

## ONCOHEMATOLOGÍA

### **Autores**

***Dra Silvana Cugliari \*\****

***Dra Giselda De Stefano \*\*\****

***Dr Diego Fernández \*\*\****

***Dra Luciana Melillo \*\*\****

***Dra Marcela Miodosky \*\*\****

***Dra Romina Penalba \*\*\****

***Dra Marta Zerga\****

**\* Directora Area Médica.**

**\*\* Jefa del Departamento de Hematología.**

**\*\*\* Médica de Planta del Departamento de Hematología.**

### **INTRODUCCIÓN**

*Los profesionales del Departamento de Hematología, seguimos los lineamientos dispuestos por la Sociedad Argentina de Hematología para el diagnóstico y tratamiento de las patologías hematológicas. Es por ello que las Guías de la Sociedad Argentina de Hematología 2017 han sido tomadas como modelo para la Actualización 2018 del Capítulo de Oncohematología de estas Pautas. Agradecemos profundamente a la Sociedad Argentina de Hematología por habernos otorgado la autorización correspondiente. (ISBN 978-987-46625-0-7).*

## LINFOMAS

### ❖ CONSIDERACIONES GENERALES

Las enfermedades linfoproliferativas han incrementado su incidencia en la población adulta durante las últimas cuatro décadas por razones que aún no están del todo dilucidadas. De allí que, en un adulto, toda adenopatía que no tuviera una justificación regional, cualquiera sea la región donde se presente, de más de tres a cuatro semanas de evolución, estable o en progresión, tendrá indicación de biopsia quirúrgica, a fin de descartar un proceso linfoproliferativo.

### ❖ LINFOMA HODGKIN O ENFERMEDAD DE HODGKIN

#### ❖ INTRODUCCION

El linfoma Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoproliferativa B clonal, potencialmente curable, que representa aproximadamente el 20% de todos los linfomas. Afecta con discreta mayor frecuencia al sexo masculino, presentando una curva de distribución por edades de tipo bimodal, con un primer pico de incidencia entre los 20 y 30 años, y un segundo pico menor entre los 55 y 65 años de edad, correspondiendo este último a una enfermedad con un comportamiento clínico más agresivo.

Gracias a los avances terapéuticos, actualmente las tasas de sobrevida relativa se calculan en 92 % al año, 85 % a los 5 años y 80 % a los 10 años del diagnóstico.

#### ❖ ETIOPATOGENIA

Las células de Reed–Sternberg derivan de las células B del centro germinal, siendo capaces de liberar citoquinas responsables del reclutamiento de células “reactivas”. Dichas citoquinas comprenden las interleukinas 2, 4, 6, 7 y 9, el interferón gama, el factor de necrosis tumoral (TNF), etc.

El rol del virus de Epstein Barr (VEB) es motivo de controversia. Se lo encuentra asociado en el 50% de los casos, y se considera que infectaría a las células en estadios

tempranos. Es más frecuente en el subtipo celularidad mixta, y en el linfoma Hodgkin del adulto mayor.

#### ❖ ANATOMIA PATOLOGICA

Se recomienda biopsia ganglionar excisional, a fin de poder contar con material suficiente para estudio histopatológico e inmunohistoquímico, eligiendo preferentemente la adenopatía más representativa dentro de un conglomerado ganglionar. En lo posible se recomienda evitar biopsiar ganglios punzados previamente y adenopatías inguinales.

Es preferible evitar el diagnóstico mediante punción ganglionar con aguja fina, (excepto en situaciones en los que sea metodológicamente imposible acceder a biopsia excisional), ya que el material habitualmente resulta insuficiente para diagnóstico.

Según la clasificación de la OMS, el linfoma de Hodgkin se divide en dos subtipos anatomopatológicos diferentes con características inmunohistoquímicas que los distinguen. El **Hodgkin predominio linfocitario** que constituye un 5% de los casos y el **Hodgkin clásico** que representa el 95% restante. En ambos casos las células neoplásicas constituyen una minoría del tejido afectado.

El diagnóstico del linfoma Hodgkin se basa en la identificación de las células de Reed-Sternberg y sus variantes (células de Hodgkin y células en “pop corn”), las cuales están acompañadas por linfocitos pequeños reactivos, leucocitos neutrófilos, eosinófilos, etc, en diferentes proporciones. De acuerdo con las mismas se reconocen los subtipos histológicos del LH.

