento sistémico previamente señalado como consolidación en lesiones residuales PET+.

Papel del Trasplante Autólogo de stem-cell en primera línea:

En la actualidad y fuera del entorno Ensayos Clínicos, el trasplante autólogo de stem-cell (TASPE) no tiene ningún papel en el tratamiento de primera línea del LF.

TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN EN PRIMERA LÍNEA

El tratamiento inmunoterápico de mantenimiento con Rituximab a la dosis de 375 mg/m² i.v. ó 1400 mg. v.s.c., cada 2 meses durante 2 años, en aquellas pacientes que hayan obtenido la Remisión Completa o Parcial con los esquemas de inmunquimioterapia inducción en primera línea, ha demostrado prolongar significativamente la Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Libre de Enfermedad respecto a la observación, por lo que está indicado en la actualidad.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

En caso de Recaída, es muy importante excluir histológicamente que no se haya producido una transformación histológica (tasa anual del 3% en 15 años) especialmente si:

- Se constatan niveles muy elevados de LDH.
- Se objetiva un gran crecimiento aislado de una afectación ganglionar en concreto.
- Existen síntomas sistémicos.
- Existe el desarrollo de afectación extraganglionar.
- Existe alta captación del SUVmax. en el PET/TC.

En estos casos de Recaída con Factores Clínicos que sugieren Transformación, el PET/TC. puede resultar altamente útil para dirigir al clínico a la región afectada que tiene que rebiopsiar pero, en ningún caso, el PET/TC. sustituye al estudio histológico.

Por otra parte, criterios de Alto Riesgo en Recaída y, por tanto, candidatos a terapias agresivas como el TASPE en 2ª Respuesta, serían la puntuación FLIPI de Alto Riesgo evaluado a la Recaída y por otra parte, una Recaída inferior a 2 años de duración respecto a la terapia anterior.

Pacientes en Recaída Asintomática:

La opción de Esperar y Ver (WW) (vigilancia clínico-biológica activa) hasta progresión de síntomas es la actualmente recomendada.

Pacientes en Recaída Sintomática:

Los esquemas terapéuticos a emplear en esta situación, son:

- Rituximab + Bendamustina (RB).

- Obinutuzumab + Bendamustina (en pacientes refractarios a Rituximab)
- R-CHOP21 (especialmente si se ha utilizado el esquema RB en 1ª línea).
- Rituximab + Etopósido + Prednisolona + ARA-C + Cis-Platino (R-ESHAP (solo para pacientes en los que la respuesta alcanzada se va a consolidar posteriormente con TASPE).
- R-CVP.

En los pacientes de Alto Riesgo candidatos a TASPE se deberá de evitar los esquemas que contengan Fludarabina. Por otra parte, si la Recaída se produce antes de los 6 meses de la última dosis de Rituximab, los pacientes se deben de considerar como “refractarios a Rituximab” y por tanto, no necesariamente debe de volver a administrarse Rituximab dentro del esquema quimioterápico de rescate. Recientemente, la opción chemo-free del esquema R2 (Lenalidomida + Rituximab) deberá de ser valorada como una opción de futuro para pacientes seleccionados.

Pacientes no candidatos a tratamiento con “intención curativa” ó criterios de fragilidad (un-fit) en Recaída Sintomática:

- Bendamustina en monoterapia.
- Rituximab en monoterapia.
- Clorambucilo en pauta oral continúa (asociada o no a esteroides)
- Ciclofosfamida en pauta oral continúa (asociada o no a esteroides).

Papel del TASPE en segunda línea:

El TASPE tiene un papel en el tratamiento de segunda línea del LF en pacientes seleccionados (definidos anteriormente como alto riesgo) en 2ª o ulteriores remisiones.

Papel del tratamiento post-inducción en segunda línea:

Se debe de valorar individualmente el tratamiento de mantenimiento con Rituximab a la dosis de 375 mg/m² i.v. ó 1400 mg. v.s.c. cada 3 meses durante 2 años, en aquellas pacientes que hayan obtenido la 2ª Remisión Completa o Parcial con los esquemas de segunda línea anteriormente mencionados, siendo especialmente recomendable en los pacientes que no lo han recibido en inducción o en los que han tenido una Remisión superior a 2 años tras haberlo recibido.

En los pacientes refractarios a Rituximab, tras alcanzar Respuesta con el esquema Obinutuzumab + Bendamustina, se administrará tratamiento inmunoterápico de mantenimiento con Obinutuzumab a la dosis de 1000 mg. i.v. cada 2 meses, durante 2 años.

TERCERA Y ULTERIORES LINEAS DE TRATAMIENTO

Como posibles opciones en 3ª línea, destaca el Idelalisib como agente único a la dosis de 150 mg. v.o./12 horas. Otras opciones podrían ser T.M.O. Alogénico, la Radioinmunoterapia (Ibritumomab Tiuxetan) ó esquemas que contengan Fludarabina (como el R-FC ó el R-FCMD).

SEGUIMIENTO

Durante los 2 años de tratamiento de mantenimiento con Rituximab, los pacientes deberán de ser evaluados clínica y biológicamente cada 2 meses, realizándose un seguimiento radiológico por TAC, con una periodicidad no superior a 6 meses, aunque según disponibilidad.

Posteriormente, durante los primeros 5 años, se recomienda valoración clínico-biológica semestral con seguimiento radiológico anual por TAC, siempre y cuando las circunstancias clínicas no indiquen otras consideraciones.

LINFOMA FOLICULAR “IN SITU”

Tras el diagnóstico de LF “in situ”, una vez establecida la ausencia de afectación por LF en otras localizaciones en el estudio de extensión, la actitud de “esperar y ver” (WW) es la recomendada, dado su carácter indolente y excepcional progresión sistémica.

ESQUEMAS TERAPEÚTICOS

- R-CHOP: Rituximab: 375 mg/m² i.v. (ó 1400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo) día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m² i.v. día 1, Adriamicina: 50 mg/m² i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m² v.o. días 1-5.
- R-CVP: Rituximab: 375 mg/m² i.v. día 1 (ó 1400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo), Ciclofosfamida: 750 mg/m² i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m² v.o. días 1-5.
- RB: Rituximab: 375 mg/m² i.v. día 1 (ó 1400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo), Bendamustina: 90 mg/m² i.v. días 1-2.
- Rituximab en monoterapia: 375 mg/m² i.v. (ó 1400 mg. v.s.c. a partir de la 2ª dosis) días 1, 8, 15 y 22.
- R2: Rituximab: 375 mg/m² i.v. días 1, 8, 15 y 22, Lenalidomida: 15 mg. v.o./día (ciclo 1; 20 mg. v.o./día ciclos 2-12) días 1 a 21 (cada 28 días).

- Bendamustina en monoterapia: Bendamustina: 120 mg/m² i.v. días 1-2.
- R-ESHAP: Rituximab: 375 mg/m² i.v. día 1 (ó 1400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo), Etopósido: 40 mg/m²/día i.v. días 1-4, 6-Metilprednisolona: 500 mg./día i.v. días 1-4, Cis-Platino: 25 mg/m²/día i.v. en perfusión continua días 1-4 y ARA-C: 2000 mg/m² i.v. día 5.
- Obinutuzumab + Bendamustina: Obinutizumab 1000 mg. i.v. días 1, 8 y 15 (el 1º ciclo) y 1000 mg. i.v. día 1 (resto de ciclos), Bendamustina: 90 mg/m² i.v. días 1-2.

CAPÍTULO 4

LINFOMA DEL MANTO

VALORACIÓN INICIAL

Estadistaje de acuerdo a la clasificación de Lugano. Pruebas a solicitar:

- Pruebas generales (capítulo 1).
- PET/TC: recomendado en estadios localizados (I) en los que se plantee radioterapia (para confirmar estadio localizado) y en pacientes candidatos a trasplante.
- En la biopsia de MO, además de CMF, se enviará muestra a B. Molecular en pacientes candidatos a tratamiento intensivo (por si se plantea estudio de EMR).
- Frotis de SP y citometría de flujo si sospecha de leucemización (a los pacientes a los que no vaya a realizarse biopsia de médula ósea). En pacientes candidatos a trasplante, se enviará muestra de SP a B. Molecular (por si se plantea estudio de EMR).
- Punción lumbar con citología y citometría de flujo en pacientes con la variante blastoide o ante la presencia de síntomas neurológicos.
- Endoscopia digestiva alta y baja en pacientes con síntomas gastrointestinales y en pacientes con estadio localizado (si se plantea un tratamiento abreviado).

VALORACIÓN PRONÓSTICA

Factores pronósticos que deberían estar disponibles en todos los pacientes:

- Biológicos: Índice proliferativo (Ki 67), subtipo histológico.
- Clínicos: ECOG, edad, estadio, afectación extranodal, afectación de SP, LDH, beta2microglobulina, nivel de Hb.
- Índices pronósticos: MIPI y MIPI-c.

MIPI				
Puntos	Edad (años)	ECOG	LDH	Leucocitos ($\times 10^9/L$)
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6,7
1	50-59	-	0,67-0,99	6,7-9,9
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10,0-14,9
3	> 70	-	$\geq 1,50$	$\geq 15,0$
Puntuación			Grupo de riesgo	
0-3			Bajo riesgo	
4-5			Riesgo intermedio	
6-12			Alto riesgo	

LDH (sobre el límite superior de la normalidad)

MIPI-c		
MIPI-c (suma de los puntos)	MIPI (puntos en el MIPI-c)	Ki-67 (puntos en el MIPI-c)
Bajo (0)	Bajo (0)	< 30% (0)
Intermedio-bajo (1)	Bajo (0)	≥ 30% (1)
	Intermedio (1)	< 30% (0)
Intermedio-alto (2)	Intermedio (1)	≥ 30% (1)
	Alto (2)	< 30% (0)
Alto (3)	Alto (2)	≥ 30% (1)

MIPI-c: Índice combinado del índice pronóstico internacional del linfoma de células del manto (MIPI) y el índice Ki-67.

Disponible calculador de MIPI y MIPI-c en:

http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php

TRATAMIENTO

Indicaciones de tratamiento.

Una pequeña proporción de pacientes con LCM tiene un curso clínico indolente, por lo que podría adoptarse una actitud de “esperar y ver” para estos pacientes. Suelen ser pacientes que debutan con linfocitosis, esplenomegalia, escasa enfermedad ganglionar y un índice Ki-67 < 10%, asociándose además con baja expresión o negatividad de SOX11 en la mayoría de casos (en los casos sin adenopatías se puede valorar enviar muestra de SP al Dr. Elías Campo, Hospital Clinic de Barcelona, para determinación de SOX11 por biología molecular).

En el ensayo clínico GELTAMO-IMCL-2015, los criterios utilizados para considerar linfoma del manto indolente son los siguientes:

- Diagnóstico histológico de linfoma de células del manto, formas clásicas, variante de célula pequeña y variante de zona-marginal. No se aceptan las variantes histológicas agresivas: blásticas y pleomórficas (blastoides).
- Paciente asintomático.
- Presentación no ganglionar con implicación de la médula ósea o sangre periférica principalmente.
- Otras presentaciones clínicas asintomáticas son aceptables en caso de carga tumoral baja, lo que incluye linfoma ganglionar con tamaño de los ganglios linfáticos ≤ 2,5 cm en el diámetro máximo y con un bajo índice de proliferación (Ki-67 ≤ 30%).

- Ausencia de citopenias en relación con el linfoma (neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 100 g/L y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$).
- Enfermedad estable sin criterios de progresión clínica durante un mínimo de 3 meses.

ESTADIOS LOCALIZADOS

Pacientes en estadio I sin masas voluminosas ni factores pronósticos adversos: R-CHOP x 3 ciclos + radioterapia en campo afecto (30-36 Gy).

ESTADIOS AVANZADOS

Pacientes candidatos a tratamientos intensificados (<70 años)

- **Tratamiento de inducción:** En base a los resultados de un estudio fase 3, recomendamos R-CHOP x 3 ciclos alternando con R-DHAP x 3 ciclos. Movilización y recogida de progenitores hematopoyéticos tras el 2º (1º R-DHAP) y/o 4º (2º R-DHAP) ciclos. En pacientes con afectación de MO al diagnóstico, movilización tras el 4º ciclo, tras comprobar EMR negativa en MO por CMF.
- **Tratamiento de consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)** con BEAM como acondicionamiento:
 - Pacientes en RC tras la inducción.
 - Pacientes en respuesta parcial (RP) con MIPI de riesgo bajo o intermedio.
- **Tratamiento de mantenimiento post-trasplante.** Según los resultados del ensayo clínico fase 3 “LyMa” (Le Gouill et al, ASH 2016, abs. 145), es recomendable el tratamiento de mantenimiento con rituximab tras el trasplante, a dosis de 375 mg/m² cada 2 meses durante 3 años (uso compasivo).
- **No se realizará trasplante y se pasará a tratamiento de rescate en estas situaciones:**
 - Pacientes en RP y MIPI de alto riesgo.
 - Pacientes refractarios (enfermedad estable o no respuesta).

Pacientes no candidatos a tratamientos intensificados (>70 años)

- **Tratamiento de inducción:**
 - VR-CAP x 6 ciclos si no se va a optar por rituximab de mantenimiento.
 - R-CHOP x 6 ciclos si se va a optar por rituximab de mantenimiento.
 - Como alternativa aún no aprobada para esta indicación (uso compasivo), se utilizará R-Bendamustina x 6 ciclos.

- **Tratamiento de mantenimiento:**

- En base a los resultados de un estudio fase 3, es recomendable el empleo de rituximab de mantenimiento (375 mg/m² cada 2 meses hasta progresión) en los pacientes que han recibido R-CHOP como inducción, aunque aún no está aprobada esta indicación (uso compasivo).
- El tratamiento de mantenimiento con rituximab en los pacientes que han recibido R-Bendamustina como inducción no parece aportar beneficio (Rummel et al, ASCO 2016, abstract 7503) y no se conoce en el momento actual si aporta beneficio tras VR-CAP.

TRATAMIENTO DE RESCATE

Tratamiento de re-inducción a la remisión (independiente de la edad)

Clara recomendación de incluir a los pacientes en ensayos clínicos. Fuera de ensayo, valorar el tratamiento recibido previamente, duración de la respuesta, edad, comorbilidades, perfil de toxicidad de cada fármaco, etc. En estudios fase 3, Ibrutinib en monoterapia ha demostrado superioridad sobre temsirolimus, y R-Bendamustina superioridad sobre R-Fludarabina, por lo que estas podrían ser los tratamientos de elección por su perfil eficacia / toxicidad. Estas son las opciones que parecen más recomendables (basadas en estudios prospectivos):

- Ibrutinib. Aprobado por la AEMPS, EMA y FDA. Es el fármaco que en monoterapia ofrece el mejor perfil de eficacia y toxicidad. La combinación con rituximab parece mejorar la tasa de respuestas en un estudio fase 2, por lo que puede ser una buena opción en pacientes candidatos a trasplante alogénico.
- Bendamustina + rituximab (uso compasivo). Elevadas tasas de respuesta.
- Esquema que contenga altas dosis de Ara-C, si no lo han recibido previamente o la respuesta anterior fue duradera, como la combinación de rituximab, bendamustina y Ara-C (R-BAC, uso compasivo), que ha mostrado elevada eficacia en un pequeño estudio fase 2 (N=20). Por su elevada toxicidad hematológica, el grupo italiano ha disminuido la dosis de Ara-C de 800 a 500 mg/m² en pacientes >65 años en un ensayo posterior (en curso).
- Combinaciones de gemcitabina (uso compasivo). En España, mayor experiencia con R-GEMOX según ensayo GEL-TAMO/R-GemOx-08-04/v2. Buena tolerancia y elevadas tasas de respuesta en los análisis preliminares (López et al, SEHH 2013).
- Lenalidomida está aprobada por la EMA (tras al menos 1 línea) y FDA (tras 2 líneas). Eficacia moderada en monoterapia, aunque las respuestas son duraderas. La combinación con rituximab parece mejorar la eficacia en un estudio fase 2.

- Temsirolimus está aprobado por la AEMPS y la EMA. Eficacia moderada en monoterapia con toxicidad significativa. Mayor eficacia si se combina con rituximab, según los resultados de un estudio fase 2.
- Bortezomib (uso compasivo), aprobado por FDA. Eficacia moderada en monoterapia. Toxicidad elevada cuando se combina con rituximab en varios estudios fase 2. Buenos resultados de la combinación CHOP-Bortezomib en un pequeño estudio fase 2 (N=23), podría ser una opción para pacientes que no hayan recibido CHOP en 1ª línea.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (pacientes < 70 años)

En los ensayos prospectivos con nuevos fármacos (Ibrutinib, lenalidomida, bortezomib y temsirolimus), la mediana de SG oscila entre 1-3 años, por lo que debería proponerse la realización de un trasplante de consolidación a los pacientes <70 años con linfoma del manto refractario o en recaída:

- Con trasplante alogénico con acondicionamiento no mieloablativo se han obtenido resultados prometedores en series cortas de pacientes. Debe considerarse en pacientes <65-70 años con donante compatible y enfermedad quimiosensible.
- El trasplante autólogo ofrece peores resultados que en primera línea y no parece muy recomendable. Se puede ofrecer a pacientes no trasplantados previamente con remisión previa duradera y que alcanzan RC con el tratamiento de rescate. También a pacientes que alcanzan una 1ª RC tras 2 líneas de tratamiento.

SEGUIMIENTO

La evaluación de la respuesta se realizará según los criterios de Lugano (Cheson, 2014) (ver capítulo 1), 4-6 semanas tras la quimioterapia de inducción (salvo sospecha de progresión precoz) y 3 meses tras el TAPH, con repetición de las pruebas que fueron patológicas al diagnóstico. Se debe realizar PET/TC en los pacientes candidatos a trasplante.

La frecuencia del seguimiento no ha sido validada en estudios prospectivos. Posible estrategia: Visitas cada 3 meses los 2 primeros años y después cada 6 meses de forma indefinida, con historia clínica, exploración física y analítica en cada visita. TAC cada 6 meses los 2 primeros años y anual los años 3, 4 y 5 de seguimiento. Después sólo si sospecha de recaída. Confirmar recaídas con biopsia siempre que sea posible.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS RECOMENDADOS

INDUCCIÓN

- R-CHOP: dosis convencionales, alternando con R-DHAP: Rituximab 375 mg/m² IV d1, Dexametasona 40 mg d1-4 IV ó VO, Citarabina 2000 mg/m²/12h IV d2, Cisplatino 100 mg/m² en infusión continua de 24 horas d1, cada 21 días, 6 ciclos totales (3 de cada régimen).
- VR-CAP: Bortezomib 1.3 mg/m² SC d1, 4, 8, y 11, Rituximab 375 mg/m² IV d1, Ciclofosfamida 750 mg/m² IV d1, Doxorrubicina 50 mg/m² IV d1, Prednisona 100 mg/m² VO d1-5, cada 21 días, 6-8 ciclos.
- R-CHOP: dosis convencionales, 6-8 ciclos.
- R-Bendamustina (uso compasivo): Rituximab 375 mg/m² IV d1, Bendamustina 90 mg/m² IV d1-2, cada 28 días, 6 ciclos.

MANTENIMIENTO

- Rituximab (uso compasivo): 375 mg/m² cada 2 meses, 3 años en pacientes trasplantados o hasta progresión en pacientes no trasplantados.

RESCATE

- **Ibrutinib:** 560 mg diarios VO hasta progresión.
- **R-Ibrutinib (uso compasivo):** Ibrutinib 560 mg diarios VO hasta progresión. Rituximab 375 mg/m² IV, semanal x 4 semanas durante el ciclo 1, luego el día 1 de los ciclos 3-8, posteriormente una vez cada 2 ciclos hasta los dos años.
- **R-Bendamustina (uso compasivo):** Ya descrito.
- **R-BAC (uso compasivo):** Rituximab 375 mg/m² IV d1, Bendamustina 70 mg/m² IV d2-3, Citarabina 800 mg/m² (500 mg/m² en pacientes >65 años) IV d2-4, cada 28 días, entre 4-6 ciclos.
- **R-GEMOX (uso compasivo):** Rituximab 375 mg/m² IV d1, Gemcitabina 1000 mg/m² IV d2, Oxaliplatino 100 mg/m² IV d2, Dexametasona 20 mg VO d1-3, cada 2 semanas, 6-8 ciclos.
- **Lenalidomida:** 25 mg VO d1-21, cada 28 días, ciclos hasta progresión de la enfermedad.
- **R-Lenalidomida (uso compasivo):** Rituximab 375 mg/m² IV d1, 8, 15 y 22 solo de ciclo 1, Lenalidomida 20 mg VO d1-21, cada 28 días, ciclos hasta progresión de la enfermedad.
- **Temsirolimus:** 175 mg IV semanal 3 semanas, después 75 mg IV semanal, hasta progresión.

- **R-Temsirolimus (uso compasivo):** Ciclo 1: Temsirolimus 25 mg IV semanal, Rituximab 375 mg/m² IV semanal (4 dosis). Ciclos 2-12: Temsirolimus 25 mg IV semanal, Rituximab 375 mg/m² IV día 1 de los ciclos impares (ciclos 3, 5, 7, 9 y 11). Ciclos cada 28 días. Máximo de 12 ciclos o 2 ciclos tras RC.
- **Bortezomib (uso compasivo):** 1.3 mg/m² SC días 1, 4, 8, y 11 de cada ciclo de 21 días, hasta un máximo de 17 ciclos, ó 4 ciclos tras RC.
- **CHOP-Bortezomib (uso compasivo):** CHOP a dosis estándar y Bortezomib a dosis de 1.6 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días, 6-8 ciclos totales.

CAPÍTULO 5

LINFOMAS EXTRANODALES DE LA ZONA MARGINAL (MALT)

GASTROINTESTINALES

VALORACIÓN INICIAL

- Gastroscoopia y si es posible Ecoendoscopia con biopsias múltiples (8-12 tomas) y visión en fresco de *Helicobacter pylori* (Hp). Si la histología no confirma Hp realizar test no invasivos: test del aliento, serología, detección en heces.
- Determinar t(11; 18) (q21; q21), gen BIRC3-MALT1, por FISH en muestra histológica en caso de resistencia a antibióticos.
- Examen ORL.
- MALT Intestinal: *Campilobacter jejuni* en la biopsia del tumor (PCR, inmunohistoquímica o FISH) proteinograma /detección de cadenas pesadas.

ESTADIFICACIÓN

Clasificación de Lugano y/o Ann-Arbor modificado

Clasificación de Lugano

Estadio I: El tumor confinado al tracto gastrointestinal. Puede ser lesión única o múltiple no contigua

- **Estadio I₁:** limitado a mucosa-submucosa
- **Estadio I₂:** hasta muscularis y serosa

Estadio II: El tumor se extiende al abdomen. Se subdivide en

- **Estadio II₁:** afectación de ganglios locales (paragástricos en el linfoma gástrico y paraintestinales en linfoma intestinal)
- **Estadio II₂:** afectación de ganglios distales (paraaórticos, paracava, pélvicos o inguinales; ganglios mesentéricos en el caso de linfoma intestinal)
- **Estadio II_E:** El tumor penetra en la serosa e implica órganos adyacentes o tejidos

Estadio III-IV: Hay enfermedad extranodal diseminada o concomitante nodal supradiaphragmática

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE MALT GASTRICOS

ESTADIOS INICIALES (I/II)

(ver gráfico página 42)

ESTADIO AVANZADO (IV)

- El tratamiento es la erradicación de Hp (en los casos en que este sea negativo también se puede intentar)
- Sólo se iniciará tratamiento en caso de clínica presente (sangrado, progresión, afectación función de órganos, etc...). y ante la falta de consenso y de estudios se puede iniciar tratamiento Quimioterápico +/- Ac monoclonales.
- No hay consenso en cuanto a la QT utilizada pero los casos con t (11; 18) no responden a alquilantes.

- La cirugía sólo esta indicada en casos de las infrecuentes complicaciones (perforaciones, sangrados...)
- Seguimiento no consensuado, semejante a Linfomas foliculares.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE MALT GI NO GASTRICOS (intestinales)

- En estadios iniciales se puede utilizar RT o tratamiento antibiótico contra *C. jejuni* o *H. pylori* que si pueden llevar a la RC (Ampicilina 500 mg-1 gr /6 horas o metronidazol - 500 mg/12 horas- o según cultivos) con tiempo prolongado de administración. Estadio avanzado semejante a los gástricos pero el tratamiento de soporte nutricional es básico.
- No hay consenso en como hacer el seguimiento. Semejante a los gástricos.
- En el caso de recaída (más frecuente que en el caso de los gástricos) es frecuente constatar la transformación a LNH con histologías más agresivas y en cualquier caso de debe administrar RT y/o QT más tratamiento antibiótico y soporte nutricional.

NO GASTROINTESTINALES

(Afectación cutánea en capítulo de Linfomas Cutáneos)

VALORACIÓN INICIAL

- Determinación de *Chlamydia psittaci* (Cp) en caso de MALT de anejos oculares sobre la muestra histológica si es posible o en células mononucleares de sangre periférica (PCR) + examen oftálmico + Resonancia magnética nuclear.
- Pruebas de función pulmonar y broncoscopia en caso de afectación pulmonar o función tiroides en caso de afectación del mismo.
- Ac anti SSA y SSB en los casos de afectación salivar (descartar Sd. Sjögren) y examen ORL
- Fibrogastroscopia

ESTADIFICACION

Clasificación de Ann Arbor.

TRATAMIENTO

ESTADIOS LOCALIZADOS I-II (único lugar extralinfático afecto o un ganglio o tejido afectado contiguo al órgano extralinfático):

- RT loco regional (30-40 Gy en 15-20 fracciones, aunque se describen casos de hasta 50 Gy). En caso de MALT ocular vigilar las cataratas y efectos locales adversos de RT.
- La cirugía se reserva en casos de lesión muy localizada y que se pueda realizar escisión completa (en caso de afectación pulmonar lóbulos o lóbulo medio y en afectación cutánea en lesiones solitarias en zonas no radiables)
- Antibióticos como la doxiciclina en el caso de afectación ocular con o sin confirmación

CAPÍTULO 6

LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL

VALORACIÓN INICIAL

- No es imprescindible para el diagnóstico la esplenectomía para el estudio histológico del bazo. El diagnóstico puede realizarse en la mayoría de casos integrando el estudio de la morfología y citometría en SP y la histología e inmunohistoquímica en MO
- Biopsia y aspirado de médula ósea con citogenética y FISH: característica delección 7q.
- Casos determinados: crioglobulinas.

ESTADIFICACIÓN

No es útil la estadificación de Ann-Arbor porque la MO y la SP están habitualmente afectas.

Índice pronóstico

Intergrupo italiano

Factores de riesgo

Hb < 12 g/dL.

LDH >normal.

Albúmina < 3,5 g/dL.

Grupos de riesgo

Bajo riesgo: ningún factor de riesgo (83% supervivencia a los 5 años).

Intermedio: un factor de riesgo (72% supervivencia a los 5 años).

Alto: dos o más factores de riesgo (56% supervivencia a los 5 años).

Nuevo índice pronóstico (agosto de 2012 SMLZSG): HPLL

Índice pronóstico:

$0,02 \times \text{Hb (g/dL)} + 0,006 \times \text{plaquetas (10}^9\text{/l)} - 1 \times \text{LDH (1 si es alta; 0 si es normal)} - 1 \times \text{adenopatías extrahiliares (1 si hay; 0 si no hay)}.$

Grupos pronósticos

A: bajo riesgo: IP > 2,6 supervivencia a los 5 años: 94%.

B: intermedio: IP > 0,9 y < 2,6 supervivencia 5 años: 78%.

C: alto riesgo: IP < 0,9 supervivencia 5 años: 69%.

HPLLs (simplificado)

Establecen puntos de corte para facilitar su uso en la práctica clínica:

- Hb < 9.5g/dL
- Plaquetas < 80.000/uL
- Aumento de LDH

- Presencia de linfadenopatías extrahiliares

Grupos pronósticos:

A: Bajo riesgo: ningún factor adverso. Supervivencia a los 5 años: 95%

B: Intermedio riesgo: 1 o 2 factores: Supervivencia a los 5 años 87%

C: alto riesgo: 3 o 4 factores: Supervivencia a los 5 años: 68%

TRATAMIENTO

Un tercio de los pacientes no precisan tratamiento al diagnóstico.

La indicación más frecuente de tratamiento es el desarrollo de esplenomegalia masiva y citopenias secundarias.

En el momento del diagnóstico:

Si el VHC es positivo: Consultar con hepatólogo y tratamiento (en el 75% de los casos el linfoma remite paralelamente a la aclaración del ARN viral del VHC).

Si el VHC es negativo o no hay respuesta al tratamiento del VHC o hay contraindicación:

Enfermedad asintomática: watch and wait.

Enfermedad activa o sintomática*:

**rituximab.

La guía GEL-TAMO recomienda en grupo de alto riesgo : inmunoquimioterapia

* Enfermedad activa: Hb < 10 g/dl; plaquetas < 80.000/ul; disconfort abdominal; síntomas constitucionales.

**La dosis de rituximab en monoterapia es de 375 mg/m² semanal durante 4-6 semanas.

Recaídas o progresión

Considerar la esplenectomía si no se efectuó en 1.ª línea.

Si fue esplenectomizado: rituximab en monoterapia.

Si recibió monoterapia con rituximab algunos vuelven a responder a rituximab, o asociar al rituximab quimioterapia tipo R-Bendamustina.

SEGUIMIENTO

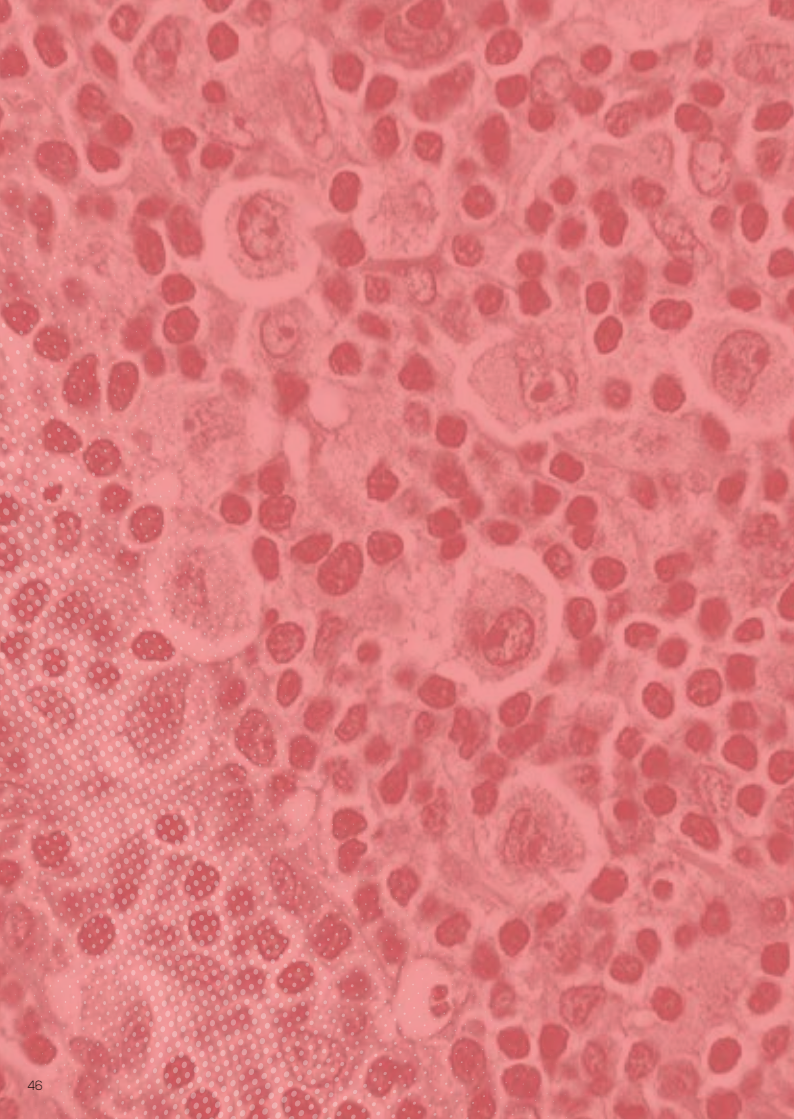
PACIENTES NO TRATADOS

Si el paciente está asintomático y es de bajo riesgo: cada 6 meses.

Si el paciente está asintomático, pero el riesgo es intermedio o alto: seguimiento cada 3 meses.

PACIENTES TRATADOS

Seguimiento clínico cada 6 meses durante 5 años. Pruebas de imagen según hallazgos clínicos.



CAPÍTULO 7

LINFOMA BURKITT

VALORACIÓN INICIAL

- Peticiones generales (ver el capítulo 1).
- TAC o RMN de cabeza si hay afectación mandibular, de la órbita, nasal, nasofaríngea, paranasal.
- Punción lumbar: estudio citológico y por citometría de flujo.
- Valoración por ORL si hay afectación del cuello.
- Valoración oftalmológica, si hay afectación de la órbita.
- Mamografía bilateral si hay afectación de la mama.
- PET/TC (La realización de PET/TC en este tipo al diagnóstico, ha de obviarse si retrasa el inicio tratamiento)
 - * Pacientes menores 70 años: PET/TC sin contraste, con medición del diámetro mayor de la lesión tumoral de mayor tamaño.
 - * Pacientes mayores 70 años: TC t-a-p (y cervical si sospecha de infiltración)

ESTADIFICACIÓN

En pacientes adultos suele emplearse la clasificación de Ann-Arbor. No obstante, en niños y adultos jóvenes está muy extendida la clasificación del St. Jude/Murphy.

CLASIFICACIÓN DE MURPHY:

- Estadio I: afectación extraganglionar aislada o de una sola cadena ganglionar, con exclusión de mediastino, abdomen o espacio epidural.
- Estadio II: afectación extraganglionar única asociada a afectación ganglionar regional. Afectación de dos o más cadenas ganglionares en el mismo lado del diafragma. Dos localizaciones extraganglionares con o sin afectación ganglionar regional, en el mismo lado del diafragma. Tumor gastrointestinal primario, generalmente en la región íleo-cecal, con o sin afectación ganglionar mesentérica.
- Estadio III: localización a ambos lados del diafragma. Todas las localizaciones intratorácicas (mediastino, pleura, timo). Todas las localizaciones abdominales extensas.

Todas las localizaciones epidurales o paraespinales.

- Estadio IV: afectación del SNC o invasión medular inicial, sean cuales sean las otras localizaciones.

VALORACIÓN PRONÓSTICA

- Bajo riesgo: estadios localizados I y II, no masa bulky (> 10 cm), ECOG 0 o 1 y LDH normal, simple masa abdominal o enfermedad abdominal completamente resecada.
- Alto riesgo: resto.

Nuevo score publicado en 2013 a partir de un estudio de registro:

Puntuación:

- Edad 40 a 59 años o raza negra: 1 punto.
- Edad 60 a 79 años o estadio III/IV: 2 puntos
- Edad igual o mayor 80 años: 4 puntos

Grupos de riesgo:

- Bajo (supervivencia a 5 años: 71%): 0-1 puntos.
- Intermedio-bajo (supervivencia a 5 años: 55%): 2 puntos.
- Intermedio-alto (supervivencia a 5 años: 41%): 3 puntos.
- Alto (supervivencia a 5 años: 29%): 4 o más puntos.

TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA

- Protocolo Pethema Burkimab (distingue pacientes menores y mayores de 55 años).

En pacientes mayores de 70 años el R-DA-EPOCH con profilaxis de SNC puede ser una alternativa adecuada.

En pacientes muy mayores o con grandes comorbilidades, valorar tratamiento terapia estandar con CHOP más rituximab con intratecal con metotrexate como tratamiento paliativo.

TRATAMIENTO EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

Si es posible ensayo clínico.

Nueva quimioterapia a altas dosis (R-EPOCH dosis ajustada-pacientes sin afectación SNC-; RICE, RIVAC, RGDP), seguida de trasplante autólogo o alogénico si la enfermedad es quimiosensible.

Si la enfermedad es quimiorresistente no parece beneficiarse de trasplante autólogo: tratamiento paliativo o ensayo clínico.

SEGUIMIENTO

- **Tras el tratamiento:** al mes de finalizar el tratamiento y se realizará:
 - Anamnesis, exploración física.
 - Estudios analíticos.
 - Repetir todas las exploraciones alteradas (PET/TC, TAC torácica, abdominal y pélvica, biopsia medular, etc.).
- **Seguimiento si RC:** no hay estudios comparando seguimientos; en líneas generales, hemos de tener en cuenta:
 - La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros 12 meses después de terminar el tratamiento y son raras tras el segundo año.
 - Las recaídas habitualmente son sintomáticas y raramente son solo identificadas por estudios de imagen.

Así:

- Cada mes: el primer año.
- Cada tres meses el segundo año,
- Cada 6 meses tres años más.
- Anualmente durante 5 años.

Pruebas a realizar:

- Anamnesis, exploración física.
- Estudios analíticos.
- No recomendado TCs de seguimiento en pacientes en RC. En pacientes con hallazgos equívocos en el PET/TC de reevaluación, se valorará repetir la prueba a los 3 meses.
- PET/TC sin contraste si sospecha de recaída, antes y después de cada línea de rescate y antes y después (ía +100) del trasplante de progenitores hematopoyéticos.

LINFOMA BURKITT-LIKE con aberración 11q

Nueva entidad provisional: morfológicamente y fenotípicamente similar a L. Burkitt clásico pero con ausencia reordenamiento MYC.

Diferencias con LB clásico: cariotipo más complejo, bajos niveles de expresión MYC, cierto grado de pleomorfismo citológico y frecuente presentación nodal.

Valoración, tratamiento y seguimiento como Linfoma Burkitt.

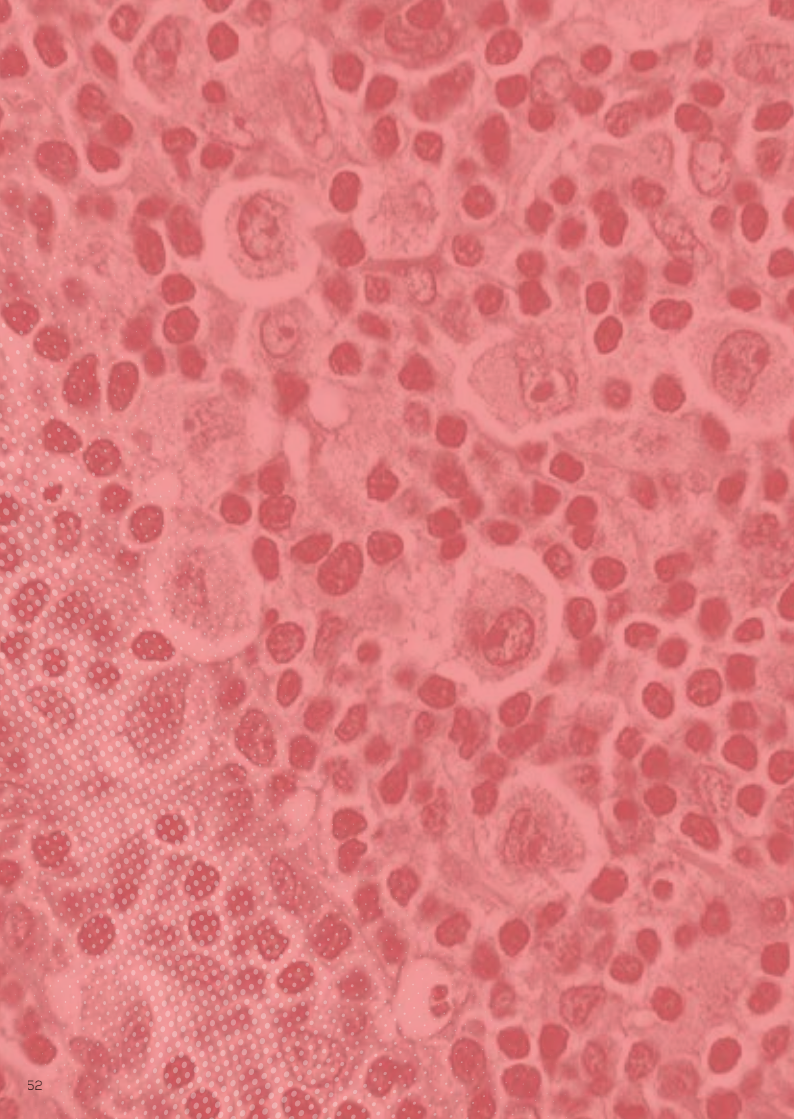
LINFOMA B ALTO GRADO, NOS

Incluiría los Linfomas B difusos de apariencia blastoide y ausencia de translocaciones MYC, BCL-2 o BCL-6, que en clasificación OMS 2008, eran incluidos en Linfomas intermedios entre LBCGD y LB.

Valoración, tratamiento y seguimiento: como Linfoma Burkitt.

ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS:

- R-EPOCH dosis ajustada: rituximab 375 mg/m² /día infusión en 3 horas, día 1; doxorubicina 10 mg/m² /día, etoposido 50 mg/m² /día y vincristina 0.4 mg/día en infusión continua 1, 2, 3, 4 (96-horas total); ciclofosfamida 750mg/m² en infusión de dos hora, día 5 y prednisona 60 mg/m² cada doce horas (120 mg/m² /día) días 1, 2, 3, 4, 5.
- RICE: Tres ciclos. Rituximab 375 mg/m² día 1 y 3 de cada ciclo (día 1 solo en el ciclo 3), con ifosfamida 3,000 mg/m² y etoposido 100 mg/m² días 3, 4 y 5 y carboplatino 635 mg/m², día 3 solo.
- RIVAC: Rituximab 375 mg/m² día 1, ifosfamida 1.500 mg/m²/día en infusión continua los días 1,2,3,4 y 5, MESNA 1.500 mg/m²/día los días 1,2,3,4 y 5 en infusión continua, etopóxido 60 mg/m²/día los días 1,2,3, 4 y 5, citarabina 2000 mg cada 12 horas x 4 dosis.
- RGDP: Rituximab 375 mg/m² i.v. día 1; gemcitabine 1.000 mg/m² i.v. días 1 y 8; dexametasona 40 mg I.V. días 1 a 4; cisplatino 25 mg/m² i.v. días 1 a 3 cada 21 días.



CAPÍTULO 8

LINFOMAS TRANSFORMADOS (LT)

VALORACIÓN INICIAL

- Considerar la posibilidad de transformación de un linfoma indolente cuando se produzca:
 - Aumento rápido de LDH.
 - Crecimiento rápido de adenopatías.
 - Afectación extraganglionar.
 - Empeoramiento del estado general o aparición de síntomas B.
 - Hipercalcemia.
- El diagnóstico debe realizarse por histopatología siempre que sea posible por biopsia incisional o escisional mejor que por biopsia con aguja. Es aconsejable analizar la muestra del paciente al diagnóstico y a la transformación a nivel molecular .(enviar muestras en fresco, congeladas o en parafina al laboratorio de biología molecular del Servicio de Hematología de Salamanca)
- **Papel de la PET/TC:**

La realización de PET puede seleccionar regiones con SUV elevado y elegir el sitio a biopsiar por lo que se recomienda su realización siempre que se sospeche transformación o recaída en un linfoma folicular o en otros síndromes linfoproliferativos en los que se sospeche transformación.

PROPUESTA DE TRATAMIENTO

Paciente joven fit:

- **Pacientes que no han recibido antraciclinas:**

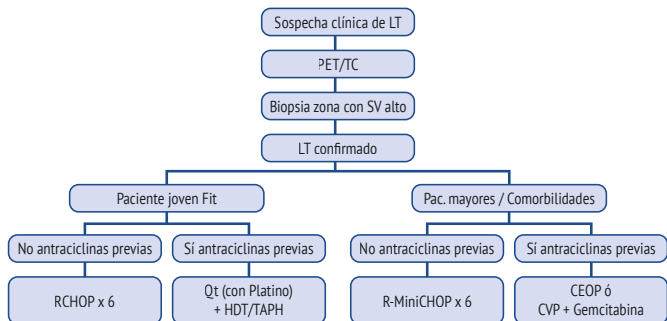
R-CHOP x 6 ciclos. A continuación, considerar consolidación con HDT y TAPH para los pacientes más jóvenes, aptos, sobre todo si han tenido tratamiento previo para LF.

- **Pacientes que han tenido exposición a antraciclinas previamente:**

Regímenes de QT de rescate conteniendo platino y consolidación con TAPH. (R-ESHAP o similar)

Pacientes de edad avanzada y/o unfit:

Considerar R-miniCHOP en pacientes que no han recibido antraciclinas, o regímenes sin antraciclinas como R-CEOP (sustituyendo doxorubicina por etopósido) o R-CVP + gemcitabina en pacientes que han recibido previamente antraciclinas



Síndrome de Richter (SR)

Definición: transformación de LLC en un linfoma agresivo, en la mayoría de casos en LDCGB.

En el 80-90% de los casos el SR está relacionado con el clon original de LLC-SR clonalmente relacionado. Sin embargo, puede encontrarse SR no relacionado clonalmente.

Se han descrito transformaciones a otras histologías como a Linfoma de Hodgkin (variante Hodgkin de SR, HVRS) aunque mucho menos frecuente.

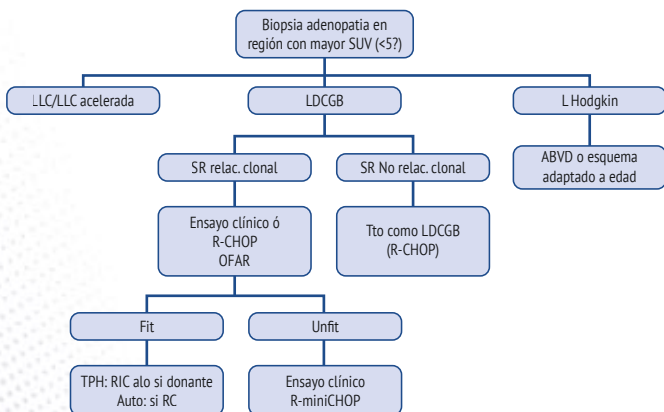
Determinación de relación clonal es importante en este tipo de linfomas pues de ello puede depender el pronóstico y el tratamiento.

El SR no relacionado clonalmente tiene mejor pronóstico. (SG 5 a.) comportándose como LDCGB de novo. En SR clonalmente relacionados, la supervivencia media varía entre los 8 y 24 meses.

La PET en este caso puede ayudar a seleccionar pacientes para realizar biopsia, pues SUV >5 es sugerente de SR.

TRATAMIENTO:

Propuesta de algoritmo de tratamiento SR



OFAR: oxaliplatino 25 mg/m²/d días 1-4, fludarabina 30 mg/m²/d días 2-3, ciatarabina 1 g/m²/d los días 2-3 y Rituximab 375 mg/m²/d el día 3.

CAPÍTULO 9

LINFOMA PRIMARIO DEL SNC

VALORACIÓN INICIAL

- Peticiones generales (ver el capítulo 1).
- RMN cerebral y medular si presentase síntomas que sugieran afectación.
- Examen del fondo de ojo
- Punción lumbar con CMF si no existe contraindicación.
- PET/TC en pacientes candidatos a tratamiento curativo.

VALORACIÓN PRONÓSTICA

Emplearemos la escala del IELSG:

- Edad > 60 años.
- Elevación de LDH.
- Estado general (escala ECOG) 2 o superior.
- Elevación de proteínas en el LCR.
- Afectación de estructuras profundas en el cerebro.

A cada ítem se le asigna un punto. Se estratifica en tres grupos de riesgo:

- Bajo riesgo: 0-1 puntos.
- Riesgo intermedio: 2-3 puntos.
- Alto riesgo: 4-5 puntos.