En el **Cuadro 1** se observa la frecuencia relativa de los diversos subtipos.

**Cuadro 1: Subtipos histológicos del LH**

Subtipo histológico		Frecuencia
<b>CLASICO</b>		<b>95 %</b>
	Esclerosis nodular (Tipos 1 y 2)	40-75 %
	Celularidad mixta	20-40 %
	Depleción linfocitaria	5-15 %
	Rico en linfocitos	5-15 %
<b>PREDOMINIO LINFOCITICO NODULAR</b>		<b>5 %</b>

La inmunohistoquímica (IHQ) permite definir el fenotipo de las células patológicas y de la población acompañante.

- *Las células neoplásicas del **predominio linfocitario nodular** son CD 45 +, CD 20 +, CD 30 – y CD 15 –.*
- *Las células neoplásicas en todas las variantes del **Hodgkin clásico** son CD 15 +, CD 30 +, CD 45 – y CD 20 –.* En estas variantes la mayoría de los linfocitos acompañantes son CD 45 +, CD 45 RO+, CD 3 + y CD 4 +.

## ❖ CUADRO CLINICO

Por lo general la enfermedad tiene inicio ganglionar unifocal, y desde allí se va extendiendo hacia territorios ganglionares contiguos con un predecible patrón de progresión. Los grupos ganglionares más frecuentemente afectados son los de las regiones cervical y supraclavicular (60 a 80%), axilares (10 a 20%), y menos frecuentemente inguinales (6 a 12%).

El compromiso mediastinal se observa al diagnóstico en el 50% de los casos, pudiendo ser en algunas oportunidades sólo un hallazgo de la radiografía de tórax en un paciente asintomático. Otras veces es responsable de síntomas como tos, dolor torácico y/o disnea, o puede presentarse como un síndrome de vena cava superior y constituir una verdadera urgencia.

Las adenopatías retroperitoneales se observan en el 25% de los pacientes, esplenomegalia en el 30%, y hepatomegalia en menos del 5% de los casos.

Una significativa proporción de pacientes desarrollan fiebre (más de 38°C sin causa infecciosa que la justifique), pérdida de peso (mayor al 10% en los seis meses previos al diagnóstico), sudoración nocturna (“síntomas B”) y/o síntomas inespecíficos como prurito, dolor ganglionar con la ingesta de alcohol, etc. Otros síntomas y signos inespecíficos, tales como dolor abdominal, ascitis, ictericia, edemas periféricos, dolor óseo, compresión medular, obstrucción ureteral y síndrome nefrótico, se presentan menos frecuentemente y en estadios avanzados de la enfermedad.

Las manifestaciones de laboratorio incluyen anemia (habitualmente por mecanismo de los trastornos crónicos, y menos frecuentemente de naturaleza hemolítica inmune o por infiltración medular por enfermedad de base), leucocitosis con neutrofilia, eosinofilia o monocitosis, hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia y aumento de LDH y cobre plasmático.

## ❖ ESTADIFICACION DEL LINFOMA HODGKIN

- **Historia clínica completa.** Interrogar sobre la presencia de síntomas B, prurito, dolor con la ingesta de alcohol, etc. Estado funcional (P.S.). Examen físico con examen completo de adenomegalias (tamaño y localización), examen del anillo de Waldeyer, evaluación de organomegalias.
- **Laboratorio:** Hemograma completo con recuento de plaquetas, eritrosedimentación (VSG), glucemia, uremia, uricemia, creatininemia, hepatograma, proteinograma electroforético, LDH, beta 2 microglobulina. Estudio de coagulación: KPTT, Quick. Ionograma plasmático, calcemia, fosfatemia. Examen de orina con sedimento. Test de embarazo. Serologías: VIH, hepatitis A, B y C, Epstein Barr. Examen parasitológico (para pacientes provenientes de área rural).
- **Punción aspirativa de médula ósea (PAMO) y punción biopsia de médula ósea (PBMO).** Dada la infrecuencia del compromiso medular en estadios iniciales de la enfermedad, las mismas se realizarán sólo en pacientes en estadio > de II o en pacientes con síntomas B. Se recomienda que sea bilateral cuando existe fuerte sospecha de compromiso de médula ósea (estadio IV, fosfatasa alcalina elevada, etc), a fin de aumentar las probabilidades de su detección.
- **Rx de Tórax.**
- **PET/TC** (tomografía de emisión de positrones): se realizará para la estadificación inicial y para la evaluación de la respuesta. La incorporación del PET en la estadificación al diagnóstico cambia el estadio en comparación con la TAC, (hacia uno mayor o menor) en un 20% de los pacientes, si bien el impacto en la decisión terapéutica es menor (10 %). Su rol resulta fundamental para el monitoreo de las respuestas tempranas. Se recomienda que los estudios sean informados según los criterios de Deauville (**Cuadro 2**).
- **TAC de tórax, abdomen y pelvis** (con y sin contraste) en los casos que el PET/Tc no estuviese disponible.
- **Evaluación de la función ventricular:** fracción de eyección ventricular (FEV) radioisotópica en reposo o fracción de acortamiento por ecocardiografía.
- **Examen funcional respiratorio** (especialmente en adultos mayores y/o con patología pulmonar previa).
- **Vacunación anti neumococo y antigripal** en los meses pre-ivernales.