TRATAMIENTO

Tratamiento de primera línea

Pacientes < 70 años candidatos a tratamiento intensivo:

- Esquema del IELSG: MTX (3,5 g/m², día 1 infundiendo 0,5 g/m² en 15 minutos y 3 g/m² en tres horas y citarabina (2 g/m², cada dosis en un hora cada 12 horas, los días 2 y 3). Los ciclos se repiten cada tres semanas. Se administran 4 ciclos si tras los dos primeros se obtiene respuesta (RC, RP, EE). Este esquema ha mostrado buenos resultados con toxicidad aceptable (FFS a 3 años: 70, 32 y 20% para los grupos de bajo, intermedio y alto grado).
- Esquema MATRIX del IELSG. En este protocolo han añadido al MTX y citarabina, Rituximab y Thiotepe, con mejores resultados. Según este grupo el esquema MATRIX será un nuevo estándar de tratamiento. Añade Thiotepe 30 mg/m² el día 4 y Rituximab 375 mg/m² los días 0 y 5.
- Otra alternativa sería B-RAM: protocolo de GELTAMO, elaborado en 2015. Incluye BCNU, MTX, Ara-C y Rituximab.

En ambos esquemas se recomienda **consolidación con TASPE** en los que pacientes que logren respuesta parcial o completa. El TASPE puede mejorar la SG, SLE y reducir

la neurotoxicidad asociada a la radioterapia.

En cuanto el regimen de acondicionamiento, el que actualmente ofrece mejores resultados es: BCNU 400 mg/m² día-6 y thiotepa 5 mg/kg/día los días -5 y -4 (BEAM parece menos eficaz y busulfán-thiotepa más tóxico).

En los pacientes refractarios se puede optar por radioterapia y si se obtiene remisión completa, consolidar con TASPE.

Pacientes no candidatos a tratamiento intensivo:

En un metaanálisis reciente dicen que los pacientes mayores se benefician de la utilización de dosis altas de MTX y que la combinación con agentes alquilantes orales como temozolomida o procarbina es preferible a las combinaciones agresivas con MTX (MTX + AraC + otras cosas) que se da en jóvenes.

En pacientes con ECOG adecuado podría valorarse MTX entre 1-3 g/m² cada 15 días (se puede empezar con 3 y si le produce mucha mucositis bajar) + temozolomida 100 mg/m² del 1-5/mes. Valorar añadir rituximab. Mínimo 3 ciclos (6 dosis MTX). El MTX a pasar en 3-4 horas.

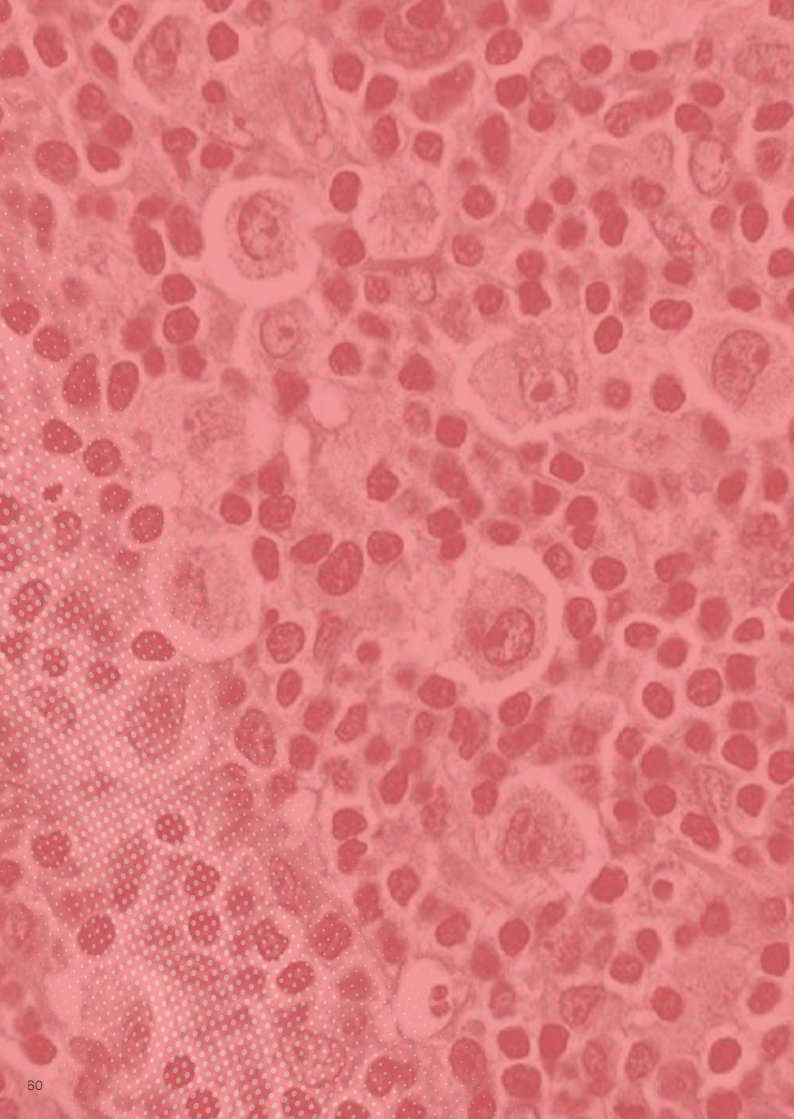
- Temozolamida: alquilante oral, poco tóxico y atraviesa la BHE intacta. Se puede usar en monoterapia o combinado con Rituximab.
- Radioterapia, aunque la neurotoxicidad es muy elevada, especialmente en los mayores de 60 años.

Tratamiento en recaída o refractarios.

- Inclusión en ensayo clínico.
- Radioterapia.
- Ibrutinib: es capaz de atravesar la barrera y los resultados son promotores.
- Temozolamida, en monoterapia o combinado. Recientemente se han comunicado resultados prometedores con el esquema TEDDI-R2 (temozolamida, etopósido, doxil, dexametasona, ibrutinib y Rituximab)
- Esquema CYVE: que combina Citarabina a altas dosis y Etopósido.
- Lenalidomida: eficaz en monoterapia y prolonga la SLP tras R-MTX de rescate.
- R-AraC-Thiotepa: in press (grupo alemán)

SEGUIMIENTO

En los pacientes que obtengan remisión completa se efectuará una RNM durante los dos primeros años cada 6 meses. Posteriormente, hasta los 5 años, una RMN anual.



CAPÍTULO 10

LINFOMAS T

VALORACIÓN INICIAL

- **La histología debe revisarse por un patólogo experto siempre que existan dudas diagnósticas**
- Puede ser precisa la confirmación por biología molecular de clonalidad T en la biopsia ganglionar
- Biopsia ósea con CMF y biología molecular si hay sospecha de infiltración y el paciente es candidato a trasplante.
- La PET/CT puede realizarse al diagnóstico y al final del tratamiento en pacientes candidatos a tratamiento con intención curativa. No debe cambiarse el tratamiento precozmente en base a la misma fuera de ensayos clínicos.
- RM en casos de afectación de partes blandas, sobre todo en pacientes con afectación de cabeza y cuello.

VALORACIÓN PRONÓSTICA

En los linfomas T periféricos existe un índice (PIT) que parece ser más útil que el IPI. Este índice otorga un punto a cada uno de los siguientes factores:

- ▶ Edad > 60 años
- ▶ ECOG $\geq$ 2
- ▶ Elevación de LDH
- ▶ Infiltración de M.ósea

Grupo 1: puntuación 0

Grupo 2: puntuación 1

Grupo 3: puntuación 2

Grupo 4: puntuación 3-4

Índice de Korea: síntomas B, estadio III/IV, LDH alta, ganglios regionales

En los linfomas NK es importante realizar la PCR de EBV en sangre; su persistencia es sinónimo de recaída o progresión de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Tratamiento de Primera Línea.

Los pacientes al diagnóstico deben ser discutidos con un centro experto y si existe la posibilidad de ser tratado en un ensayo clínico se le debe proponer al paciente su traslado a otro centro.

Quimioterapia

Los regímenes con antraciclinas permanecen como el estándar a pesar de sus resultados poco satisfactorios.

CHOP 21 x 6.

CHOEP 21 x6, según estudio del Grupo alemán más eficaz en pacientes con LNH ALK+ y aquellos jóvenes de bajo riesgo.

Subtipos específicos

Linfomas T/NK

Los pacientes con linfoma T/NK deben recibir esquemas altas dosis de MTX y L-Asparaginasa.

Recomendamos el esquema SMILE.

Linfoma T asociado a Enteropatía

Los resultados reportados recientemente por el Grupo inglés con IVE /MTX seguido de trasplante autólogo son prometedores. Recomendamos este tratamiento

LNH T Anaplásico

El LNH Anaplásico ALK positivo es de mejor pronóstico dentro de los linfomas T, sin embargo los pacientes con IPI elevado tienen peor pronóstico. Quizás en ellos deba plantearse un trasplante autólogo de consolidación.

Radioterapia

Tratamiento de elección en pacientes con subtipo NK/nasal localizado, combinado con QT.

En la última publicación del SMILE 16 los pacientes reciben RT en sandwich tras 2-3 ciclos (50Gy), tolerancia mejor que al principio; parece lógico realizarla en pacientes con enfermedad No diseminada.

En otros subtipos de LNH T, la RT se recomienda como parte de la terapia combinada en estadio I.

Trasplante Autólogo

Se realizará en 1ª RC, salvo en anaplásico ALK+ con IPI bajo o intermedio y en estadios localizados (candidatos a QT + RT).

Si el paciente no alcanza RC tras el primer régimen se recomienda realizar el trasplante autólogo tras obtener RC tras terapia de rescate.

Trasplante Alogénico

Pacientes que no hacen RC tras dos líneas de QT, en aquellos que recaen tras

trasplante autólogo y en algunos pacientes como parte de la terapia de primera línea (linfoma hepatoesplénico y paniculítico gamma delta). La edad límite del trasplante alogénico puede considerarse los 70 años.

Terapia de rescate

En aquellos pacientes en los que la primera RC fue larga y que alcanzan RC tras terapia de rescate puede plantearse un trasplante autólogo si antes no se ha realizado; para el resto de pacientes se recomienda un trasplante alogénico, si se encuentra un donante emparentado o No emparentado adecuados; en ausencia de donante idéntico o si el trasplante es urgente se puede plantear un trasplante haploidéntico.

Los esquemas de rescate empleados son: ESHAP, Gencitabina/oxaliplatino, esquemas con MTX/LASN y los resultados recientemente publicados por el Grupo francés con bendamustina son prometedores

Nuevos fármacos: pralatrexate, aprobado en EEUU, romidepsina, Crizotinib (LNH ALK pos), brentuximab (LNH CD30 pos) son algunos de los fármacos que han mostrado eficacia en LNH T refractarios.

- Brentuximab: el CD30 se expresa ampliamente en el LNHTA, por lo que el brentuximab vedotin ha sido aprobado por la FDA en 2011 y recientemente por la EMA como terapia de rescate en este tipo de linfomas. En el estudio fase II se reportó una tasa de RG del 86% (RC 57%), con una DR 12.6 meses y una SLP de 13,3 meses. El efecto secundario más frecuente es la neuropatía periférica.

- En el estudio de la romidepsina, se reclutaron 131 pacientes, con una media de 2 líneas previas (1 a 8). 25% (RG 33/130), con 15% (19/130) de RC/RCi, ninguna característica influyó en la respuesta. La mediana de DR fue de 17 meses. De los 19 pacientes que respondieron, 17 (89%) no han progresado on una mediana de 13 meses. Los efectos adversos más comunes $\geq$ grado 3 fue la trombopenia were (24%), neutropenia (20%), e infecciones (19%).

- Respecto al Pralatrexate (estudio PROPEL), 111 pacientes recibieron en tratamiento, con una mediana de líneas previas de 3 (1 a 12). La respuesta fue del 29% (32 de 109), incluyendo 12 respuestas completas (11%) y 20 RP (18%), con una mediana de Duración de la respuesta de 10.1 meses y una mediana de SLP y SG de 3.5 y 14.5 meses respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes grados 3-4 fueron trombopenia (32%), mucositis (22%), neutropenia (22%), y anemia (18%).

Siempre que sea posible, incluir a los pacientes en ensayos clínicos.

SEGUIMIENTO

La valoración de respuesta se hará con TAC y las otras pruebas positivas realizadas al diagnóstico.

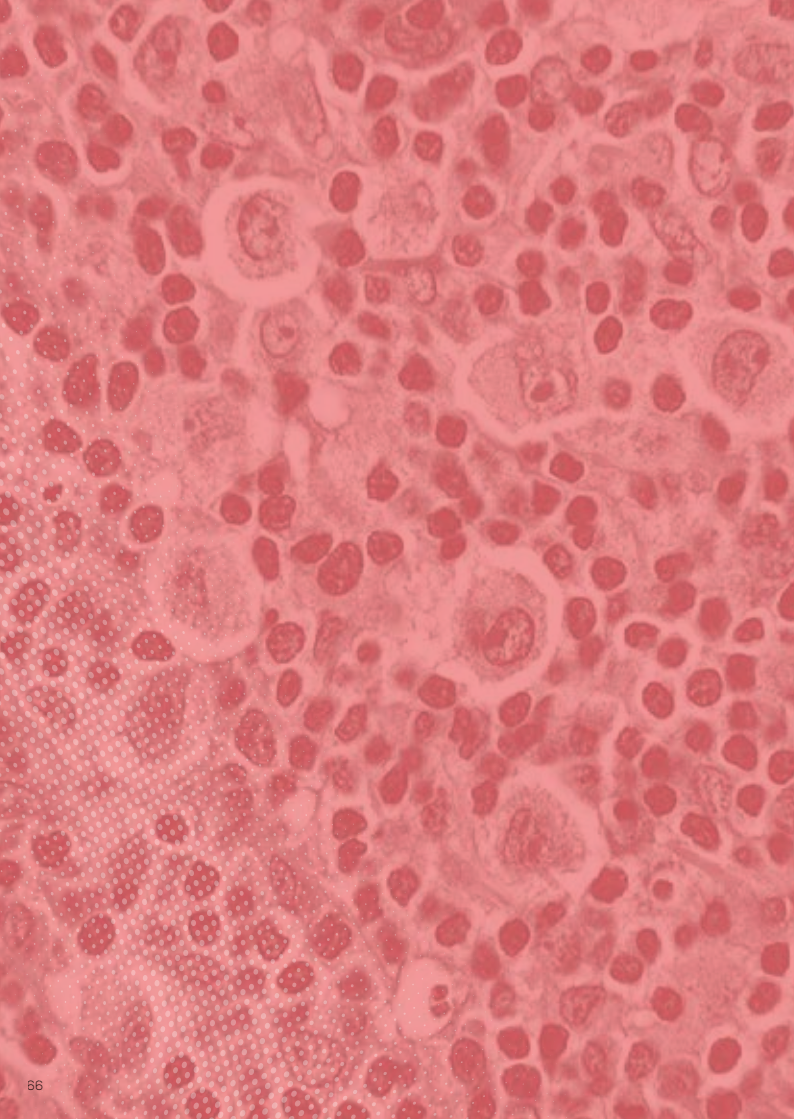
Si se hizo PET/CT al diagnóstico, se puede repetir

La mayoría de las recaídas se producen durante los primeros tres años por lo que debe hacerse un seguimiento clínico estricto.

Fuera de ensayos clínicos o tratamientos con intención curativa se recomienda un TC tras la RC cada 6 meses el primer año y revisión clínica como en el LBDCG (cada 3 meses los dos primeros años y después cada 6 meses. Si se sospecha progresión se realizará TC y/o PET/CT

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

- CHOP (standard), CHOEP (CHOP + VP16)
- SMILE: MTX 2 grs /m² (iv 6 horas) día 1+ leucovorin 15 mg/m² vo o iv /6h días 2,3,4. IFosfamida 1500 mg/m² días 2,3 y 4 + MESNA 300 mg /m² vo o iv a las 0,4 y 8 h; dexametasona 40 mg iv o vo días 2,3 y 4.; VP16 100 mg/m² iv días 2,3 y 4..LASN (Ecoli) 6000 UI/M² iv días 8,10,12,14,16,18 y 20. + G-CSF . N° de ciclos 3-6.
- Tratamiento IVE/MTX. *CHOP (750 mg/m², iv día1), doxorubicin (50 mg/m², iv, día 1), vincristina (1.5 mg/m²; máximo 2 mg iv día 1), and prednisona (40 mg/m², vo, días 1-5). **IVE (día +21 y +49 y +77) ifosfamida (3000 mg/m², iv, days 1-3) (+ MESNA), epirubicin (50 mg/m², iv, day 1), y etoposido (200 mg/m², iv, days 1-3). Día +42,+70,+98: methotrexate (1500 mg/m², intravenously, day 1) + rescate con acido folínico. Recogida de CPSP tras IVE .
- Gencitabina +oxaliplatino (ver Linfoma BDCG)



CAPÍTULO 11

OTROS LINFOMAS

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST-TRASPLANTE

VALORACIÓN INICIAL

Pruebas de Imagen: PET/ TAC

Fundamental el estudio de la carga viral de EBV

TRATAMIENTO

Síndromes linfoproliferativos postrasplante de órgano sólido: dependiendo del tipo de trasplante, el riesgo de SLPP es diferente.

Lesión precoz: caracterizada histológicamente por una proliferación linfoproliferativa no monomórfica, que puede ser hiperplasia linfoplasmocítica o hiperplasia paracortical similar a la secundaria a infección por VEB.

Se reducirá la inmunosupresión (IS) a lo largo de 2-4 semanas:

- Si No RC y enfermedad localizada: Cirugía o RT
- Si No RC y enfermedad avanzada: Rituximab x4. Si No RC: R-CHOP x 4 + suspender IS en trasplante renal.
- Si RC en cualquiera de los anteriores supuestos: continuar con la reducción de IS y seguimiento

Lesión más avanzada: polimórfica o monomórfica (histológicamente linfoma difuso de células grandes B CD20+): Reducir IS y Rituximab x 4 dosis:

- Si RC, otras 4 dosis de Rituximab, continuar reducción de IS y seguimiento
- Si No RC: R-CHOP x 4 y dependiendo de la respuesta valorar suspender la IS si Tx renal o cirugía/radioterapia si enfermedad localizada.
- Si no RC: terapia de rescate seguida o no de trasplante autólogo. Si EBV positivo y accesible inmunoterapia celular anti EBV, valorar esta opción como alternativa.

Lesión monomórfica con histología diferente de LBDCG o Linfoma primitivo del SNC: tratamiento adaptado al subtipo (Linfoma de Hodgkin, Burkitt, etc)

SLP Post-Trasplante hematopoyético: suelen ser más precoces, generalmente en los 6 primeros meses postrasplante; son más frecuentes en trasplante haploidéntico.

Independientemente del tipo de lesión, si CD 20 +: Rituximab x 4 dosis.

- Si RC: seguimiento
- Si No RC: R-CHOP x 4. Valorar RT, cirugía, ILD o terapia adoptiva anti EBV

LINFOMA PLASMABLÁSTICO

Estrategias terapéuticas:

DA- EPOCH con o sin asociación con Bortezomib x 6 ciclos. Incluir profilaxis Intratecal con cada ciclo. Valorar como tratamiento de consolidación TASPE en la primera remisión completa.

En pacientes VIH Positivo tratamiento antirretroviral

LINFOMA INTRAVASCULAR

Debe realizarse RMN cerebral a todos los pacientes y estudio del LCR.

Estrategias terapéuticas:

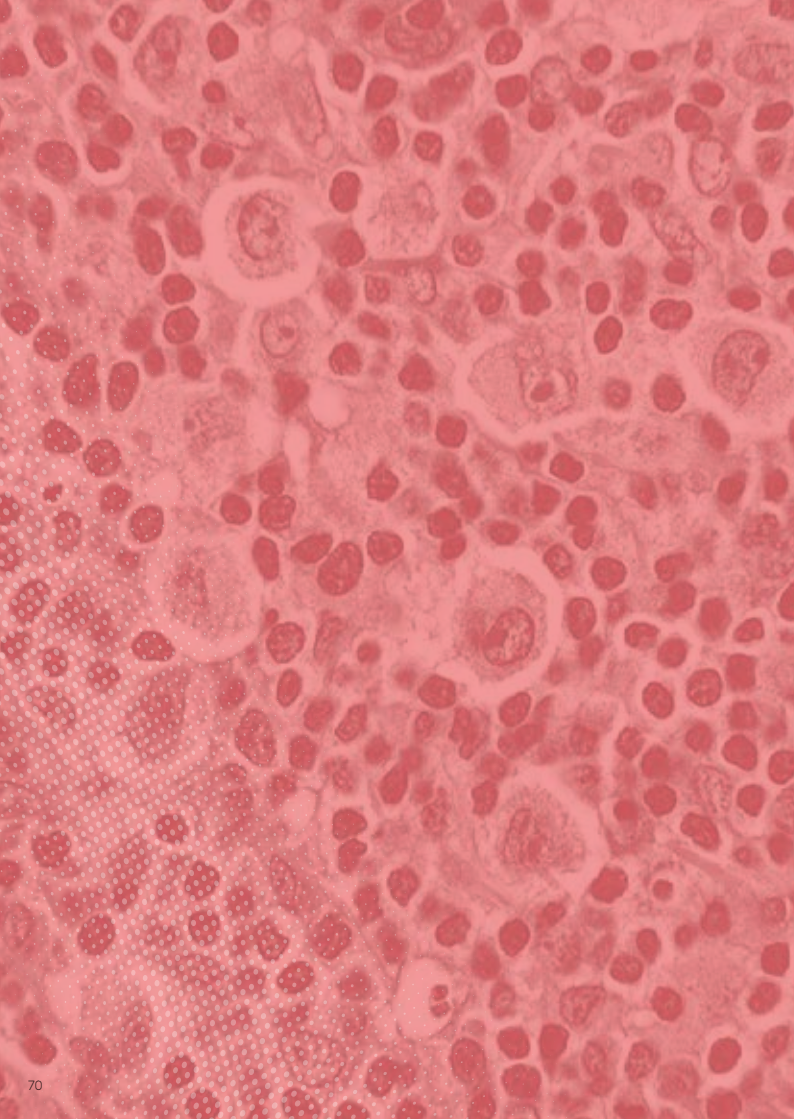
R-CHOP. Valorar tratamiento de intensificación con TASPE en 1ª R.C.

Todo paciente con clínica neurológica debe recibir TIT en primera línea aunque no se logre demostrar infiltración del SNC.

LINFOMA PRIMARIO DE CAVIDADES

Estrategias terapéuticas:

- El esquema más usado es el CHOP.
- Parece que la adición de bortezomib podría ser útil en este tipo de linfomas.
- En los pacientes con SIDA, es importante el tratamiento antirretroviral (TARGA).



CAPÍTULO 12

LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE LA ZONA MARGINAL

VALORACIÓN INICIAL:

Se requiere una biopsia representativa que englobe a la piel afecta y la exclusión de enfermedad no cutánea.

Se prefiere escisión cutánea que un Punch, en todo caso si se realizase Punch cutáneo se precisaría al menos un diámetro de 4mm.

Pruebas iniciales ver capítulo 1

Serología para *Borrelia* y/o DNA de *Borrelia* en la piel afecta en zonas endémicas (Europa)

La Biopsia de Médula se debe considerar ante la sospecha de afectación sistémica.

ESTADIAJE:

Para el estadio se usará el EORTC/International Society for Cutaneous lymphomas (ISCL) TNM ver páginas 75 y 76.

TRATAMIENTO

- Enfermedad focalizada (una sola lesión o lesiones en un sólo campo de radioterapia) T1-2
 - Se recomienda el uso de radioterapia con una dosis de 20 a 36Gy incluyendo margen sano (2C)
 - La escisión quirúrgica o ver y esperar se podría valorar en aquellas zonas donde la irradiación puede provocar iatrogenia importante
- Enfermedad multifocal T3
 - Observación (2C)
- Enfermedad multifocal sintomática T3
 - El tratamiento directo intralesional con triamcinolona o radioterapia o escisión son preferibles a la inmunoterapia o al rituximab. (2C)

Siempre que se objetive enfermedad no cutánea se tratará como un linfoma folicular de bajo grado. (Ver capítulo correspondiente)

Se ha observado una recaída tras radioterapia de aproximadamente el 50%, las recomendaciones de tratamiento son las mismas que en primera línea.

LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO CENTROFOLICULAR

VALORACIÓN INICIAL:

Se requiere una biopsia representativa que englobe a la piel afecta y la exclusión de enfermedad no cutánea.

Se prefiere escisión cutánea que un Punch, en todo caso si se realizase Punch cutáneo se precisaría al menos un diámetro de 4mm.

Pruebas iniciales ver capítulo 1

Serología para Borrelia y/o DNA de Borrelia en la piel afecta en zonas endémicas (Europa)

La Biopsia de Médula se debe considerar ante la sospecha de afectación sistémica y/o antes del inicio de tratamiento.

ESTADIAJE:

Para el estadio se usará el EORTC/International Society for Cutaneous lymphomas (ISCL) TNM ver páginas 75 y 76.

TRATAMIENTO

- Enfermedad focalizada (una sola lesión o lesiones en un sólo campo de radioterapia) T1-2
 - Se recomienda el uso de radioterapia con una dosis de al menos 30Gy incluyendo margen sano de al menos 1-1.5cm (2C)
 - La escisión quirúrgica o ver y esperar se podría valorar en aquellas zonas donde la irradiación puede provocar iatrogenia importante
- Enfermedad multifocal no extensa T3
 - Se recomienda tratamiento con radioterapia a todas las lesiones o actitud expectante antes que la escisión o poliquimioterapia (2C)
- Enfermedad multifocal extensa T3
 - Se recomienda el uso de Rituximab antes que abstención terapéutica, radioterapia o poliquimioterapia (2C)
 - La poliquimioterapia se reserva para aquellos casos que no responden al rituximab.

Se ha observado una incidencia de recaída tras Radioterapia de aproximadamente el 30%, las recomendaciones de tratamiento son las mismas que en primera línea.

LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES, DE LAS PIERNAS

DIAGNÓSTICO

Se requiere una biopsia representativa que englobe a la piel afecta y la exclusión de enfermedad no cutánea.

Un 15% de los pacientes debutarán sin afectación de extremidades Inferiores

ESTADIO:

Pruebas iniciales ver capítulo 1

Hacer Biopsia de Médula

Para el estadio se usará el EORTC/International Society for Cutaneous lymphomas (ISCL) TNM

TRATAMIENTO

Se recomienda el uso de Rituximab asociado a esquemas de quimioterapia basado en antraciclinas (R-CHOP) +/-Rdtp en campo afecto.

Se puede valorar el uso de Radioterapia local o inclusión en Ensayos clínicos en casos seleccionados.

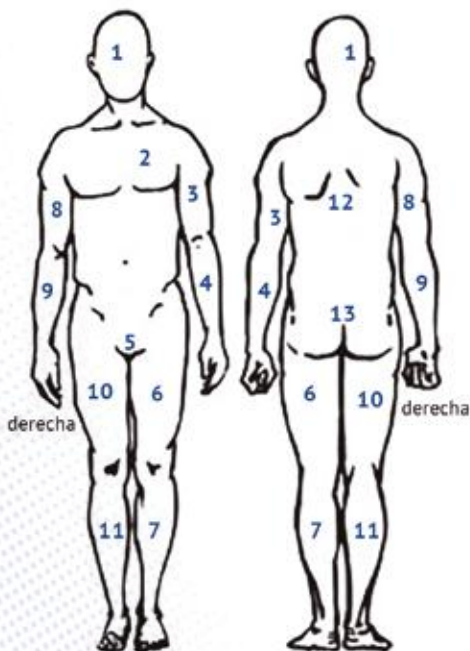
En caso de recaída administrar R-CHOP si no ha sido administrado en primera línea, en caso diferente administrar tratamiento de segunda línea según esquema del capítulo de LBDCG

Se ha observado una tasa de recaídas del 50%, la recaída extracutánea no es infrecuente.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN TNM PARA LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS QUE NO SEAN MICOSIS FUNGOIDE Y SÍNDROME DE SÉZARY: PROPUESTA DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE LINFOMAS CUTÁNEOS (ISCL) Y EL GRUPO DE TRABAJO DEL LINFOMA CUTÁNEO DE LA ORGANIZACIÓN EUROPEA DE INVESTIGACIÓN Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER. (EORTC).

Clasificación

T	
T1:	lesión cutánea única
T1a:	lesión única <5cm de diámetro
T1b:	lesión única >5cm
T2:	lesiones cutáneas múltiples en una zona del cuerpo o en 2 zonas contigua
T2a:	todas las lesiones localizadas en un área <15cm de diámetro
T2b:	todas las lesiones localizadas en un área >15cm y <30cm de diámetro
T2c:	todas las lesiones localizadas en un área >30cm de diámetro
T3:	afectación cutánea generalizada
T3a:	lesiones múltiples afectando 2 zonas del cuerpo no contiguas
T3b:	lesiones múltiples afectando más de 3 zonas del cuerpo
N	
N0:	No afectación ganglionar clínica o histológica
N1:	afectación de una región ganglionar periférica a la que drene la zona de la lesión cutánea
N2:	afectación de 2 o más regiones ganglionares periféricas o cualquier región ganglionar que no drene la zona de la lesión cutánea
N3:	afectación de ganglios no periféricos
M	
M0:	no evidencia de enfermedad extracutánea no ganglionar
M1:	afectación extracutánea no ganglionar



- | | |
|----|---------------------------------------|
| 1 | Cabeza y cuello |
| 2 | Tórax |
| 3 | Parte superior brazo izquierdo |
| 4 | Parte inferior brazo izquierdo y mano |
| 5 | Genitales |
| 6 | Parte superior pierna izquierda |
| 7 | Parte inferior pierna izquierda y pie |
| 8 | Parte superior brazo derecha |
| 9 | Parte inferior brazo derecha y mano |
| 10 | Parte superior pierna derecha |
| 11 | Parte inferior pierna derecha y pie |
| 12 | Espalda |
| 13 | Glúteos |

Sistema de clasificación TNM para los linfomas cutáneos primarios distintos de Micosis fungoide y síndrome de Sézary: propuesta de la ISCL y la EORTC.

Youn H. Kim et al. July 15, 2007; Blood: 110 (2)

TT_i: lesión cutánea únicaT1a: lesión única<5cm de diámetroT1b: lesión única>5cm diámetroT2: lesiones cutáneas múltiples en una zona del cuerpo o en 2 zonas contiguasT2a: todas las lesiones localizadas en un área <15cm de diámetroT2b: todas las lesiones localizadas en un área >15cm y<30cm de diámetroT2c: todas las lesiones localizadas en un área >30cm de diámetroT3: afectación cutánea generalizadaT3a: lesiones múltiples afectando 2 zonas del cuerpo no contiguasT3b: lesiones múltiples afectando más de 3 zonas del cuerpo.

NN_o: afectación ganglionar clínica o histológicaN1: afectación de una región ganglionar periférica a la que drene la zona de la lesión cutáneaN2: afectación de 2 o más regiones ganglionares periféricas o cualquier región ganglionar que no drene la zona de la lesión cutáneaN3: afectación de ganglios no periféricos.

MM_o: no evidencia de enfermedad extracutáneas no ganglionarM1: afectación extracutánea no ganglionar.

CAPÍTULO 13

LINFOMAS T CUTÁNEOS

MICOSIS FUNGOIDE/SÍNDROME DE SÉZARY

Forma clásica MF: parches/placas eritemato-descamativas, persistentes con tendencia a zonas no expuestas (nalgas, mamas) y a recaer en ellas (zonas santuario)

Variantes MF:

- MF eritrodérmica: eritrodermia
- MF hipopigmentada: parches hipocrómicos/acrómicos con fina descamación superficial. Frecuente en niños
- MF papular: pequeñas pápulas salpicadas por cualquier área corporal coexistiendo con parches y placas
- Parapsoriasis en pequeños parches: parches pequeños escamosos
- MF vesiculo-ampollosa y dishidrosiforme: lesiones vesiculo-ampollosas en palmas y plantas coexistiendo con lesiones típicas de MF clásica
- MF foliculotropa: pápulas, lesiones acneiformes y placas con refuerzo folicular
- Síndrome de piel péndula granulomatosa: pliegues de piel redundante y colgante en flexuras naturales por elastofagocitosis
- Reticulosis pagetoide localizada: placas psoriasiformes con descamación superficial, únicas o escasas, frecuentemente en áreas distales de las extremidades
- MF poiquilodérmica: atrofia con anomalías de la pigmentación y abundantes telangectasias, con frecuencia en mamas y región glútea
- MF siringotropa: parches alopecicos con puntos eritematosos en su seno e hiposudoración
- Variantes histopatológicas peculiares: MF granulomatosa, MF intersticial, MF en transformación en células grandes

SS: eritrodermia, prurito intenso, linfadenopatías y afectación de sangre periférica. Requiere la visualización de células de Sézary circulantes + recuento de células de Sézary (recuento absoluto + % linfocitos circulantes)

Evidencia de clona T dominante por PCR más uno de los siguientes:

- Recuento absoluto de células Sézary $\geq 1000/\mu\text{L}$,
- Población expandida CD4+ ó CD3+ dando lugar a ratio CD4/CD8 ≥ 10 ,
- Expansión de células T CD4+ con un fenotipo anormal:
 - ratio CD4+/CD7- $\geq 40\%$ ó
 - ratio CD4+/CD26- $\geq 30\%$

Diagnóstico diferencial: MF eritrodermica y SS y linfoma T cutáneo eritrodermico; MF hipopigmentada y vitiligo; MF papular y papulosis linfomatoide tipo B; MF foliculotropa y acné; MF en transformación en células grandes y linfoma anaplásico primario cutáneo y papulosis linfomatoide; SS y eritrodermias inflamatorias, eritrodermia clonal, linfoma T cutáneo eritrodermico

- (1) Reconocer a través de la historia clínica, exploración física e histología las diferentes variantes clínicopatológicas de la MF. Difícil el diagnóstico precoz
- (2) La presencia de células de Sézary en < proporción puede verse en cuadros de MF

VALORACIÓN INICIAL DEL PACIENTE AFECTO DE LINFOMA T CUTÁNEO

Historia clínica¹:

- Edad
- Características de las lesiones
- Antecedentes personales de neoplasias linfoides
- Estado de inmunodepresión (VIH, trasplante de órganos sólido, tratamientos)
- Presencia de síntomas B

Exploración física completa

- Examen de la piel: tipo (parches y/o placas y/o tumores), tamaño, número y extensión de las lesiones (T) (ver figura 1)
- Identificación de adenomegalias (si $\geq 1,5$ cm, palpación y características) y/o visceromegalias

Biopsia de piel²: amplia (biopsia en huso), en ocasiones repetir. Estudio histopatológico + inmunofenotípico + reordenamiento de los genes del TCR³

Analítica: peticiones generales + serología/PCR de HTLV1 en población de alto riesgo⁴ + estudios especiales⁵

Pruebas de imagen:

- TAC tóraco abdominopélvico +/- PET-TC (+ sensible)⁶
- TAC cervical en casos seleccionados

Biopsia ganglionar escisional: si $\geq 1,5$ cm, duras, irregulares, adheridas. Estudio histopatológico + inmunofenotípico + reordenamiento de los genes del TCR

Punción aspiración y biopsia de médula ósea⁷

Estudios genéticos. Identificación de mutaciones específicas⁸

- (1) Las manifestaciones clínicas pueden permitir establecer la diferenciación entre procesos con una imagen histológica similar o, incluso, inducir una sospecha diagnóstica en el caso de lesiones precoces con hallazgos histopatológicos no específicos
- (2) Conveniente partir la biopsia y dejar en fresco (congelación) para estudios moleculares. Evitar que se seque antes de congelar. En lesiones en parches y formas eritodérmicas realizar varias biopsias en lesiones/zonas distintas desde la primera inspección
- (3) La interpretación de los resultados debe realizarse siempre dentro del contexto de las características clínicas, histopatológicas e inmunofenotípicas. Los resultados falsamente positivos no son excepcionales
- (4) Suroeste de Japón, centro y sur de África, América Central, sureste de Estados Unidos y en el área del Caribe. También ha sido reportada en Colombia, Costa Rica, Ecuador y otros países de América del Sur
- (5) Valoración afectación sangre periférica en casos en los que la biopsia de piel no es diagnóstica, especialmente en estadio T4 incluyendo: recuento células de Sézary (recuento absoluto y % de los linfocitos circulantes), citometría de flujo y reordenamiento del gen del TCR (si sospecha de afectación).
- (6) Opcional: **MF en casos seleccionados:** estadio $\geq T2$, variantes transformada de célula grande y foliculotropa, si adenopatías palpables
- (7) Considerar en: **MF estadios IIB, III y IV; >5% de células Sézary del total de linfocitos**
- (8) delección 9p21, pérdida del gen MTAP, sobreexpresión TOX

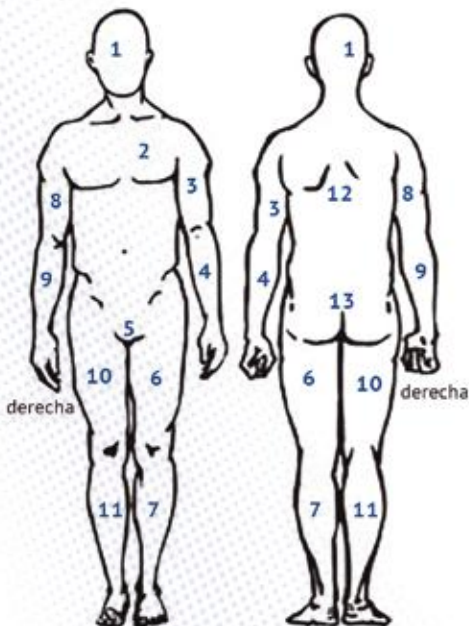


FIGURA 1

1	Cabeza (3,5%) y cuello (1%)
2	Tórax (13%)
3	Parte superior brazo izquierdo (2%)
4	Parte inferior brazo izquierdo (1,5%) y mano (1,25%)
5	Genitales (1%)
6	Parte superior pierna izquierda (4,75%)
7	Parte inferior pierna izquierda (3,5%) y pie (1,75%)
8	Parte superior brazo derecha (2%)
9	Parte inferior brazo derecha (1,5%) y mano (1,25%)
10	Parte superior pierna derecha (4,75%)
11	Parte inferior pierna derecha (3,5%) y pie (1,75%)
12	Espalda (13%)
13	Glúteos (2,5% x2)

ESTADIAJE Y CLASIFICACIÓN.

Propuesta de consenso según las ISCL/EORTC

TNMB para MF y SS	
Piel	
T1	Parches, placas y/o tumores <10% de la superficie cutánea
T2	Parches, placas y/o tumores ≥10% de la superficie cutánea
T2a	Sólo parches
T2b	Parches ± placas
T3	Uno o más tumores (≥1cm diámetro)
T4	Eritema ≥80% de la superficie cutánea
Ganglios	
N0	No ganglios periféricos anormales
N1	Adenopatías periféricas patológicas; histopatológicamente Dutch Gr1 o NCI LN0-2
N2	Adenopatías periféricas patológicas; histopatológicamente Dutch Gr2 o NCI LN3
N3	Adenopatías periféricas patológicas; histopatológicamente Dutch Gr3-4 o NCI LN4
Nx	Ganglios periféricos anormales; no confirmación histológica
Visceral	
M0	No afectación visceral
M1	Afectación visceral (especificar órgano afecto, requiere confirmación histológica)
Mx	Afección visceral; no confirmación histológica
Hematológica	
B0	Ausencia de afectación hematológica significativa: ≤5% linfocitos circulantes ó <250/mcL células Sézary ó <15% células CD4+/CD26- ó CD4+/CD7-
B1	Baja afección hematológica: >5% linfocitos circulantes, ≤1x10 ⁹ /L células de Sézary
B2	Alta afección hematológica: >5% linfocitos circulantes, ≥1x10 ⁹ /L células de Sézary ó células CD4/CD8≥10% ó 40% CD4+/CD7- ó ≥30% CD4+/CD26-

Clasificación				
	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	2	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-20

TRATAMIENTO FRENTE AL PRURITO

Control de la enfermedad:

- Terapias dirigidas a la piel
→ Corticoides
- Terapias sistémicas
→ Vorinostat: eficaz pese a no respuesta de la enfermedad

Tratamiento sintomático:

- **Antihistamínicos:** cetirizina, hidroxizina, ebastina, bilastina,...)
- **Alternativas:** aprepitant, naloxona, naltrexona, butorfanol, mirtazapina, gabapentina, talidomida

Aplicar emolientes

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A LA PIEL

Corticoides tópicos

- RG 90% (RC 60%) en T1
- RG 82%(RC 25%) en T2

Quimioterapia tópica (mostaza nitrogenada o BCNU)

- RC del 76-80% en IA
- RC 35-68% en IB (puede ser curativo en IA)

Bexaroteno gel

- RG 50% en estadio IA y IIA (20% de RC)

Radiación X o baño de electrones local

- RC del 95% en IA, SLP del 35% a los 15 años
- RC 80-90% en IB, SLP del 10% los 15 años

Fototerapia: UVB (manchas/parches)/PUVA (placas)

- RC 90% en IA
- RC 50-80% en IB

Radioterapia con haz de electrones

- Dosis estándar: 36Gy (15-25Gy si lesión única/localizada)
→ **De elección:** placas gruesas y 2ª línea tras fallo de fototerapia y mostaza nitrogenada
- RC 95% en IA (potencialmente curativo) SLP 35% a 15 años
- RC 80-90% en IB
- RC 30% en fases avanzadas

Imiquimod tópico

- RR 50% en MF en fase parches/placas

Terapia fotodinámica (TFD)

- **De elección:** lesiones únicas o escasas afectando a una zona refractarias

TERAPIAS SISTÉMICAS

INMUNOMUDOLUDARES

Interferón alfa

- Dosis variables: 3-5 mUI/día, 3 veces/semana hasta 15 mUI/día. Reevaluación cada 3 meses hasta máxima respuesta y después desescalada en función de toxicidad. Inicio de respuesta a los 5 meses y debe mantenerse mientras dure la respuesta y > 6 meses tras la RC
- De elección: en estadios precoces y avanzados
- En monoterapia: RR 60%, RC 20-30%. TTNT 8,7 meses
- Combinaciones:
 - Fotoaféresis o PUVA: RC 70-80% con SLE de 2-4 años

- Retinoides
- Metotrexate a dosis bajas: RC 74%

Retinoides: Acitretino (muy usado aunque no tiene indicación para la MF en España)

- En monoterapia
- En combinación:
 - Fototerapia (rePUVA)
 - Interferon alfa: RG 62%

Rexinoides: Bexaroteno (aprobado por la EMEA para linfomas cutáneos primarios avanzados, refractarios a una línea sistémica)

- Dosis: 300 mg/m² día. Iniciar a dosis 150-300 mg/día e ir titulando dosis según respuesta, lo que prolonga el tiempo de inicio de respuesta: 4-6 meses
- El 50% aclararan un 50% sus lesiones
- Perfil de toxicidad: hiperlipidemia, hipotiroidismo central, teratígeno

Interleucinas + toxinas: Denileukin diftitox (no comercializado en la actualidad)

- Dosis: 9-18 mcg/día x5, cada 21 días
- En combinación:
 - Bexaroteno: RG 70%
 - Esteroides (dexametasona como premedicación) mejora RG del 30 al 60%
- Perfil de toxicidad: síndrome de permeabilidad capilar (hasta en el 25%) sobre todo en primeros 14 días, reacciones infusionales en el 8% prevenidas con premedicación, elevación de transaminasas

TERAPIAS SISTÉMICAS

FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA

- Disponible solo en seleccionados centros
- Pauta: 2 sesiones consecutivas una vez al mes o cada 2 semanas
- Valoración de la respuesta a los 3-6 meses: si no hay respuesta, valorar combinación con: bexaroteno, interferón o ambos
- Inicio de respuesta a los 4-6 meses:
 - RG 41%

- RC 21% en estadio III
- Potencia de respuesta en combinación con bexaroteno principalmente, interferón, PUVA
- **Factores pronósticos de respuesta:** poca evolución de enfermedad (<2 años), poca carga tumoral (no afectación nodal) ni elevada expresión leucémica, linfocitos CD8 y NK no disminuidas (poco contacto con inmunosupresores)

INHIBIDORES DE HISTONA DEACETILASA

- Vorinostat (indicación por la FDA para linfoma T periférico)
 - Dosis: 400mg/día
 - Monoterapia/en combinación
 - RG 33% en MF/SS refractarios
 - Perfil de seguridad aceptable
- Romidepsina
 - Dosis: 14mg/m² en infusión días 1, 8, 15, cada 28 días
 - Mejoría del prurito
 - Monoterapia: RG 34,4% RC 6,3% TTNT 8,3 meses
 - Perfil de seguridad aceptable

QUIMIOTERAPIA (mono/poliquimioterapia)

Eficacia muy modesta. TTNT 3,9 meses. Pocas remisiones duraderas

- Metotrexate a dosis bajas
 - Dosis: 25mg/semanales
 - RG 25% en estadio T1-2.
- Gemcitabina
 - Dosis: 1200 mg/m² días 1, 8 y 15, cada 28 días, 3-6 ciclos
 - RG 50%, RC 16% en T3-4
 - Mejores respuestas en linfoma T periférico no especificado
- Doxorrubicina liposomal pegilada
 - En monoterapia
 - RG 40% en estadios IIB a IVB
- Clorambucilo
 - Dosis 4-10mg/día

- En combinación con prednisona (5-20mg/día)
- RG 80-100% RC 0-45% TTNT >1año
- Análogos de las purinas
 - Pestostatina: RC 54,8%. TTNT 4 meses. Vigilar infecciones oportunistas
 - Cladribina: RC 14%, RP 14%
 - Forodesina (ensayo fase II): RG 11% (no RC) en estadio ≥IIB
- Pralatrexate (aprobado por la FDA para linfomas T periféricos pero existe experiencia en fase de ensayos en linfomas primarios cutáneos)
 - Añadir leucovorin
 - RG 45%
- Poliquimioterapia
 - CVP: RG 50%, pocas RC en estadios avanzados. TTNT 18 meses
 - EPOCH: para jóvenes con enfermedad agresiva, refractaria a otras líneas. RG 80% TTNT 8 meses

TERAPIAS SISTÉMICAS

ANTICUERPOS MONOCLONALES

- Alemtuzumab (anti-CD52) (suspendida su comercialización para neoplasias linfoides)
 - Dosis: 30mg/3 veces/semana, 4 semanas intravenoso y posteriormente subcutáneo 8 semanas. Dosis matizada: 3-15mg/3veces/semana subcutáneo
 - En MF eritrodérmica: RG 69%
 - En estadios avanzados: RG 55%
 - RC 32%
 - RP 23%
 - En fase de placas/tumores: RG 40%
 - Con 1 ó 2 líneas previas: RG 80%
 - Si 3 ó más líneas: RG 33%
 - **Perfil de toxicidad:** elevado riesgo de infecciones graves (23-79%) a dosis estándar

- Mogamulizumab (anti-CCR4) (aprobado en Japón)
 - Dosis: 1mg/kg intravenoso, 2 semanas hasta progresión
 - En linfomas T cutáneos previamente tratados: RG 36,8%. Supervivencia libre de progresión 11,4 meses
- Brentuximab Vedotin (anti-CD30) (tiene la indicación para linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de célula grande sistémico. Existe experiencia en ensayos clínicos - estudio fase 3 ALCANZA- en linfomas primarios cutáneos CD30+). *Se sabe que responden el 50% independientemente de la expresión de CD30.*
 - En MF: RG 65% RC 10%
 - Linfoma anaplásico primario cutáneo de células grandes: RG 57-89% RC 14-44%

INHIBIDORES DEL PROTESOMA

- Bortezomib
 - RG 67%

AGENTES INMUNOMODULADORES

- Lenalidomida
 - En pacientes pretratados (media de 4 líneas): RG 28%. Tiempo hasta respuesta 2-4 meses. SLP 8 meses

TRANSPLANTE ALOGÉNICO

- Incrementa la supervivencia libre de enfermedad
- Alternativa para pacientes de alto riesgo en estadios avanzados
- RG 66% a 1 año, 54% a 5 años

Estadio		3.Tratamiento de la MF/SS ¹
IA ²		• Tratamientos dirigidos a la piel en monoterapia/en combinación • En 1ª recaída localizada (T1) → retratar con 1ª línea • Enfermedad refractaria/progresión • Tratamientos sistémicos ± tratamiento dirigido a la piel • Total skin electron beam therapy (TSEBT) • Ensayo clínico en casos seleccionados
IB, IIA ^{2,3}		• Tratamientos dirigidos a la piel ± tratamiento local adyuvante • En 1ª recaída • T1: ver estadio IA • T2: tratamiento sistémico • Enfermedad refractaria/progresión • Ensayo clínico en casos seleccionados • Tratamientos sistémicos: en monoterapia/combinaciones (± tratamiento dirigido a la piel) • En los refractarios a varias líneas de tratamiento • Ensayo clínico • TSEBT • Agentes quimioterápicos empleados en estadio ≥ IIB
IIB	• Fase tumoral localizada • Fase inicial parches/placas • Variante foliculotropa	• RT local en tumores localizados + tratamientos sistémicos tras respuesta • Tratamiento sistémico ± tratamiento dirigido a la piel • En 1ª recaída • T1-2: ver estadio IA o estadio IB-IIA • T3: retratar con 1ª línea en función de la respuesta • Enfermedad refractaria/progresión • Agentes quimioterápicos empleados en estadio ≥ IIB • TSEBT • Tratamientos sistémicos⁴: en monoterapia/combinaciones (± tratamiento dirigido a la piel)
	• Fase tumoral generalizada • Variante foliculotropa generalizada • MF en transformación en células grandes	• TSEBT • Tratamientos sistémicos⁴: en monoterapia/combinaciones (± tratamiento dirigido a la piel) • En 1ª recaída • T1-2: ver estadio IA o estadio IB-IIA • T3: retratar con 1ª línea en función de la respuesta • Enfermedad refractaria/progresión • Combinaciones de agentes quimioterápicos • TAPH • Ensayo clínico en casos seleccionados

III

- B0: tratamientos dirigidos a la piel
- B1: tratamientos sistémicos ± tratamiento dirigido a la piel
- En 1ª recaída/enfermedad persistente retratar con 1ª línea según respuesta
- Enfermedad refractaria/progresión
 - Combinaciones de agentes quimioterápicos
 - Ensayo clínico
- Nueva recaída posterior
 - Retratar en función de la respuesta
 - Nuevas combinaciones
- Enfermedad persistente tras varias líneas de tratamiento/progresión:
 - Ensayo clínico
 - Combinaciones con agentes sistémicos (agentes quimioterápicos, anticuerpos monoclonales, tratamientos epigenéticos, inmunomoduladores, etc)
 - TAPH en casos seleccionados

(1) Cronificar la enfermedad. El tratamiento de los estadios iniciales y formas clásicas con corticoides tópicos y fototerapia puede controlar la enfermedad durante largos periodos de tiempo. La terapia agresiva en estadios precoces no mejora la supervivencia

(2) Si B1: ver estadio III, B1

(3) En casos de evidencia histológica de variante foliculotropa y MF en transformación en células grandes: ver estadio IIB

(4) Incluyendo agentes quimioterápicos preferentemente en casos de evidencia histológica de crecimiento agresivo

Estadio		3.Tratamiento de la MF/SS ¹
IV	Síndrome de Sézary	• En 1ª línea: fotoaféresis ± PUVA, IFN alfa, bexaroteno • En 1ª recaída o enfermedad persistente: • Retratar con 1ª línea en función de la respuesta • TAPH si es apropiado • Enfermedad refractaria o progresión • Tratamiento sistémico (agentes quimioterápicos, anticuerpo monoclonales) • Ensayo clínico
	No Síndrome de Sézary o enfermedad visceral (órgano sólido) ⁵	Tratamientos sistémicos (agentes quimioterápicos, anticuerpos monoclonales, tratamientos epigenéticos, inmunomoduladores, etc) • En monoterapia • Combinaciones de ellos ± RT local • En 1ª recaída o enfermedad persistente • TAPH si es apropiado • Enfermedad refractaria o progresión • Ensayo clínico

(1) La terapia agresiva en estadios precoces no mejora la supervivencia comparada con los esquemas secuenciales de terapia dirigida a la piel. Los estadios localizados deben tratarse de forma localizada

(5) Tener en cuenta si existe/no evidencia histológica de crecimiento agresivo para la toma de decisión terapéutica

Valoración pronóstica

A. MF forma clásica: curso indolente. Progresión lenta (años, décadas)

B. Variantes de MF:

- Formas más agresivas: **MF foliculotropa¹, MF granulomatosa², síndrome de piel péndula granulomatosa³, MF transformada en células grandes**
- Formas indolentes: **reticulosis pagetoide⁴, MF poiquilodérmica**

C. SS: curso más agresivo

- Factores de mal pronóstico: delección 9p21⁵, pérdida de MTAP⁶, sobreexpresión de TOX⁷
- Recientemente se ha desarrollado un nuevo índice pronóstico para micosis fungoide/síndrome de Sézary: **índice pronóstico internacional linfoma cutáneo (CLIPi)**. 5 factores se asociaron con una peor supervivencia global. Se realizaron tres grupos con pronósticos definidos

Índice pronóstico internacional linfoma cutáneo (CLIPi)

• Edad >60 años • Sexo masculino • Presencia de placas (T1b/T2b) • Enfermedad foliculotropa • N1/Nx	Bajo riesgo (0-1 factores)
	Riesgo intermedio (2 factores)
	Alto riesgo (3-5 factores)

(1) Expertos recomiendan clasificarla como MF tumoral. Se considera T3 (infiltrado tumoral alrededor del folículo, que es más profundo que en las lesiones en parches y placas)

(2) Mayor riesgo de desarrollar un linfoma

(3) Asociación con linfoma de Hodgkin en 1/3 casos. Algunos autores consideran que tiene mejor pronóstico

(4) Forma localizada: no presenta diseminación extracutánea, ni se han descrito pacientes que hayan fallecido

(5) Factor independiente tanto para la supervivencia específica como para la supervivencia global de la MF tumoral

(6) Marcador de mal pronóstico en fases iniciales de la enfermedad

(7) Factor independiente de mal pronóstico

CRITERIOS DE RESPUESTA EN MICOSIS FUNGOIDE (MF)/SÍNDROME SÉZARY (SS) (OLSEN 2011)

Respuesta en piel

Respuesta	Definición
RC	Desaparición total de las lesiones ¹
RP	Descenso $\geq 50\%$ de las lesiones sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con sólo afectación cutánea
EE	Incremento $< 25\%$ /descenso $< 50\%$ de las lesiones sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con sólo afectación cutánea
Progr	Incremento $> 25\%$ o aparición de nuevas lesiones (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con sólo afectación cutánea o pérdida de respuesta en RC/RP: si incremento del score es $>$ score nadir + 50% score basal
Rec	Aparición de alguna nueva lesión tras RC

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; Progr: progresión; Rec: recaída

(1) No se requiere confirmación histológica de RC en biopsia de piel. Realizar en caso de sospecha de enfermedad residual (persistencia de eritema o cambios en la pigmentación). Si resultados histopatológicos sugerentes de MF/SS, se considerar RP

Respuesta visceral

Respuesta	Definición
RC	No aumento del tamaño del órgano afecto por exploración física/prueba de imagen; desaparición de nódulos en bazo e hígado; cualquier masa presente tras tratamiento debe ser negativa para linfoma mediante biopsia
RP	Descenso $\geq 50\%$ de los nódulos de bazo e hígado o del SPD de cualquier órgano afecto; no incremento del tamaño de bazo o hígado y no nueva afectación orgánica
EE	Sin criterios de RC ni RP ni Progr
Progr	Incremento $\geq 50\%$ del SPD de cualquier órgano afecto o nueva afectación orgánica o pérdida de respuesta en RP: si incremento $> 50\%$ en el SPD nadir en cualquiera de los órganos afectados
Rec	Afectación de un nuevo órgano en RC

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; Progr: progresión; Rec: recaída; SPD: suma del producto de los diámetros

Respuesta en ganglio linfático

Respuesta	Definición
RC	- Disminución $\leq 1,5$ cm del diámetro mayor de todos los ganglios linfáticos o biopsia negativa para linfoma - En N3 con $\leq 1,5$ cm de diámetro mayor y > 1 cm de diámetro menor → diámetro menor ≤ 1 cm o biopsia negativa para linfoma
RP	Descenso $\geq 50\%$ en la suma del producto de los diámetros (SPD) y no aparición de algún nuevo nódulo de: $> 1,5$ cm en eje mayor ó > 1 cm en eje menor (si eje mayor 1-1,5 cm)
EE	Sin criterios de RC ni RP ni Prog
Prog	Incremento $\geq 50\%$ en la suma del producto de los diámetros (SPD) o aparición de algún nuevo nódulo (N3 confirmado histológicamente) de: $> 1,5$ cm en eje mayor ó > 1 cm en eje menor (si eje mayor 1-1,5 cm) o pérdida de respuesta en RP: si incremento $> 50\%$ en el SPD en cualquiera de los nódulos previos
Rec	Aparición de algún nuevo nódulo de $> 1,5$ cm de diámetro mayor tras RC (N3 confirmado histológicamente)

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; Prog: progresión; Rec: recaída

Respuesta en sangre periférica

Respuesta	Definición
RC¹	B0
RP²	Incremento $\geq 50\%$ de la carga tumoral basal en sangre en B2
EE	Sin criterios de RC ni RP ni Prog
Prog	B0 a B2 o incremento $> 50\%$ basal y al menos 5.000 células neoplásicas/μL o pérdida de respuesta en RP y B2 con incremento $> 50\%$ en el SPD nadir en cualquiera de los órganos afectados
Rec	Aumento de linfocitos clonales en sangre $\geq B1$ tras RC

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; Prog: progresión; Rec: recaída

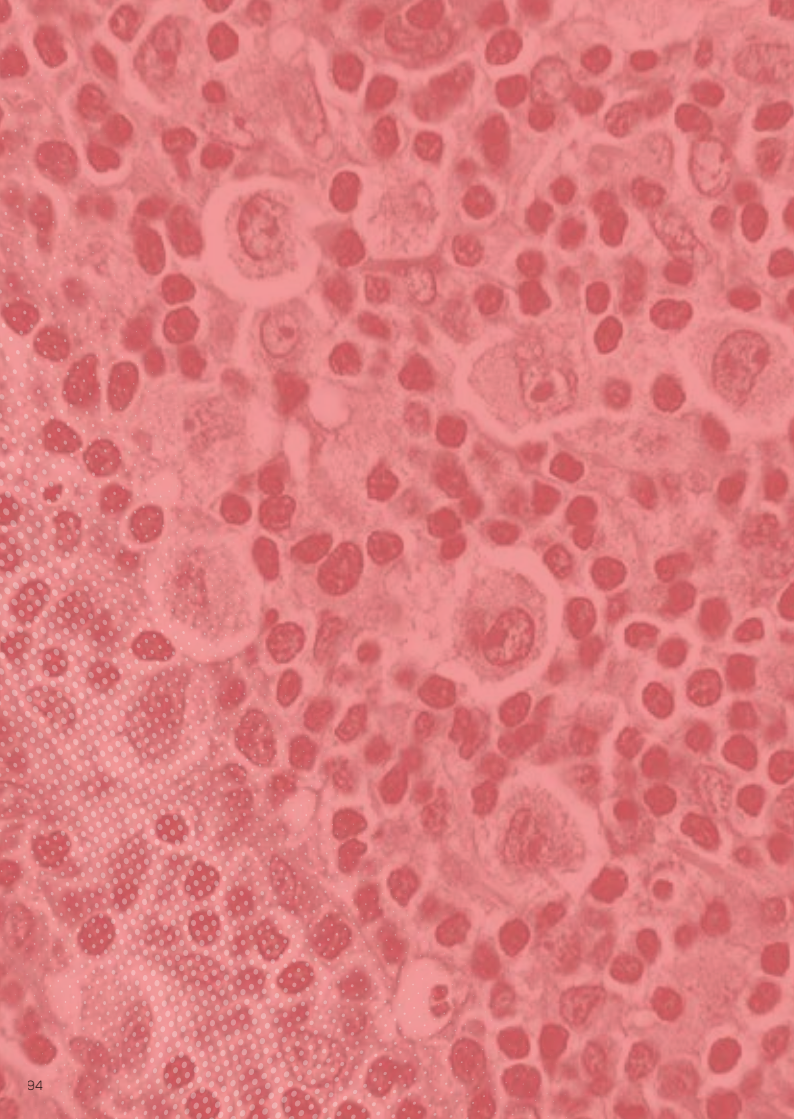
(1) En los casos en los que se realizó biopsia de médula ósea al diagnóstico con resultado compatible con infiltración por linfoma, para confirmar RC en los casos B0, una segunda biopsia deberá confirmar la desaparición del infiltrado o sino se considerará RP

(2) No hay RP en B1 ya que la diferencia del rango de las células neoplásicas que define B1 no se considera significativa y no afecta en la valoración de la respuesta objetiva global

Respuesta global

Respuesta	Definición	Piel	Ganglios linfáticos/sangre periférica/visceras
RC	Completa desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad	RC	Todas las categorías con RC o sin afectación
RP	Disminución de enfermedad medible	RC	Todas las categorías sin RC y que ninguna sea progr Ninguna categoría con progr y si alguna categoría tuvo afectación al menos 1 con RC/RP
EE	Sin criterios de RC ni RP ni Progr	RP	Sin progr y sin RC o RP en ninguna de las categorías
Progr	Enfermedad en progresión	EE	Enfermedad en progresión en cualquiera de las categorías
Rec	Recidiva de la enfermedad tras RC		Recidiva en cualquiera de las categorías

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; Progr: progresión; Rec: recaída



CAPÍTULO 14

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

DIAGNÓSTICO

>5 x10⁹/L linfocitos B monoclonales en sangre periférica con morfología de linfocito pequeño con un fenotipo característico: CD5+, CD23+, FMC7-, CD22/79b -/+, y débil expresión de Inmunoglobulinas de superficie (Score de Matutes) durante al menos 3 meses. Otros antígenos a realizar CD200, CD43, y CD49d.

- FROTIS: Valorar morfología, % de prolinfocitos y % de sombras de Grumpetch.
- Diagnóstico diferencial con otros SLP-B especialmente Linfoma del Manto (CD5+/CD23-/ciclina D1+).
- Entidades afines: Linfocitosis B Monoclonal (LBM) y Linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), en ambas el número absolutos de linfocitos clonales es <5x10⁹/l, pero en el LLCP existen síntomas y/o signos dependientes de la enfermedad (adenopatías >1,5 cm y/o hepatomegalia) y en la LBM no.

ESTADIAJE Y FACTORES PRONÓSTICOS

ESTADIAJE CLÍNICO

Tabla 1: Sistemas de estadiaje clínico de Rai y Binet.

SISTEMA	ESTADIO	CRITERIO	SUPERVIVENCIA
RAI			
Bajo Riesgo	0	Linfocitosis	>15 años
Riesgo Intermedio	I II	Adenopatías Hepato y/o Esplenomegalia	5-8 años
Alto Riesgo	III IV	Hb< 11g/dL Plaquetas <100x10 ⁹ /l	3-5 años
BINET			
Bajo riesgo	A	< 3 áreas linfoides	>15 años
Riesgo Intermedio	B	≥3 áreas linfoides	6-8 años
Alto riesgo	C	Hb<10 g/dL o Plaquetas <100x10 ⁹ /l	3-5 años

(Áreas ganglionares uni o bilaterales: cervical, axilar, inguinal, bazo e hígado: determinados por exploración física)

FACTORES PRONÓSTICOS/PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Factores asociados a la enfermedad

- **Marcadores de mal pronóstico:** Niveles de LDH y/o $\beta 2$ -microglobulinas elevados.
- **Estado Mutacional** de los genes variables de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgHV): **Mutado** (>2% de mutaciones somáticas): **Pronóstico favorable**. **No Mutado** (<2% de mutaciones somáticas): **Pronóstico desfavorable**
- **Citometría de flujo de los marcadores surrogados:** Expresión de ZAP 70 (>20%) y/o CD38 (>30%) y/o CD49d (>30%): Pronóstico desfavorable.
- **FISH:**

Desfavorable	Neutral	Favorable
del(11q) (gen ATM) del(17p) (gen TP53)	Normal +12	Del(13q) como única anomalía

- **Citogenética Convencional:** El cariotipo complejo ≥ 3 alteraciones cromosómicas es de pronóstico desfavorable.
- **Mutaciones genéticas:**
Pronóstico desfavorable: mutaciones de TP53, ATM, NOTCH1, SF3B1, BIRC3 y POT1.
Pronóstico favorable: Mutaciones de MYD88.

Factores dependientes del paciente: Edad, comorbilidad (Escala CIRS), Aclaramiento de creatinina, Estado Funcional del paciente (Escala ECOG).

Respuesta al tratamiento previo y duración de la respuesta al tratamiento anterior: Recaída < y > de 36 meses: pronóstico desfavorable y favorable, respectivamente.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL: CLL-IPI:

Tabla-2: IPI-LLC

Factores predictivos de supervivencia		Puntuación
Edad >65 años		1
Estadio Clínico Rai>0		1
Del17p/TP53 mutado		4
IgVH no mutado		2
Beta 2 microglobulina: >3,5 mg/dL		2

Grupos de Riesgo	Puntuación de factores de riesgo	SG a 5 años
Bajo	0-1	93%
Intermedio	2-3	79%
Alto	4-6	64%
Muy alto	7-10	23%

TRATAMIENTO:

INDICACIÓN DE TRATAMIENTO:

Se debe iniciar el tratamiento en los pacientes con enfermedad activa definida por la presencia de uno de los siguientes criterios de la IWCLL:

- Fallo medular progresivo: anemia, trombocitopenia progresiva.
- Síntomas relacionados con la enfermedad: astenia severa (ECOG>2) sudación nocturna (>1 mes) fiebre>38°C (sin infección durante>2 semanas), o pérdida de peso (>10% en 6 meses).
- Esplenomegalia progresiva o masiva (>6cm por debajo del reborde costal).
- Conglomerados adenopáticos de gran tamaño (>10cm) o adenopatías de crecimiento progresivo.
- Tiempo de duplicación linfocitario≤6meses o incremento >50% de la linfocitosis en 2 meses (únicamente aplicable si linfocitosis >30-50x10⁹/l).
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmune refractaria a la corticoterapia.

La cifra de linfocitosis absoluta aislada no es una indicación para el inicio del tratamiento a menos que haya síntomas de leucostasis. Tampoco lo son la hipogammaglobulinemia sin infecciones de repetición ni la sola presencia de

factores biológicos de mal pronóstico (Ej. Del/Mut de TP53).
Algunos pacientes con citopenia estable y leve (Ej. Trombopenia próxima a $100 \times 10^9/l$ sin leucocitosis importante) pueden continuar en observación.

EVALUACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y PRE-TRATAMIENTO:

Tabla-3

ESTUDIO	PRACTICA GENERAL
Diagnóstico	
Hemograma con fórmula leucocitaria y reticulocitos y frotis de SP	Siempre
Inmunofenotipo (SP/MO/adenopatía)	Siempre (recomendable que el panel diagnóstico incluya además AgCD38 y AgCD49d)
Pretratamiento: No está indicado realizar los estudios biológicos (FISH, Mutaciones etc...) al diagnóstico, solo pre-tratamiento de 1º línea o tras refractariedad /recaída sintomática pre-tratamiento.	
Historia clínica, Síntomas B, ECOG, Comorbilidades	Siempre
Exploración física: medición de adenopatías y visceromegalias	Siempre
Bioquímica general (Creatinina con Aclaramiento, LDH, urato, Pruebas de Función hepática)	Siempre
Beta-2 microglobulina	Siempre
Coombs directo	Siempre
Proteinograma, dosificación de Ig; Inmunofijación si CM	Siempre
Serología viral (VHB, VHC, VIH, CMV, VEB)	Siempre
Aspirado /Biopsia de MO	Recomendable en caso de citopenias ^a
Citogenética convencional (Cariotipo)	Recomendable
FISH: del(13q), del(11q), +12, del 17p	Siempre ^b
Estudio de mutaciones TP53 (al menos exones 4-10; eventualmente exones 2-11)	Siempre ^b
Mutaciones de otros genes: ATM, NOTCH1, SF3B1, BIRC3 y POT1 (mal pronóstico) y MyD88 (buen pronóstico)	Solo ensayos clínicos
Estado mutacional de IgVH	Siempre ^c
RX Tórax. Ecografía abdominal. Electrocardiograma	Recomendable
TC+/-PET	No, generalmente ^d

a: No se precisa para el diagnóstico. Realizar en caso de ensayo clínico y cuando existan citopenias no aclaradas.; b: Se debe realizar previo al primer tratamiento y en las sucesivas recaídas previo al inicio del tratamiento c: No es necesario repetir en las recaídas. Solicitar solo en caso de síndrome de Richter (SR) para diagnosticar SR clonalmente relacionado o No d: Aconsejable en paciente con alto riesgo de progresión y frecuente afectación retroperitoneal (del 17p, del11q) y/o sospecha de transformación a Linfoma agresivo (síndrome de Richter).

ALGORITMOS TERAPÉUTICOS

(Nota: Desde el punto de vista terapéutico la LLC y el LLCp deben considerarse como una única entidad)

Como indicación terapéutica general indicar que siempre que sea posible el paciente **debe incluirse en Ensayo Clínico**.

TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA:

Pacientes <70 años y sin comorbilidades. Sin del (17p)/mut TP53:

Quimio-inmunoterapia:

- FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab).
- BR (bendamustina, rituximab) preferible en los pacientes de 65 años o más. Recordad que no se aconseja la administración de los análogos de purinas si función renal alterada (Aclaramiento de creatinina <60 ml/min).

Pacientes >70 años o menores con comorbilidades significativas. Sin del (17p)/mut TP53

- Clorambucil (Clb) + anti CD20:
 - Obinutuzumab (Ensayo CLL11: Clb+Obinotuzumab superior a Clb+Rituximab (SLP) y a Clb (SLPy SG)
 - Ofatumumab
 - Rituximab
- Bendamustina (70 mg/m² en 1ºciclo, luego escalar a 90/m² si tolerancia) +/- Rituximab

Paciente Frágil

- Clorambucil monoterapia
- Ciclofosfamida monoterapia

Pacientes con del (17p)/tp53

- **Ibrutinib** en monoterapia.
- **Idelalisib-Rituximab**, en caso de contraindicación de Ibrutinib.

En caso de respuesta, **Valorar alo-TPH** de Intensidad reducida si <65 años y donante familiar HLA idéntico.

TRATAMIENTO DE LA LLC EN RECAÍDA O REFRACTARIA:

Definiciones

- **Recaída:** progresión de la enfermedad al menos 6 meses después de conseguir RC o RP.

- **Refractaria:** fallo para conseguir al menos una respuesta parcial con un tratamiento o progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último tratamiento recibido.
- **Recaída Precoz:** la que ocurre en los 24 meses siguientes a un tratamiento inmuno-QT o Auto TPH o 12 meses después de tratamiento quimioterápico, con una supervivencia significativamente menor que los que recaen más allá de los 3 años.

Las recaídas asintomáticas no deben tratarse y solamente se tratarán los pacientes con **enfermedad activa** según recomendación del IWCLL, como en 1ª línea.

En la actualidad por consenso se establece que el **punto de corte temporal** adecuado para poder repetir el tratamiento de inmuno-QT es cuando la recaída ocurre > 36 meses después de finalizado éste.