- Todos aquellos otros estudios complementarios que se consideren necesarios de acuerdo a sospecha clínica.
- Recomendar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento.
- Criopreservación de esperma. (previo al inicio de la quimioterapia, a pesar de que el ABVD no produce esterilidad permanente).
- Evaluación por Ginecología. En las mujeres en edad fértil, se recomienda la consulta por el Servicio de Ginecología para discutir estrategias de anticoncepción segura durante el tratamiento quimioterápico y de preservación de la fertilidad. Algunos grupos recomiendan el uso de terapias de supresión ovárica desde el inicio de la quimioterapia para favorecer la preservación de la fertilidad, si bien la eficacia de dichas estrategias es controversial.

**Cuadro 2: Escala de Deauville (Escala visual de 5 puntos)**

Puntaje	Descripción
1	Sin lesiones hiper-metabólicas.
2	Lesiones hiper-metabólicas con SUV < al del pool mediastinal.
3	Lesiones hiper-metabólicas con SUV > al del pool mediastinal y < al hepático.
4	Lesiones hiper-metabólicas con SUV > al pool hepático.
5	Lesiones hipermetabólicas nuevas o con considerable captación > al SUV (2-3 veces > al hepático).
X	Lesiones hipermetabólicas nuevas sin relación al linfoma de base.

Para la adjudicación del estadio se utiliza la clasificación de Ann Arbor, con la modificación de Cotswolds (**Cuadro 3**).

**Cuadro 3. Clasificación en estadios de Cotswolds**

Estadio	Descripción
I	Compromiso de un solo grupo ganglionar o una sola estructura linfoide (I) o compromiso localizado de un solo órgano extralinfático (IE).
II	Compromiso de dos o más grupos ganglionares en uno de los lados del diafragma, o compromiso localizado de un órgano extralinfático único junto con sus ganglios regionales, con o sin compromiso de otras regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II E). <i>El mediastino es un solo sitio. Los hilios pulmonares se consideran un sitio de cada lado, separadamente del mediastino.</i>

	<i>Se indica con un sufijo en números arábigos la cantidad de áreas comprometidas.</i>
<b>III</b>	Compromiso de grupos ganglionares en ambos lados del diafragma, lo cual puede estar acompañado del compromiso localizado de un órgano extralinfático asociado (III E), o del bazo (III S) o de ambos (III ES). <b>III1:</b> Abdomen superior: compromiso de ganglios celíacos, portales o del hilio esplénico (con o sin compromiso del bazo). <b>III 2:</b> Abdomen inferior: compromiso de ganglios para-aórticos e ilíacos.
<b>IV</b>	Compromiso diseminado (multifocal), de uno o más sitios extraganglionares, con o sin ganglios asociados comprometidos, o compromiso extralinfático aislado con compromiso ganglionar no regional.

**A:** asintomáticos

**B:** Fiebre > de 38 grados sin causa infecciosa, sudoración nocturna, pérdida de peso > del 10 % del peso corporal en los últimos 6 meses.

**E:** compromiso extranodal por contigüidad o próximo a la localización nodal conocida.

**S:** compromiso esplénico

**X:** enfermedad voluminosa

*Se considera masa tumoral voluminosa a la que mide más de 1/3 del diámetro mayor del tórax (medido en el borde inferior del tórax), en el caso de las masas mediastinales, y a toda masa ganglionar mayor de 10 cm.*

*El compromiso hepático se define por hepatomegalia + fosfatasa alcalina alta en dos hepatogramas, o por hígado anormal en un estudio de imágenes + un hepatograma anormal.*

*Se considera estructura ganglionar a las siguientes: ganglios, anillo de Waldeyer, bazo, apéndice, timo, placas de Peyer.*

## ❖ FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS

Los **factores pronósticos** son aquellos que permiten predecir la evolución global del paciente independientemente del tratamiento (ejemplo: Indices Pronósticos), en cambio los **factores predictivos** son los que permiten predecir la evolución según el efecto de una intervención terapéutica específica (ejemplo: PET/Tc interino o de final de tratamiento).

La mayor parte de los grupos de tratamiento reconocen diversos **grupos pronósticos**:

- **Enfermedad temprana favorable**: estadios I y II **sin** factores pronósticos desfavorables.
- **Enfermedad temprana desfavorable**: estadios I y II con alguno de los factores pronósticos desfavorables.
- **Enfermedad avanzada o generalizada**: estadio II B con enfermedad voluminosa, estadios III y IV.

Existen algunas diferencias sobre cuáles son los factores pronósticos desfavorables para los pacientes con **estadios tempranos** del linfoma Hodgkin según el grupo de tratamiento consultado. (**Cuadro 4**)

**Cuadro 4. Factores pronósticos para los estadios precoces**

<b>EORTC</b>	<b>GHSB</b>	<b>NCCN</b>
Masa mediastinal voluminosa (> de 0.35).	A: Masa mediastinal voluminosa (> 1/3).	Masa mediastinal voluminosa (> 1/3). Masa X > de 10 cm.
Edad > 50 años.		Edad > 40 años.
	B: compromiso extranodal.	
VSG > 50 mm en A, ó > de 30 mm en B.	C: VSG > 50 en A y > de 30 mm en B.	VSG > de 50 mm.
Síntomas B.	Síntomas B.	Síntomas B.
Nº de áreas comprometidas > de 4.	D: Nº de áreas comprometidas > de 3.	Nº de áreas comprometidas > de 3.

*Ref.: EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer), GHSB (Grupo alemán de estudio de la Enfermedad de Hodgkin).*

**Otros factores incluyen:**

- Adenopatías hiliares pulmonares.
- Enfermedad esplénica masiva.
- Enfermedad voluminosa (cualquier lesión >10 cm).

En los **estadios avanzados** el pronóstico se define según el Score Pronóstico Internacional (IPS) que correlaciona siete factores pronósticos, permitiendo definir grupos pronósticos con diferencias en la sobrevida libre y de progresión y sobrevida global (**Cuadro 5**).



**Score Pronóstico Internacional para estadios avanzados de Linfoma de Hodgkin** (se adjudica un punto por cada una de los siguientes):

- Albúmina sérica <4 g/dl.
- Hemoglobina <10.5 g/d.l
- Sexo masculino.
- Edad >45 años.
- Estadio clínico IV.
- Recuento de Leucocitos > 15.000/ul.
- Recuento absoluto linfocitario < 600/ul y/o < 8% del total de leucocitos.

**Cuadro 5. Impacto del IPS en la SLP y S**

Puntuación	Supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años (%)	Supervivencia global (SG) a 5 años (%)
0	84	89
1	77	90
2	67	81
3	60	78
4	51	61
5 ó más	42	56

*Observación efectuada en 5141 pacientes con enfermedad avanzada de LH.*

**Valor predictivo del EI PET/TC.**

El PET/TC interino (informado según escala de Deauville) se ha constituido en los últimos años en un poderoso factor predictivo, permitiendo tomar decisiones terapéuticas, tales como escalar o decalar tratamientos, así como evitar la radioterapia.

Para ellos se aplican los criterios de respuesta metabólica que se detallan en el **Cuadro 6**.

**Cuadro 6. Criterios de respuesta metabólica por PET/TC**

<b>Respuesta metabólica completa</b>	Puntaje 1, 2 y 3 en sitios nodales o extranodales con o sin masa residual por PET. (*)
<b>Respuesta metabólica parcial</b>	Persistencia de lesiones metabólicas, pero con menor metabolismo en comparación al basal.
<b>Sin respuesta metabólica</b>	Puntaje 4 y 5 sin