Algoritmo de tratamiento en LLC Refractaria/Recaída:

Paciente sin comorbilidad (“robusto”, “fit”, “go-go”):

• **Refractario o Recaída <36 meses o del17p/TP53:**

- Si FCR/BR previo:
 - Ibrutinib
 - Idelalisib-Rituximab
- Si refractariedad/intolerancia a iBCR:
 - Cambio de iBCR (si Ibrutinib paso a Idelalisib o viceversa)
 - Venetoclax
- En los pacientes que alcancen al menos una muy buena RP:
 - **Considerar ALO-TPH de intensidad reducida** si menos de 65 años y donante HLA compatible (Recomendación de expertos)

• **Recaída > 36 meses:**

- Inmuno-QT (FCR, BR) distinta que el tratamiento previo recibido
- Ibrutinib
- Idelalisib-Rituximab
- Venetoclax

Paciente con comorbilidad (“vulnerable”, “unfit”, “slow-go”):

• **Refractario o Recaída <36 meses o del17p/TP53:**

- Si FCR/BR previo:
 - Ibrutinib
 - Idelalisib-Rituximab
- Si refractariedad/intolerancia a iRCB:
 - Cambio de iBCR (si Ibrutinib paso a Idelalisib o viceversa).
 - Venetoclax

• **Recaída > 36 meses:**

- Inmuno-QT: (Obinotuzumab-Clorambucilo, Rituximab-Clorambucilo, Ofatumumab-Clorambucilo)
- Ibrutinib
- Idelalisib-Rituximab

Paciente frágil (“no go”):

Paciente frágil por comorbilidades y/o factores asociados a la edad que lo hacen inhábil para tratamiento efectivo: tratamiento paliativo de soporte, que puede incluir la monoterapia con agentes alquilantes (clorambucilo, ciclofosfamida).

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA SEGÚN EL GRUPO IWCLL:

La evaluación de la respuesta se hará en torno a los 2 meses de finalizar el tratamiento.

Tabla-5

Parámetro	Remisión Completa	Remisión Parcial	Enfermedad Progresiva
GRUPO A*			
Adenopatías	Ninguna >1,5 cm	Descenso >50%	Aumento >50%
Hepatomegalia	No	Descenso >50%	Aumento >50%
Esplenomegalia	No	Descenso >50%	Aumento >50%
Linfocitos (SP)	$<4 \times 10^9 / L$ **	Descenso 50% del basal	Aumento 50% del basal
Médula ósea (MO)	Normocelular; <30% linfocitos; No nódulos linfoides B; MO hipocelular: RCi***	>30% de linfocitos o nódulos linfoides	Aumento de linfocitos >30%
GRUPO B*			
Plaquetas	$>100 \times 10^9 / L$	$>100 \times 10^9 / L$ o aumento del 50% del basal	Descenso >50% del basal (por infiltración)
Hemoglobina	$>11 \text{ g/dL}$	$>11 \text{ g/dL}$ o aumento del 50% del basal	Descenso $>2 \text{ g/dL}$ del basal (por infiltración)
Neutrófilos	$>1.5 \times 10^9 / L$	$>1.5 \times 10^9 / L$ o aumento del 50% del basal	---

Remisión completa (RC): debe cumplir todos los criterios y no tener sintomatología relacionada con la enfermedad; Remisión parcial: al menos 2 criterios de grupo A y uno del grupo B; Enfermedad progresiva: al menos 1 criterio del grupo A o B.

*Grupo A: datos de carga tumoral; Grupo B: funcionamiento de la hematopoyesis

** El criterio de linfocitos $<4 \times 10^9 / L$ es el criterio del IWCLL-1996. En los criterios de IWCLL de 2008, para considerar RC se precisa ausencia de linfocitos B clonales por citometría. Desde la introducción de los inhibidores de BCR (Ibrutinib, Idelalisib etc...), nuevo concepto de respuesta: Respuesta Parcial con Linfocitosis (Cheson et al JCO, 2012) que además no implica peor pronóstico.

***RCi (RC incompleta): reúne todos los criterios de RC pero persiste citopenias aparentemente no relacionadas con la LLC sino con toxicidad por el tratamiento: realizar Biopsia de Médula ósea para su estudio

ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA (EMR):

Aunque existe evidencia firme que la negatividad de la EMR con una sensibilidad mayor de una célula tumoral en 10^4 células se asocia a SLP y SG más prolongada, en la práctica clínica diaria no está indicado solicitar estudio de ERM (solo en ensayo clínico) ya que en la actualidad no se considera que se deba prolongar el tratamiento o mantener el tratamiento con el objetivo de alcanzar EMR negativa por lo que dado de que del resultado de EMR no se sigue ningún cambio terapéutico,

No solicitar de forma rutinaria estudio de EMR.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

- FCR: 6 ciclos/28 días. Fludarabina 25mg/m² IV días 1-3 (alternativa: 25mg/m² PO días 1-5), Ciclofosfamida 250mg/m² IV día 1-3 (alternativa: 150mg/m² PO días 1-5), Rituximab 375mg/m² IV día 1 ciclo 1, después 500mg/m² ciclos 2-6
- BR: 6 ciclos/28días. : **1ª línea:** Bendamustina 90 mg/m² IV días 1 y 2, Rituximab 375mg/m² IV días 1, ciclo 1, después 500mg/m² ciclos 2-6. **2ª línea:** bendamustina 70 mg/m², resto del esquema similar a 1ª línea
- R-Clb: Clorambucilo: 10 mg/m²/d PO días 1-7 o 0.5 mg/Kg d1 y 15 de cada ciclo; Rituximab 375mg/m² IV día 1 ciclo 1, después 500mg/m² ciclos 2-8.
- Obinutumumab-Clorambucilo: Clorambucilo 0.5 mg/Kg d1 y 15 de cada ciclo; Obinutumumab 1000 mg días 1, 8 y 15 del 1º ciclo y día 1 de ciclos 2-6, cada 28 días.
- Ofatumumab-Clorambucilo: Clorambucilo 10 mg/m²/d PO días 1-7; Ofatumumab 300 mg d1 y 1000 mg d8 del 1º ciclo y d1 de ciclos restantes (hasta 12 ciclos) cada 28 días.
- Clorambucilo: 0.4-0.8mg/Kg /día, VO cada 15-28 días. Ciclos c/15 días hasta 6 meses y ciclos/28 días hasta 1 año si respuesta.
- Ibrutinib: 420mg/día VO hasta progresión
- Idelalisib-Rituximab: Idelalisib 150 mg/12h VO hasta progresión. Rituximab 375 mg/m² 375mg/m² IV día 1 ciclo 1, seguido de 500 mg/m² cada 2 semanas x 4 dosis y cada 4 semanas x3 dosis (total de 8 dosis).
- Clorambucilo en monoterapia: 2-6 mg VO diario para controlar síntomas
- Ciclofosfamida: 50 mg/día VO para controlar síntomas.
- Venetoclax: Rampa semanal iniciando 50 mg/día y duplicando la dosis cada semana hasta 400 mg/día. Profilaxis de síndrome de lisis tumoral (SLT) con rasburicasa en paciente de alto riesgo de SLT.

PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

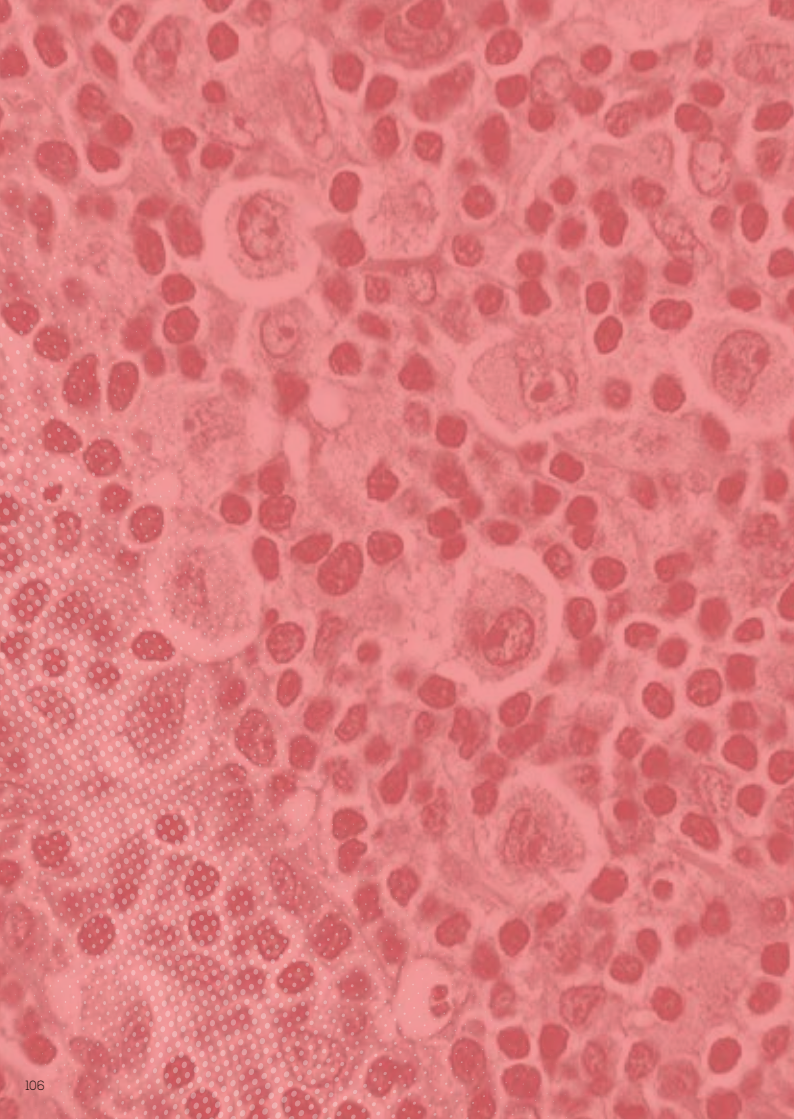
Profilaxis antiinfecciosa:

- Pneumocystis jirovecii: Pacientes en tratamiento con esteroides/análogos de purinas/Idelalisib: Trimetopin-Cotrimoxazol (1 comp c/12 h, dos días a la semana) o alternativas: Pentamidina inhalada (300 mg inhalada al mes) o dapsona (100 mg/día) .

- Reactivación de Herpes simple y Herpes zoster: Pacientes con serología IgG(+) y análogos de purinas, /Alemtuzumab: Aciclovir 400-800 mg/12h
- Monitorización de Citomegalovirus (CMV): En caso de tratamiento con Idelalisib al menos mensual y semanal en el caso de tratamiento con Alemtuzumab.
- Antifúngicos: solo en caso de esteroides, especialmente si se combina con Alemtuzumab: Fluconazol: 200mg/día.
- Inmunoglobulinas Intravenosas: 0.3-0.5 g/Kg mensual, solo si infecciones de repetición graves e IgG <500 mg/dL.
- Tuberculosis: Profilaxis durante 6 meses si tuberculina/Immunoferon positivo: Cimidón B6 (300mg/d)
- Hepatitis B: Profilaxis si HBsAg y/o HBcAC y ADN viral positivo o HBsAg negativo con anticore positivo. Monitorizar la carga viral si Ac anticore positivo: Tenofovir (200mg/día) o Lamivudina (100 mg/día).
- Vacunaciones: Seguir el calendario vacunal correspondiente a su edad: influenza anual y anti-neumocócica cada 5 años.

Tratamiento de las complicaciones:

- Anemia Hemolítica Autoinmune:
1ª línea: Predisona 1mg/Kg/día.
2ª línea: Rituximab, ciclosporina, Inmunoglobulinas, Ibrutinib
- Trombocitopenia Inmune.
1ª línea: Predisona 1mg/Kg/día.
2ª línea: Rituximab, ciclosporina, Inmunoglobulinas,
- Trombocitopenia central y/o refractaria:
- Agonistas de la trombopoyetina: Romiplostin/Eltrombopag
- Anemia: Eritropoyetina (Ej. Darbopoyetina 500 U subcutáneas C/15 días)
- Transfundir Productos irradiados en caso de Tratamiento con análogos de purinas, bendamustina y alemtuzumab.



CAPÍTULO 15

LINFOMA DE HODGKIN

VALORACIÓN INICIAL

VALORACIÓN GENERAL

Anamnesis, ECOG y exploración física completa, incluyendo edad, género, raza, peso y constantes vitales; valoración de comorbilidades (Ej., escala GEM, Charlson comorbidity index).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ANALÍTICAS

- Hemograma con VSG obligatoria (si no se ha hecho, hay que pedirla de nuevo)
- Bioquímica completa: glucemia, función hepática, renal y tiroidea. LDH y albúmina.
- Serologías virales: VHB, VHC, VIH

PRUEBAS DE IMAGEN

- TAC: cuello, tórax, abdomen y pelvis: es necesario proporcionar la medida bidimensional de todas las lesiones superiores a 1,5 cm. Las de menor tamaño pueden ser obviadas
- PET: se deben informar todas las lesiones con captación igual o superior a la captación basal del hígado (Deauville 4 y 5) y del mediastino (Deauville 3).
- PET-TC: es una metodología deseable y sustituiría a las dos pruebas previas; no obstante, requiere uso de contraste radiológico apropiado para poder medir bien las lesiones.

OTRAS PRUEBAS:

- Biopsia de MO: No se requiere de forma rutinaria. Sólo será necesaria para aclarar citopenias o lesiones dudosas. Las captaciones focales del PET de consideran positivas. La captación difusa no se considera infiltrativa sino hiperplasia reactiva.
- Electrocardiograma y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecografía o por Ventriculografía. En caso dudoso, se hará una RMN cardíaca.
- Espirometría y DLCO si tabaquismo / enfermedad respiratoria previa.
- Test de embarazo en mujeres jóvenes
- Preservación de la fertilidad según disponibilidad y urgencia. Para pacientes que vayan a ser tratados con ABVD no se considera necesario.

ESTADIFICACIÓN

Se utilizará el Sistema de estadiaje de Ann Arbor, revisión de Costwolds y criterios actuales de Cheson 2014. Ver el apartado adecuado de esta guía. Se consideran **18 regiones ganglionares totales**: anillo de Waldeyer (1), supraclavicular derecha (2) e izquierda (3); infraclavicular derecha (4) e izquierda (5); axilar derecha (6) e

izquierda (7); hilio pulmonar derecho (8) e izquierdo (9); mediastino (10); hilio hepático (11), Bazo (12); paraaórtica (13); mesenterio (14); ilíaca derecha (15) e izquierda (16), femoral derecha (17) e izquierda (18). Pero se consideran **11 áreas ganglionares totales**: 1) cervical derecha, 2) cervical izquierda, 3) axilar derecha, 4) axilar izquierda, 5) mediastínica, 6) abdominal superior, 7) abdominal inferior, 8) ilíaca derecha, 9) ilíaca izquierda, 10) femoral derecha y 11) femoral izquierda.

PRONÓSTICO CLÍNICO

ESTADIOS LOCALIZADOS

	EORTC	GHSg	Británico
Factores de riesgo	A. gran masa mediastínica B. edad ≥ 50 años C. VSG elevada E. ≥ 4 regiones afectadas	A. gran masa mediastínica B. enfermedad extranodal C. VSG elevada* D. ≥ 3 regiones afectadas	A. gran masa mediastínica B. enfermedad extranodal C. Síntomas B
Precoz muy favorable (limitado)	Estadios I y II sin factores de riesgo (supradiafragmático)	Estadios I y II sin factores de riesgo	Estadios I y II sin factores de riesgo
Precoz desfavorable (intermedio)	Estadios I y II con algún factor de riesgo (supradiafragmático)	Estadios I y IIA con algún factor de riesgo Estadio IIB con C/D pero sin A/B	
Avanzado	Estadios III y IV	Estadios IIB con A/B Estadios III-IV	Estadios I y II con A/B/C Estadios III-IV

GHSg, German Hodgkin's Lymphoma Study Group; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; *VSG (≥ 50 si no hay síntomas B, o ≥ 30 si sí hay síntomas B)

Factores de riesgo	Estadio Clínico			
	IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Ninguno	Precoz favorable	Precoz bajo riesgo	Avanzado	Avanzado
≥ 3 áreas linfoides afectadas	Precoz intermedio	Precoz intermedio	Avanzado	Avanzado
VSG elevada	Precoz intermedio	Precoz intermedio	Avanzado	Avanzado
Gran masa mediastínica	Precoz intermedio	Avanzado	Avanzado	Avanzado
Enfermedad extranodal	Precoz intermedio	Avanzado	Avanzado	Avanzado

Definiciones:

- VSG: velocidad de sedimentación globular; L, limitado; I, intermedio, A, avanzado.
- VSG elevada: >50 mm/h si no hay síntomas B, >30 mm/h cuando hay síntomas B.
- Gran masa mediastínica: más de un tercio del diámetro horizontal del tórax.
- Síntomas B: fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso.

ESTADIOS AVANZADOS

1) Para los estadios avanzados se considera predictivo de la supervivencia el Índice Pronóstico Internacional (IPS).

Factores de riesgo	Número	SLP (5 años)	SG (5 años)
Estadio IV	0 (8%)	84-88%	89-98%
Sexo Masculino	1 (26%)	77-85%	90-97%
Edad ≥ 45 años	2 (26%)	67-80%	81-92%
Albumina < 4 gr/dL	3 (21%)	60-74%	78-91%
Hemoglobina < 10.5	4 (12%)	51-68%	61-88%
Leucocitos $\geq 15.000/\text{mm}^3$	≥ 5 (7%)	42-70%	56-73%
Linfopenia $< 600/\text{mm}^3$ o $< 8\%$	Alto riesgo : ≥ 3 ó ≥ 4 factores de riesgo		

Resultados de SLP y SG para < 65 años; % Intervalo SLP y SG: Hasenclever, 1998 – Moccia, 2012

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO-TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

ESTADIO LOCALIZADO DE PRONÓSTICO FAVORABLE

La recomendación actual de nuestro grupo:

Opción A (GHSG): 2 ciclos de ABVD + RT de campos afectados (IFRT) 20 Gy

Opción B (RAPID)*: 3 ciclos ABVD y tratamiento guiado por PET:

PET negativo: no más tratamiento.

PET positivo: 1 ciclo más de ABVD y RT en campo afectado (IFRT) 30Gy.

(*) Esta opción se aplica a todos los IA y IIA sin masa mediastínica independientemente de otros factores pronósticos

ESTADIOS LOCALIZADOS DE PRONÓSTICO DESFAVORABLE

También se plantean dos posibilidades:

Opción A (GHSG): 4 ciclos de ABVD seguido de RT de campos afectados (IFRT) 30 Gy

Opción B (RAPID)*: 3 ciclos ABVD y tratamiento guiado por PET:

PET negativo: no más tratamiento.

PET positivo: 1 ciclo más de ABVD y RT en campo afectado (IFRT) 30Gy.

(*) Esta opción se aplica a todos los IA y IIA sin masa mediastínica independientemente de otros factores pronósticos

ESTADIOS AVANZADOS

La recomendación primaria del grupo son 6 ciclos de ABVD, pero no se puede descartar el uso de BEACOPPesc en casos seleccionados.

ABVD X6

Hay que tener en cuenta que es muy importante mantener la intensidad de dosis sin retrasos de tratamiento. Se recomienda G-CSF como profilaxis secundaria para reducir retrasos.

El grupo CyL recomienda que el tratamiento se adapte a la respuesta. Por ello, se recomienda hacer un PET-TC al 2º ciclo.

- 1) Si es negativo: seguir hasta completar 6 ciclos suprimiendo la Bleomicina tras el 3er ciclo.
- 2) Si es positivo, con respuesta menor de RP: Pasar a QT de rescate y autotrasplante
- 3) Si es positivo, pero hay una buena respuesta:
 - Escalar a BEACOPPesc, hasta 6 ciclos
 - Seguir hasta 4 ciclos y repetir el PET:
 - Si es negativo: ABVD hasta 8 ciclos
 - Si es positivo: Pasar a 2ª línea y trasplante

BEACOPP ESCALADO X6

Esta estrategia se puede plantear para pacientes jóvenes (<50 años) con IPI de alto riesgo (≥ 4), aunque nuestro grupo recomienda la estrategia basada en PET-2.

RADIOTERAPIA COMPLEMENTARIA (30GY)

No se recomienda radioterapia en aquellos pacientes con enfermedad bulky que consigan una PET negativa con QT.

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO: TRATAMIENTO EN RECAÍDA/RESISTENCIA

Es obligatorio rebiopsiar todas las recaídas, salvo imposibilidad por no ser accesible o no ser candidato a tratamiento curativo.

QUIMIOTERAPIA DE RESCATE Y TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

ESHAP

Se recomiendan 3 ciclos ESHAP, realizando un PET-TC al finalizar esos tres ciclos para ver si la respuesta es apropiada de cara a un TPH. Se deben recoger células tras

el 1º, 2º o 3er ciclo, independientemente de la respuesta, salvo riesgo de contaminación de las aféresis.

En caso de no obtener una respuesta adecuada pre-TASPE, se recomienda usar Brentuximab Vedotín (3-4 ciclos) como 1º opción u otros esquemas de QT (mini-BEAM, ICE, IGEV, BV, GemOx,...) para mejorar la respuesta.

AUTO TPH ACONDICIONADO CON BEAM

Es el tratamiento de elección en pacientes refractarios o en recaída que sean sensibles al tratamiento de rescate: SLP de un 50-60% frente a 25-30% con QT.

En aquellos casos de recaídas tardías (más de 5 años de finalizado el 1º tratamiento) muy localizadas y en sitio previamente no radiado, se puede considerar QT+RT de campo.

Factores predictores de recaída post TPH: enfermedad refractaria primaria, recaída precoz (<12 meses), estadio avanzado, afectación extranodal, síntomas B y anemia. Hoy día una PET positiva pretrasplante es el principal factor predictivo de fallo terapéutico.

TPH ALOGÉNICO HAPLOIDÉNTICO

Se recomienda para pacientes jóvenes en recaída post-TPH con enfermedad sensible al tratamiento de rescate; también se puede considerar en estos casos en los que el TPH no se ha podido llevar a cabo. En casos de enfermedad muy resistente, se puede considerar el Tándem Auto-Haplo como una posibilidad.

INMUNOQUIMIOTERAPIA

Brentuximab Vedotin (anti-CD30)

Está aprobado en pacientes con recaída post-TASPE o en resistentes a ≥2 líneas de tratamiento en los que el TASPE no es una opción actual. Se puede utilizar BV solo o en combinación con QT (BRESHAP, Brentuximab-ICE, Benda-BV). Estos esquemas proporcionan altas tasas de respuesta pre-trasplante (90% respuestas globales, 75% completas) y mejoras en la supervivencia libre de progresión post-trasplante autólogo. Sin embargo, por ahora sus indicaciones no están en ficha técnica y se requiere una aprobación específica.

Anti-PD1

Nivolumab y Pembrolizumab logran respuestas globales del 53-87%, incluyendo un 17-20% de completas en pacientes muy tratados. Su uso está aprobado por la EMA, pero en España aún no tiene precio aprobado. Sin embargo, están comercializados para melanoma, cáncer de pulmón y carcinoma renal, por lo que están accesibles por el sistema de “uso compasivo para otra indicación”.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN EN EDAD AVANZADA

TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA

ESTADIOS LOCALIZADOS

Es recomendable usar PET. El tratamiento inicial es:

- 1 Favorables: ABVD x2 ciclos + IFRT (20Gy)
- 2 Desfavorables: ABVD x2 ciclos + AVD x2 ciclos + IFRT (30Gy)

ESTADIOS AVANZADOS

- 1 ABVD x6 ciclos: si el PET-2 es negativo, retirar Bleomicina y seguir con AVD hasta 6 ciclos.
- 2 Hay otras alternativas: VEPEMB, CHOP, PVAG.

TRATAMIENTO SIN INTENCIÓN CURATIVA

Ciclofosfamida/Prednisona, ChlVPP, Bendamustina

LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCÍTICO-NODULAR

TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

En muchos centros estos pacientes se tratan exactamente igual que los pacientes con histología clásica. Como alternativa:

- 1) ESTADÍO IA (no Bulky): Observación si extirpación completa y/o RT de campo afecto (30-36Gy)
- 2) ESTADÍO IIA (no Bulky, <3 sitios afectados): Radioterapia de campo afecto (30-36 Gy).
- 3) ESTADÍO IB/IIB o IA Bulky o IIA Bulky o 3 o más sitios afectados: tratar como estadio avanzado.
- 4) ESTADIO III-IV (avanzado) A o B:
 - ABVD (6 ciclos), con o sin Rituximab (6 ciclos).
 - Rituximab-CVP (6 ciclos) en casos de poca carga tumoral, comorbilidades,...
 - Rituximab-CHOP (6 ciclos): En casos de alto riesgo de transformación linfomatosa (afectación abdominal, afectación esplénica, afectación de MO, masas de al menos 5 cm o rápidamente progresivas, síntomas B muy marcados)

TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS

Nuestra recomendación es tratar las recaídas con 2ª línea y subsiguientes, como el LH clásico, aunque también hay muchas otras posibilidades

SEGUIMIENTO

Durante el tratamiento:

- Visitas cada 15-30 días para monitorizar la toxicidad y eficacia con exploración física y analítica.
- Evaluación de respuesta: PET/TC interino tras 2 ciclos y a las 6-8 semanas de acabar la QT (12 semanas si hubo Radioterapia).

Tras la remisión completa:

- Anamnesis y exploración física y biología completa cada 3 meses los 2 primeros años, cada 6 meses los 3 años siguientes y posteriormente de forma anual.
- No se recomienda TC secuencial salvo que hubiera masa residual o sospecha de recaída.
- No está indicado el seguimiento con PET, salvo sospecha de recaída.

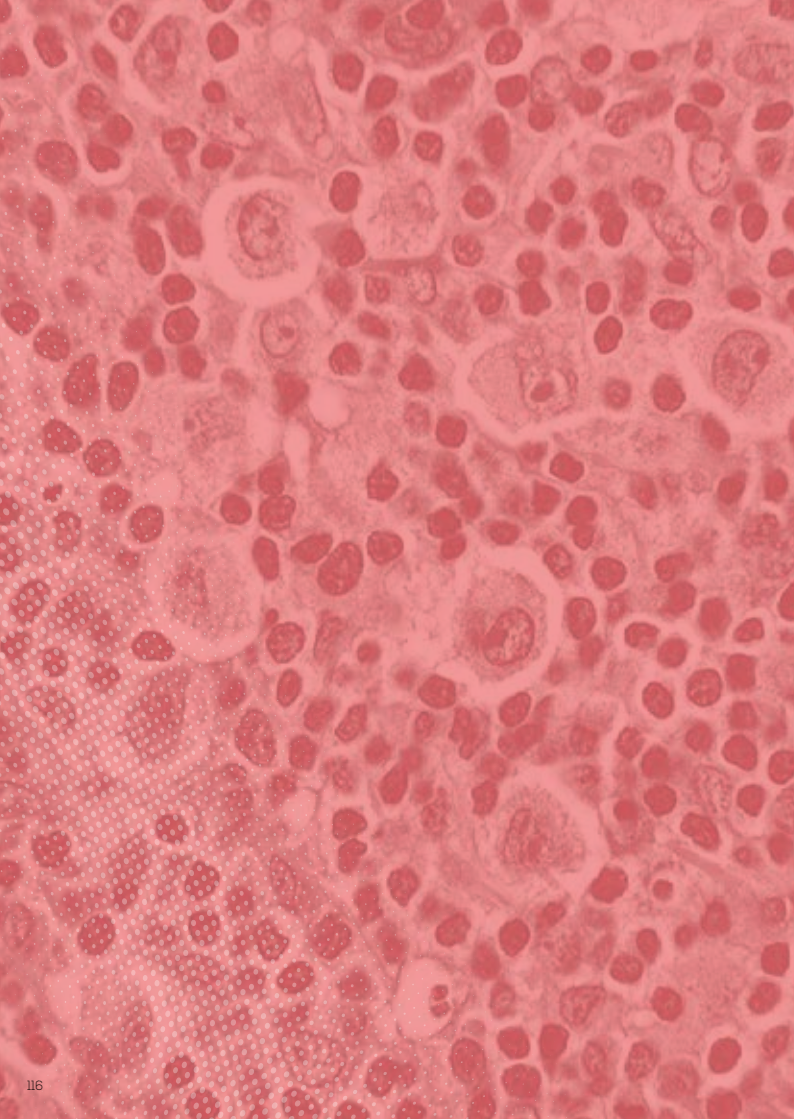
Vigilancia de toxicidad a largo plazo:

- Control de factores de riesgo cardiovascular (antraciclinas, radioterapia mediastínica).
- Vigilancia de neoplasia mamaria en mujeres irradiadas (empezar a 8 años de acabar el tratamiento).
- Vigilancia de neo de pulmón en pacientes que han recibido RT pulmonar.
- Vigilancia anual de hipotiroidismo en pacientes que han recibido RT en cuello y/o mediastino superior.
- Si precisan, transfusión de componentes irradiados de por vida.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

- ABVD: Adriamicina i.v.(25 mg/m², d 1 y 15); Bleomicina i.v. (10 mg/ m², d 1 y 15); Vinblastina i.v. (6 mg/ m², d 1 y 15); Dacarbacina i.v. (DTIC) (375 mg/ m², d 1 y 15).
- BEACOPP escalado: Bleomicina i.v. (10 mg/ m², d 8); Etopósido i.v. (200 mg/ m², d 1 a 3); Adriamicina i.v. (35 mg/ m², d 1); Ciclofosfamida i.v. (1.200 mg/ m², d 1); Vincristina i.v. (1.4 mg/ m², máximo 2 mg, d 8); Procarbicina p.o. (100 mg/d, d 1 a 7); Prednisona p.o. (40 mg/m²/d d1 a 14).
- ESHAP: Etopósido i.v. (40 mg/m², d 1 a 4); Metilprednisolona i.v. (500 mg/ m², d 1 a 4); Cisplatino i.v.(25 mg/ m², d 1 a 4); Citarabina i.v. (2.000 mg/ m², d 5).

- ADCETRIX (Brentuximab Vedotín: 1.8 mg/Kg (máximo 180 mg) i.v. cada 3 semanas.
- VEPEMB: Vinblastina i.v. (6 mg/m², d 1); Ciclofosfamida i.v. (500 mg/ m², d 1);
Procarbacin p.o. (100 mg/ m², d 1 a 5); Prednisolona p.o. (30 mg/ m², d 1 a 5);
Etopósido p.o. (60 mg/ m², d 15 a 19); Mitoxan-trone i.v. (6 mg/ m², d 15);
Bleomicina i.v. (10 mg/ m², d 15).
- ChlVPP : Clorambucilo p.o. (6 mg/m² , d 1 a 14); Procarbacin p.o.(100 mg/ m² , d 1 a 14); Prednisona p.o. (40 mg, d 1 a 14); Vinblastina i.v. (6 mg/ m² , d 1 y 8).
- PVAG : Prednisona p.o. (40 mg/m², d 1 a 5); Vinblastina i.v. (6 mg/ m², d 1);
Adriamicina i.v. (50 mg/ m², d 1); Gemcitabina i.v. (1.000/ m², d 1).



BIBLIOGRAFÍA

VALORACIÓN INICIAL EN TODOS LOS LINFOMAS

CAPÍTULO 1

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68.

Swerdlow SH, Campo E, Stefano A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 127:2375-2390.

Swedlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2008.

Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41: 565.

Hehn ST, Grogan TM, Miller TP: Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 22:3046-3052, 2004.

Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1990; 8:1163.

Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *Lancet Oncol* 2010; 11:827.

Schöllkopf C, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Hepatitis C infection and risk of malignant lymphoma. *Int J Cancer* 2008; 122:1885.

D'Addario G, Dieterle A, Thorhorst J, et al. HIV-testing and newly-diagnosed malignant lymphomas. The SAKK 96/90 registration study. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:133.

Hegde U, Filie A, Little RF, et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105:496.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol* 7:1630-1636, 1989.

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

Cheson BD, JCO. 2011. Cheson BD: Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 29:1844-1854, 2011.

Elstrom R, Guan L, Baker G, et al: Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 101:3875-3876, 2003

Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al: Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 32:3048-3058, 2014.

Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al: Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria (IWC) and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 23:4652-4661, 2005.

Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al: 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med* 51:1337-1343, 2010.

Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al: Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: A prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 30:4317-4322, 2012.

Micallef IN, Maurer MJ, Wiseman GA, et al: Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 118:4053-4061, 2011.

Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al: International validation study for interim PET in

ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 54:683-690, 2013.

Pregno P, Chiappella A, Bello M, et al: Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 119:2066-2073, 2012.

Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, et al: Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 32:1776-1781, 2014.

Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al: ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 24:561-576, 2013.

Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al: Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 14:123-130, 2003.

Cheson BD: Hodgkin lymphoma: Protecting the victims of our success. *J Clinical Oncology* 30:4456-4457, 2013.

LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B

CAPÍTULO 2

Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina TJ, Thieblemont C, Ferme C, Quesnel B, Martin C, Gisselbrecht C, Tilly H, & Reyes F. (2007) CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 25, 787-792.

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, & Gisselbrecht C. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 346, 235-242.

Cunningham D, Smith P, Mouncey P et al: R-CHOP14 versus R-CHOP21: result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 504s (abstr 8000)

Delarue R, Tilly H, Salles G et al: R-CHOP14 Compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the second interim analysis of the LNH03-6B GELA study. *Ann Oncol* 2011; 22: 117-117

Dunleavy K, Mikhaeel G, Sehn L.H., Hicks R.J., & Wilson W.H. (2010) The value of positron emission tomography in prognosis and response assessment in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 51 Suppl 1, 28-33.

Dunleavy et al. Dose-adjusted EPOCH-Rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *NEJM* 2013; 368, 15: 1408-16)

Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, Federico M, Hoskin P, McNamara C, Caligaris-Cappio F, Stilgenbauer S, Marcus R, Trneny M, Dreger P, Montserrat E, & Dreyling M. (2012) ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*.

Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Løte K, & Holte H. (2002) Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol*, 13, 1099-1107.

Martelli et al. 18 FDG positron emission tomography predicts survival after chemoinmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma; results of the international extranodal lymphoma study group (IELSG) *J Clin Oncol* 2014; 32 (17: 1769- 75)

Martelli et al. Primary mediastinal lymphoma: diagnosis and treatment options. *Expert Rev Hematol* (2015) 8(2) 173- 186.

Miller T.P., Dahlborg S., Cassidy J.R., Adelstein D.J., Spier C.M., Grogan T.M., LeBlanc M., Carlin S., Chase E., & Fisher R.I. (1998) Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized

intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J.Med.*, 339, 21-26.

Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, Ahmed M, Rodriguez MA, Hagemaster FB, Fowler N, Wang M, Fanale MA, Nastoupil L, Samaniego F, Lee HJ, Dabaja BS, Pinnix CC, Medeiros LJ, Nieto Y, Khouri I, Kwak LW, Turturro F, Romaguera JE, Fayad LE, Westin JR. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol.* 2014 Sep;166(6):891-901

Pettengell R, Sebban C, Zinzani P.L., Derigs H.G., Kravchenko S., Singer J.W., Theoharous P., Wang L., Pavlyuk M., Makhoulfi K.M., Coiffier B. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. *Br J Haematol.* 2016 Sep;174(5):692-9.

Peyrade F., Jardin F., Thieblemont C., Thyss A., Emile J.F., Castaigne S., Coiffier B., Haioun C., Bologna S., Fitoussi O., Lepeu G., Fruchart C., Bordessoule D., Blanc M., Delarue R., Janvier M., Salles B., Andre M., Fournier M., Gaulard P., & Tilly H. (2011) Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 12, 460-468.

Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trumper L., Osterborg A., Trneny M., Shepherd L., GILL D.S., Walewski J., Pettengell R., Jaeger U., Zinzani P.L., Shpilberg O., Kvaloy S., de Nully B.P., Stahel R., Milpied N., Lopez-Guillermo A., Poeschel V., Grass S., Loeffler M., & Murawski N. (2011) CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol.*, 12, 1013-1022.

Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M., Schmits R., Mohren M., Lengfelder E., Reiser M., Nickenig C., Clemens M., Peter N., Bokemeyer C., Eimermacher H., Ho A., Hoffmann M., Mertelsmann R., Trumper L., Balleisen L., Liersch R., Metzner B., Hartmann F., Glass B., Poeschel V., Schmitz N., Ruebe C., Feller A.C., & Loeffler M. (2008) Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.*, 9, 105-116.

Sarkozy et al. Double hit and double protein expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas. *Lancet Oncology* 2015; 16: e555-57

Siegel T. & Goldschmidt N. (2012) CNS prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma: if, when, how and for whom? *Blood Rev.*, 26, 97-106.

Vitolo U., Seymour J.F., Martelli M., Illerhaus G., Illidge T., Zucca E., Campo E., & Ladetto M. on behalf of the ESMO Guidelines Committee Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27(Supplement 5): v91-v102, 2016.

LINFOMA FOLICULAR

CAPÍTULO 3

"NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas". Versión 3.2016. (www.nccn.org).

"Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV FL" NICE technology appraisal guidance 243. Jan. 2012 (www.nice.org.uk).

Ardesna K.M. y cols.: Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage NHL: A randomised controlled trial". *Lancet* 2003; 362: 516-22.

Armitage J.O. and Longo D.L.: "Is watch and wait still acceptable for patients with Low Grade Follicular Lymphoma?". *Blood* 2016, doi: 10.1182/blood-2015-11-632745.

Caballero D. y cols.: "Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Linfoma Folicular en Primera Línea y tras la Recaida". 2ª edición. 2011 (Catálogo Nacional de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud Español; www.guiasalud.es).

Campbell B.A. y cols.: "Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: Involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy". *Cancer* 2010; 116: 3797-806.

Clinical Practice Guideline LYHE-002. Alberta Health Services. Revised Dec. 2011.

Colombat P. y cols.: "Rituximab (Anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with FL with a low tumor burden: Clinical and molecular evaluation". *Blood* 2001; 97: 101-6.

Czuczman M.S. y cols.: "Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma". *J.C.O.* 2005; 23: 694-704.

Czuczman MS y cols.: "Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular NHL treated with Rituximab plus CHOP-chemotherapy: 9-year follow-up". *J.C.O.* 2004; 22: 4711-6.

Dreyling M. on behalf of the ESMO Guideliness WG: "Newly diagnosed and relapsed FL: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up". *Ann. Oncol.* 2009; 20 (sup. 4): iv19-iv20.

ESMO Guideliness Lymphomas 2016: Dreyling M. y cols.: "Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma : ESMO Clinical Practice Guideliness for diagnosis, treatment and follow-up". (*Ann. Oncol.* 2016; 27 (sup. 5): v83-90.

Federico M. y cols.: "Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by IFLPFP". *J.C.O.* 2009; 27: 4555-62

Federico M. y cols.: "R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLL05 IIL Trial". *Ann. Oncol.* 2011; 22 (supl. 4): Abs. 135.

Postpointner R. y cols.: "The addition of rituximab to a combination FCM significantly increases the OR and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory FKL and MCL: Results of a prospective randomized study of the GLGLSG". *Blood* 2004; 104: 3064-71.

Fowler N. y cols.: "Bortezomib, bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: The phase II VERTICAL study". *J.C.O.* 2011; 29:3389-95.

Freedman A.: "Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management". *Am. J. Hematol.* 2015; 90 (12): 1172-8.

Freedman A.S. y cols.: "Long-term follow up of autologous bone marrow transplantation in patients with FL". *Blood* 1999; 94: 3325-33.

Friedberg J.W. y cols.: "Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed NHL: Results from a phase II multicenter, single-agent study". *J.C.O.* 2008; 26: 204-10.

Friedberg J.W. y cols.: "The combination of bendamustine, bortezomib and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and MCL". *Blood* 2011; 117: 2807-12.

Ghielmini M. y cols.: "Prolonged treatment with rituximab in patients with FL significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weeklyx4 schedule". *Blood* 2004; 103: 4416-23.

Gopal A.K. y cols.: "PI3K δ inhibition by Idelalisib in patients with relapsed indolent lymphomas". *N.E.J.M.* 2014; 370: 1008-18.

Hiddebrand W. y cols.: "Frontline therapy with Rituximab added to CHOP significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of GLGLSG". *Blood* 2005; 106: 3725-32.

Hochster H. y cols.: "Maintenance rituximab after CVP prolongs PFS in advanced indolent lymphomas: Results of the randomized phase III ECOG 1496 study". *J.C.O.* 2009; 27: 1607-14.

Jacobson A.A. y Freedman A.S.: "Is there a best initial treatment for a new patient with low grade follicular lymphoma". *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2016; 11: 218-223.

Kahl B. S. y Yang D.T.: "Follicular Lymphoma: Evolving therapeutic strategies". *Blood* 2016; 127 (17): 2055-63.

Karube K. y cols.: "Monoclonal B cell lymphocytosis and "in situ" lymphomas". *Sem. Cancer Biol.* 2014; 24: 3-14.

Koch K. y cols.: "Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: A joint of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL". *Ann. Oncol.* 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw185.

Kuruwilla J.: "The role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in the management of

indolent B-cell lymphomas". Blood 2016; 127 (17): 2093-2100.

Leonard J.P. y cols.: "Randomized trial of Lenalidomide versus Lenalidomide plus Rituximab in patients with recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance)". J. Clin. Oncol. 2015; 33 (31): 3635-40.

Marcus R. y cols.: "CVP chemotherapy plus Rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced FL". Blood 2005; 105: 1417-23.

McNamara C. y cols.: "Guidelines on the investigation and management of FL – British Committee for Standards in Haematology". 2011 (www.bscguidelines.com)

Mondello P. y cols.: "Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: Evidence from a multicenter, retrospective study". Ann. Hematol. 2016; 95: 1107-14.

Morschauer F. y cols.: "Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular NHL with high tumor burden: A multicenter phase 2 trial by GELA and GOELAMS". Cancer 2010; 116: 4299-308.

Ny A. y cols.: "The majority of transformed lymphomas have high SUVs on PET scanning similar to DLBCL". Ann. Oncol. 2009; 20: 508-12.

Pastore A. y cols.: "Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: A retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry". Lancet Oncology 2015; 16 (9): 1111-22.

Rummel M.J. y cols.: "Bendamustine plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label multicentre randomised phase 3 non inferiority trial". www.thelancet.com [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2)

Rummel M.J. y cols.: "Bendamustine plus rituximab is superior in respect progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the SGIL-Germany". Blood 2009; 114: Abs, 405.

Sabater E. y cols.: "Cost-effectiveness analysis of Bendamustine plus Rituximab as a first-line treatment for patients with Follicular Lymphoma in Spain". Appl. Health Econ. Health Policy 2016, Apr. 18 (epub ahead of print).

Salles G.A. y cols.: "Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumor burden FL responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA) : A phase 3 randomised controlled trial". Lancet 2011; 377: 42-51.

Schouten H.C. y cols.: "High-dose therapy improves PFS and survival in relapsed follicular NHL: Results from the randomized European CUP trial". J.C.O. 2003; 21: 3918-27.

Sebban C. y cols.: "Impact of rituximab and/or high-dose with autotransplant at time of relapse in patients with FL: A GELA study". J.C.O. 2008; 26: 3614-20.

Sehn L. Y cols.: "GADOLIN: Primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma". J.C.O. 2015; 33: LBA8502.

Solal-Celigny P. y cols.: "Doxorubicin containing regimen with or without IFF alfa2b for advanced follicular lymphomas: Final analysis of survival and toxicity in the GELF 86 trial". J.C.O. 1998; 16: 2332-38.

Solal-Celigny P. y cols.: "Follicular lymphoma International Prognostic Index". Blood 2004; 104: 1258-65.

Steffanoni S y cols.: "Chemotherapy and treatment algorithms for Follicular Lymphoma: A look to all options". Exp. Rev. Anticancer Ther. 2015; 13 (11): 1337-49.

Swerdlow S.H. y cols. (ed.) (IARC): "WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues". 4th edition. Lyon, 2008: 220-226.

Swerdlow S.H. y cols.: "The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms". Blood 2016, 127 (20): 2375-90.

Van Besien K. y cols.: "Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for FL". Blood 2003; 102: 3521-9.

Van Oers M.H.J. y cols.: "Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular NHL:

Long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study". *J.C.O.* 2010; 28: 2853-8.

Witzig T.E. y cols.: "Treatment with ibrutinib, rituximab, and bendamustine in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 361-368.

www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional (NCI) (rev. 08/14/2012).

Young R.C. and cols.: The treatment of indolent lymphomas: Watchful waiting versus aggressive combined modality treatment". *Semin. Hematol.* 1988; 25: 11-6.

LINFOMA DEL MANTO

CAPÍTULO 4

Ansell, S.M., Tang, H., Kurtin, P.J., Koenig, P.A., Inwards, D.J., Shah, K., Ziesmer, S.C., Feldman, A.L., Rao, R., Gupta, M., Erlichman, C. & Witzig, T.E. (2011) Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 12, 361-368.

Campo E, Rule S (2011) Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*, 125: 48-55

Dreyling, M., Jurczak, W., Jerkeman, M., Silva, R.S., Rusconi, C., Trneny, M., Offner, F., Caballero, D., Joao, C., Witzens-Harig, M., Hess, G., Bence-Bruckler, I., Cho, S.G., Bothos, J., Goldberg, J.D., Enny, C., Traina, S., Balasubramanian, S., Bandyopadhyay, N., Sun, S., Vermeulen, J., Rizo, A. & Rule, S. (2016) Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 387, 770-778.

Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. (2016) Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*, 388, 565-575.

Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al (2012) Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 36, 520-31

Fisher, R.I., Bernstein, S.H., Kahl, B.S., Djulbegovic, B., Robertson, M.J., de Vos, S., Epner, E., Krishnan, A., Leonard, J.P., Lonial, S., Stadtmauer, E.A., O'Connor, O.A., Shi, H., Boral, A.L. & Goy, A. (2006) Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 24, 4867-4874.

Furtado, M., Johnson, R., Kruger, A., Turner, D. & Rule, S. (2015) Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*, 168, 55-62.

Goy, A., Sinha, R., Williams, M.E., Kalayoglu Besisik, S., Drach, J., Ramchandren, R., Zhang, L., Cicero, S., Fu, T. & Witzig, T.E. (2013) Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol*, 31, 3688-3695.

Hess, G., Herbrecht, R., Romaguera, J., Verhoef, G., Crump, M., Gisselbrecht, C., Laurell, A., Offner, F., Strahs, A., Berkenblit, A., Hanushevsky, O., Clancy, J., Hewes, B., Moore, L. & Coiffier, B. (2009) Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 27, 3822-3829.

Hoster, E., Rosenwald, A., Berger, F., Bernd, H.W., Hartmann, S., Lodenkemper, C., Barth, T.F., Brousse, N., Pileri, S., Rymkiewicz, G., Kodet, R., Stilgenbauer, S., Forstpointner, R., Thieblemont, C., Hallek, M., Coiffier, B., Vehling-Kaiser, U., Bouabdallah, R., Kanz, L., Pfreundschuh, M., Schmidt, C., Ribrag, V., Hiddemann, W., Unterhalt, M., Kluin-Nelemans, J.C., Hermine, O., Dreyling, M.H. & Klapper, W. (2016) Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*, 34, 1386-1394.

Robak, T., Huang, H., Jin, J., Zhu, J., Liu, T., Samoilova, O., Pylypenko, H., Verhoef, G., Siritanaratkul, N., Osmanov, E., Alexeeva, J., Pereira, J., Drach, J., Mayer, J., Hong, X., Okamoto, R., Pei, L., Rooney, B., van de Velde, H. & Cavalli, F. (2015) Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 372, 944-953.

Rummel, M., Kaiser, U., Balser, C., Stauch, M., Brugger, W., Welslau, M., Niederle, N., Losen, C., Boeck, H.P., Weidmann, E., von Gruenhagen, U., Mueller, L., Sandherr, M., Hahn, L., Vereshchagina, J., Kauff, F., Blau, W.,

Hinke, A. & Barth, J. (2016) Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17, 57-66.

Trnky, M., Lamy, T., Walewski, J., Belada, D., Mayer, J., Radford, J., Jurczak, W., Morschhauser, F., Alexeeva, J., Rule, S., Afanasyev, B., Kaplanov, K., Thyss, A., Kuzmin, A., Voloshin, S., Kuliczowski, K., Giza, A., Milpied, N., Stelitano, C., Marks, R., Trumper, L., Biyukov, T., Patturajan, M., Bravo, M.L. & Arcaini, L. (2016) Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 17, 319-331.

Visco, C., Finotto, S., Zambello, R., Paolini, R., Menin, A., Zanotti, R., Zaja, F., Semenzato, G., Pizzolo, G., D'Amore, E.S. & Rodeghiero, F. (2013) Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol*, 31, 1442-1449.

Wang, M.L., Lee, H., Chuang, H., Wagner-Bartak, N., Hagemeister, F., Westin, J., Fayad, L., Samaniego, F., Turturro, F., Oki, Y., Chen, W., Badillo, M., Nornie, K., DeLa Rosa, M., Zhao, D., Lam, L., Addison, A., Zhang, H., Young, K.H., Li, S., Santos, D., Medeiros, L.J., Champlin, R., Romaguera, J. & Zhang, L. (2016) Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 17, 48-56.

Wang, M.L., Rule, S., Martin, P., Goy, A., Auer, R., Kahl, B.S., Jurczak, W., Advani, R.H., Romaguera, J.E., Williams, M.E., Barrientos, J.C., Chmielewska, E., Radford, J., Stilgenbauer, S., Dreyling, M., Jdrzejczak, W.W., Johnson, P., Spurgeon, S.E., Li, L., Zhang, L., Newberry, K., Ou, Z., Cheng, N., Fang, B., McGreiv, J., Clow, F., Buggy, J.J., Chang, B.Y., Beaupre, D.M., Kunkel, L.A. & Blum, K.A. (2013) Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 369, 507-516.

Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeister F, Neelapu SS, Samaniego F, McLaughlin P, Fanale M, Younes A, Cabanillas F, Fowler N, Newberry KJ, Sun L, Young KH, Champlin R, Kwak L, Feng L, Badillo M, Bejarano M, Hartig K, Chen W, Chen Y, Byrne C, Bell N, Zeldis J, Romaguera J. (2012) Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol*, 13, 716 - 723.

LINFOMAS EXTRANODALES DE LA ZONA MARGINAL (MALT) CAPÍTULO 5

Arcaini L, Paulli M, Burcheri S, Rossi A, Spina M, Passamonti F, Lucioni M, Motta T, Canonieri V, Montanari M, Bonaldi E, Gallamini A, Uziel L, Crugnola M, Ramponi A, Montanari F, Pascutto C, Morra E, Lazzarino M, Intergruppo Italiano Linfomi. Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: clinical features and prognostic assessment of a rare disease. *Br J Haematol*. 2007;136(2):301

Campo E, Chott A, Kinney MC, Leoncini L, Meijer CJ, Papadimitriou CS, et al. Update on extranodal lymphomas. Conclusions of the Workshop held by the EAHP and the SH in Thessaloniki, Greece. *Histopathology* 2006; 48:481-504.

Decaudin D, de Cremoux P, Vincent-Salomon A, et al. Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options. *Blood* 2006; 108:1451.

Geraim P, Wickless SC, Querfeld C, et al. Cutaneous involvement with marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:142.

Gill H, Chor-Sang Chim CS, Au WY, Loong F, Tse E, Anskar. Non-gastric marginal zone B cell lymphoma: clinicopathologic features and treatment results. *Ann Hematol* (2011) 90:1399-1407

Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinct type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52:1410-1416.

Kuper-Hommel MJ, van de Schans SA, Vreugdenhil G et al. Trends in incidence, therapy and outcome of localized nodal and extranodal marginal zone lymphomas: declining incidence and inferior outcome for gastrointestinal sites. *Leuk Lymphoma* 2013; 54:1891

Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P, Suarez F, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004; 350:239-248.

Malfertheiner P, Megarud F, O'Moranin C, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar E, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-664

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2016
Parsonnet J, Isaacson PG. Bacterial infection and MALT lymphoma. *N Eng J Med* 2004;350:213-215

Ruskoné-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Megraud F, Montalbán C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A; EGILS group EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011 Jun; 60(6):747-58. Epub 2011 Feb 11

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. World Health Organization Classification of Tumors Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. DOI 10.1182/blood-2016-01-643569

Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:575-577.

Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(suppl 6): vi144-vi148.

Zucca E, Berton F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016;127(17):2082-2092

Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, Kluin-Nelemans JC, Ladetto M, Le Gouill S, Iannitto E, Pileri S, Rodriguez J, Schmitz N, Wotherspoon A, Zinzani P & Zucca E. ESMO consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 00: 1–21, 2013 doi:10.1093/annonc/mds643

LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL

CAPÍTULO 6

Iannitto E, Tripodo C. How I diagnose and treat splenic lymphomas. *Blood*. 2011;117(9):2585-95.

Bennett M, Schechter GP. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: splenectomy versus Rituximab. *Semin Hematol*. 2010;47:143-780

Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: Management of nodal, splenic and Malt NHL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:359-64.

Montalbán C, Abaira V, Arcaini L, Domingo-Domenech E, Guisado-Vasco P, Iannitto E, et al. Risk stratification for splenic Marginal Zone Lymphoma based on Haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase and extrahilar lymphadenopathy; *Br J Haematol*. 2012;159(2):164-71.

Best practice in lymphoma diagnosis and reporting. BCSH guidelines.

Montalbán C, Abaira V, Arcaini L, et al; Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group (SMZLSG). Simplification of risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55(4):929-931.

Luca Arcaini, Davide Rossi, and Marco Paulli; Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management, *Blood*. 28 april 2016 VOL 127, N 1

LINFOMA BURKITT

CAPÍTULO 7

Up to date. AIDS-related lymphomas: Treatment of systemic lymphoma. Lawrence D Kaplan.

Up to date: Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Burkitt lymphoma.

Up to date: Treatment of Burkitt lymphoma.

High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma. Albert Oriol, et al. Cancer. 2008;111:117-125.

Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. A Lascasce, et al. Leuk-lymphoma. 2004; 45(4):761-767.

Guías NCCI. www.mdanderson.org

Hematología Clínica. J. Sans-Sabrafen. 5ª edición. Editorial Elsevier.

Manual practico de Hematología Clínica. Miguel A Sanz, Enric Carreras. 3ª Edición. Editorial Antares.

World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (Eds), IARC Press, Lyon 2008

Harrison's Hematology and Oncology. Dan L. Longo. Ed. McGraw-Hill. 2010.

Hematología. Manual básico razonado. Jesus F San Miguel, Fermin M Sanchez-Guijo. 3ª edición. Editorial Elsevier.

Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Population-based prognostic factors for survival in patients with Burkitt lymphoma: An analysis from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer 2013;119:3672-3679.

Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of Burkitt lymphoma. Carrillo-Cruz E1, Marín-Oyaga VA, Solé Rodríguez M, Borrego-Dorado I, de la Cruz Vicente F, Quiroga Cantero E, Manzanares Pérez M, Capote FJ, Ramírez Sánchez MJ, Espigado Tocino I, Pérez-Vega H, Vázquez-Albertino R, Pérez-Simón JA. Eur J Haematol. 2015 Jan;94(1):23-30.

Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Ribrag V1, Koscielny S, et al. Lancet. 2016 Jun 11;387(10036):2402-11.

The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Swerdlow SH, Campo E, et al. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90

Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. Dunleavy K1, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, Widemann B, Staudt LM, Jaffe ES, Little RF, Wilson WH. N Engl J Med. 2013 Nov 14;369(20):1915-25

Prolonged low intensity EPOCH-rituximab has improved toxicity in Burkitt lymphoma compared with standard short, high intensity therapy. Shahbazi S1, Peer CJ1, Figg WD1. Cancer Biol Ther. 2014 Sep;15(9):1117-9.

A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Griffin TC1, Weitzman S, Weinstein H, Chang M, Cairo M, Hutchison R, Shiramizu B, Wiley J, Woods D, Barnich M, Gross TG; Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2009 Feb;52(2):177-81.

LINFOMAS TRANSFORMADOS (LT)

CAPÍTULO 8

Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(32):5165-5169.

Bastion Y, Sebban C, Berger F, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. J Clin Oncol. 1997;15(4):1587-1594.

Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(17):2426-2433.

Rose Lou Marie C. Agbay, Nitin Jain, Sanam Loghavi, L. Jeffrey Medeiros, and Joseph D. Khoury1. Critical Review. Histologic transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Am. J. Hematol. 91:1036-1043, 2016

LINFOMA PRIMARIO DEL SNC

CAPÍTULO 9

A.J. Ferreri, et al. Addition of thiotepa and rituximab to antimetabolites significantly improves outcome in primary CNS lymphoma: First randomization of the IELSG 32 trial. *Lancet Haematol.* 2016 May;3(5):e217-27

K. Dunleavy, et al. Phase I/II study of TEDDI-R with Ibrutinib in untreated and relapsed / refractory primary CNS lymphoma. *Blood* 2015; 126 (23).

Kasenda B. et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)--a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015 Jul;26(7):1305-13

LINFOMAS T

CAPÍTULO 10

Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (sgn-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic largecell lymphoma: results of a phase ii study. *J Clin Oncol.* 2012.

Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, Caballero D, Borchmann P, Morschhauser F, Wilhelm M, et al: Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012, 30(6):631-636

O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, Lechowicz MJ, Savage KJ, Shustov AR, Gisselbrecht C, et al: Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011, 29(9):1182-1189.

Therapeutic options in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma.

Coiffier B, Federico M, Caballero D, Dearden C, Morschhauser F, Jäger U, Trümper L, Zucca E, Gomes da Silva M, Pettengell R, Weidmann E, d'Amore F, Tilly H, Zinzani PL. *Cancer Treat Rev.* 2014 (9):1080-8.

How I treat the peripheral T-cell lymphomas. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. *Blood.* 2014;123(17):2636-44. Schmitz N, de Leval L.

How I manage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma: current practice and a glimpse into the future. *Br J Haematol.* 2016 Dec 16. [Epub ahead of print]

OTROS LINFOMAS

CAPÍTULO 11

Daan Dierickx, Thomas Tousseyn and Olivier Gheysens⁴. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorder. *Blood.* 2015;126(20):2274-2283)

The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. Jorge J. Castillo,¹ Michele Bibas,² and Roberto N. Miranda³ 1Division of Hematologic Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA; 2Department of Clinical Research, Hematology, Lazzaro Spallanzani National Institute for Infectious Diseases, Rome, Italy; and 3Department of Hematopathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX. *Blood.* 2015;125(15):2323-2330.

Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, Zucca E, Rossi G, López-Guillermo A, Pavlovsky MA, Geerts ML, Candoni A, Lestani M, Ascoli S, Milani M, Piris MA, Pileri S, Facchetti F, Cavalli F, Ponzoni M; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). *Br J Haematol.* 2004 Oct;127(2):173-83.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation for intravascular large B-cell lymphoma: the European Society for Blood and Marrow Transplantation experience. Meissner J, Finel H, Dietrich S, Boumendil A, Kanfer E, Laboure G, Abecasis M, Cornelissen J, Delage J, Finke J, Hess U, Ludwig H, Mohty M, Pabst T, Pioltelli P, Robinson S, Samaras P, Montoto S, Dreger P. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Dec 19. [en

prensa]

Primary effusion lymphoma. Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E. *Oncologist*. 2007 May;12(5):569-76.

LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

CAPÍTULO 12

Guías NCCN Versión 2.2015 Linfomas cutáneos de Células B

Guías ESMO Published in 2013 – *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi149-vi154.

Authors: R. Willemze, E. Hodak, P. L. Zinzani, L. Specht, M. Ladetito

Uptodate last updated: Jul 23, 2015. Authors Eric Jacobsen, MD Arnold S Freedman, MD Rein Willemze, MD

LINFOMAS T CUTÁNEOS

CAPÍTULO 13

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. Versión 3.2016. Disponible en: www.nccn.org.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016. May 19;127(20):2375-90.

Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005. May 15;105(10):3768-85.

Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How we treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2016 May 5.

Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):205.e1-16

Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):223.e1-17

Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R 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 of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007. Sep 15;110(6):1713-22.

Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28:4730-9.

Sanz-Bueno J1, Lora D2, Monsálvez V1, Maroñas-Jiménez L1, Postigo C. The new Cutaneous Lymphoma International Prognostic index (CLIPi) for early mycosis fungoides failed to identify prognostic groups in a cohort of Spanish patients. *Br J Dermatol*. 2016 Mar 15.

Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D'Incan M, Echchakir H, Musette P, Ortonne N et al. CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sézary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sézary syndrome. *J Invest Dermatol*. 2004 Mar;122(3):820-22.

Bouaziz JD, Remtoula N, Bensussan A, Marie-Cardine A, Bagot M. Absolute CD3+ CD158k+ lymphocyte count is reliable and more sensitive than cytomorphology to evaluate blood tumour burden in Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):123-8.

Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006 May;42(8):1014-30.

Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society

for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2598-607.

Duvic M1, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*. 2001 May 1;19(9):2456-71.

Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3109-15.

Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4485-91.

Hughes CF, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood*. 2015 Jan 1;125(1):71-81.

Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, Fayad L, Kurzrock R. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M.D. Anderson Cancer Center series. *Cancer*. 2004 Jan 15;100(2):342-9.

Kuzel TM, Hurria A, Samuelson E, Tallman MS, Roenigk HH Jr, Rademaker AW et al. Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 1996 Feb 1;87(3):906-11.

Dummer R, Duvic M, Scarisbrick J, Olsen EA, Rozati S, Eggmann N et al. Final results of a multicenter phase II study of the purine nucleoside phosphorylase (PNP) inhibitor forodesine in patients with advanced cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) (Mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Ann Oncol*. 2014 Sep;25(9):1807-12.

Horwitz SM, Kim YH, Foss F, Zain JM, Myskowski PL, Lechowicz MJ et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2012 May 3;119(18):4115-22.

Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson G et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood*. 2003 Jun 1;101(11):4267-72.

Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, Sokol L, Jorgensen JL, Challagundla P et al. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2015 Mar 19;125(12):1883-9.

Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AI, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3759-65.

Kim YH, Whittaker S, Horwitz SM, Duvic M, Dummer R, Scarisbrick JJ, Quaglini P, Zinzani PL, Wolter P, Wang Y, Palanca-Wessels MC, Zagadailov E, Trepicchio WL, Liu Y, Little M, Prince M. Brentuximab Vedotin Demonstrates Significantly Superior Clinical Outcomes in Patients with CD30-Expressing Cutaneous T Cell Lymphoma Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene): The Phase 3 Alcanza Study. *Blood*. 2016 Dec 2; 128 (22) 182.

Battistella M, Janin A, Jean-Louis F, Collomb C, Leboeuf C, Sicard H et al. KIR3DL2 (CD158k) is a potential therapeutic target in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2016 Apr 1.

Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, Stefoni V, Marchi E, Fina M et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4293-7.

Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Duvic M, Kim YH, Duszka SW et al. Results of an open-label multicenter phase 2 trial of lenalidomide monotherapy in refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2014 Feb 20;123(8):1159-66.

Duarte RF, Canals C, Onida F, Gabriel IH, Arranz R, Arcese W et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4492-9.

Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Oct;67(4):760-8.

Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):453-9.

Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4024-35.

Huppmann AR, Xi L, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in the pediatric age group: a lymphoma of low malignant potential. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1165-70.

Swick BL, Baum CL, Venkat AP, Liu V. Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the ear: report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2011 Feb;38(2):209-15.

Toro JR1, Liewehr DJ, Pabby N, Sorbara L, Raffeld M, Steinberg SM et al. Gamma delta-T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T cell lymphoma. *Blood*. 2003 May 1;101(9):3407-12.

Quintanilla-Martinez L, Ridaura C, Nagl F, Sáez-de-Ocariz M, Durán-McKinster C, Ruiz-Maldonado R et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoma: a chronic EBV+ lymphoproliferative disorder with risk to develop a systemic lymphoma. *Blood*. 2013 Oct 31;122(18):3101-10.

Buder K1, Poppe LM, Bröcker EB, Goebeler M, Rosenwald A, Geissinger E et al. Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: diagnostic pitfalls of this new lymphoma subtype. *J Cutan Pathol*. 2013 Oct;40(10):903-8.

Grogg KL, Jung S, Erickson LA, McClure RF, Dogan A. Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Mod Pathol*. 2008 Jun;21(6):708-15.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

CAPÍTULO 14

Hallek M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia Working Group: updating the National Cancer Institute 1996 guidelines. *Blood*, 2008; 111: 5446-5456

Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016; 127: 2375-2390.

Rai KR & Jain P. Chronic Lymphocytic Leukemia: Then and now. *American Journal of Haematology*, 2016; 91:330-340.

International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016 May 13. pii: S1470-2045(16)30029-8. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8. [Epub ahead of print]. PMID: 27185642.

Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Haematology*, 2015; 90:447-460.

Stilgenbauer S, Furman RR, Zent CS. Management of Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015 ASCO Educational Book (asco.org/edbook): 164-172.

Eichhorst B et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. "Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnostic, treatment and follow". *Annals of Oncology*, 2015; 26 (supl.5):

v78-v84.

- García Marco JA et al. Actualización de las Guías nacionales de consenso para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica. GELLC, 2016. Med Clin (Bar) En prensa.
- Zelenetz A et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. NCCN v3.2016.
- Hallek et al, et al; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet, 2010; 376:1164-1174.
- Eichhorst B et al (2016) First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2016 ;17:928-42
- Goede V et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. New England Journal of Medicine, 2014; 370:1101-10
- Hillmen P et al. for the COMPLEMENT 1 study investigators. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre open-label phase 3 trial. Lancet, 2015; 385:1873-83
- Farooqui MZ, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2015; 16:169-76.
- Dreger P et al on behalf of the European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood. 2014; 124:3841-9.
- Byrd JC et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2013; 369:32-42.
- Byrd JC et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014;371:213-23
- Furman RR et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014; 370:997-1007.
- Mato AR et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. Blood. 2016 ;128 :2199-2205
- Roberts AW et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2016; 374:311-22.
- Cheson BD et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2012; 30:2820-2.

LINFOMA DE HODGKIN

CAPÍTULO 15

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France 2008.

Martínez MC, Ferrer S, García-Sanz R et al. Guía de práctica clínica del grupo GELTAMO para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin. http://www.geltamo.com/dmdocs/Guia_LH_GELTAMO_2014.pdf 2013. (accessed 17-Mar-2015).

Hoppe et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. NCCN Guidelines® 2016.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2014; 32(27): 3059-68.

Adams et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2014; 25(5): 921-7.

Crump M, Herbst J, Baldassarre F, et al. Evidence-based focused review of the role of radiation therapy in

the treatment of early-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125(11): 1708-16.

Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early PET-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(12): 1188-94.

Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine* 2015; 372(17): 1598-607.

Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood* 2016; 127(12): 1531-8.

Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles $\geq$ 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014; 25(8): 1622-8.

Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(11): 1175-81.

Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125(11): 1717-23.

Labrador J, Cabrero-Calvo M, Perez-Lopez E, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Annals of hematology* 2014; 93(10): 1745-55.

Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125(8): 1236-43.

LaCasce AS, Bociek G, Sawas A, et al. Brentuximab Vedotin Plus Bendamustine: A Highly Active Salvage Treatment Regimen for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2015; 126(23): 3982-.

Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2015; 16(3): 284-92.

Garcia-Sanz R, Sureda A, Alonso-Alvarez S, 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). *Blood* 2015; 126(23): 582-.

Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385(9980): 1853-62.

Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine* 2015; 372(4): 311-9.

Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *Journal of clinical oncology*: 2016, epub ahead of print.

Yasenchak CA, Forero-Torres A, Cline-Burkhardt VJM, et al. Brentuximab Vedotin in Combination with Dacarbazine or Bendamustine for Frontline Treatment of Hodgkin Lymphoma in Patients Aged 60 Years and Above: Interim Results of a Multi-Cohort Phase 2 Study. *Blood* 2015; 126(23): 587-.

Boll B, Goergen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; 127(18): 2189-92.

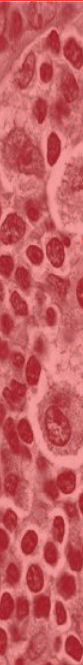
McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, et al. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology* 2016; 172(1): 32-43.

GLOSARIO DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

- Ac: anticuerpos.
- AHA1: anemia hemolítica autoinune.
- ALK: Anaplastic lymphoma kinase.
- BALT: Bronchus-Associated Lymphoid Tissue (tejido linfóide pulmonar).
- Bb: *Borrelia burgdorferi*.
- BCNU: carmustina.
- BHE: barrera hematoencefálica.
- CHOEP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, etopósido, prednisona.
- CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona.
- CMF: citometría de flujo.
- COP: prednisona, vincristina, ciclofosfamida.
- Cp: *Chlamydia psittaci*.
- CPSP: células progenitoras de sangre periférica
- CVP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona.
- ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group.
- EE: enfermedad estable.
- FDG: fluorodesoxiglucosa.
- FE: fracción de eyección.
- FFS: supervivencia libre de fallo.
- FISH: hibridación fluorescente in situ.
- FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (Índice Pronóstico Internacional del linfoma)
- GELF: Groupe d'Étude des Lymphomas Folliculaires (Grupo de Estudio de linfomas foliculares).
- Hb: hemoglobina.
- Hp: *Helicobacter pylori*.
- HPLL: H: hemoglobina, P: plaquetas, L: LDH, L: linfadenopatía extrahiliar.
- IELSG: International Extranodal Lymphoma Study Group (Grupo Internacional de Estudio del linfoma extranodal).
- IP: índice pronóstico.
- IPI: International Prognostic Index (Índice pronóstico internacional).
- IVE/MTX: isofosfamida, vincristina, etopósido/metotrexato.
- IWC: International Workshop Criteria.
- LB: linfoma B.
- LDCGB: linfoma difuso de células grandes B.
- LCM: linfoma de células del manto.
- LDH: lactato deshidrogenasa.
- LF: linfoma folicular.
- LNH: linfoma no Hodgkin.

- MALT: Mucose-associated lymphoid Tissue (tejido linfoide asociado a mucosas).
- MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (Índice pronóstico Internacional del linfoma de las células del manto).
- MO: médula ósea.
- MTX/LANS: Metotrexate/L-Asparaginasa.
- MTX: metrotexato.
- NK: natural killer.
- ORL: otorrinolaringología.
- PCR: reacción en cadena de la polimerasa.
- PEG-interferón: interferón pegilado.
- PET: tomografía por emisión de positrones.
- PIT: Índice pronóstico de linfomas T.
- PoliQT: poli quimioterapia.
- QT: quimioterapia.
- RB: rituximab + bendamustina.
- RC: respuesta completa.
- R-CEOP: rituximab, ciclofosfamida, etopósido, vincristina, prednisona.
- R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona.
- R-COMP: rituximab, ciclofosfamida, adriamicina liposomal, vincristina, prednisona.
- R-CVP: rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona.
- R-DAHP: rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino.
- R-ESHAP: rituximab, etopósido, cisplatino, metilprednisolona, citarabina.
- RG: respuesta global.
- R-GEMOX: rituximab, gemcitabina, oxaliplatino, dexametasona.
- RMN: resonancia magnética nuclear.
- RP: respuesta parcial.
- RT: radioterapia.
- SALT: Skin-Associated Lymphoid Tissue (tejido linfoide asociado a la piel).
- SG: supervivencia global.
- SLE: supervivencia libre de enfermedad.
- SMILE: dexametasona, metotrexate, ifosfamida, L-asparaginasa, etopósido.
- SMLZSG: Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group.
- SNC: sistema nervioso central.
- SP: sangre periférica.
- SUV: Standardized Uptake Value.

- TAC: tomografía axial computarizada.
TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
VHB: virus de la hepatitis B.
VHC: virus de la hepatitis C.
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



GUÍA DE LINFOMAS

2017

Con la colaboración de:

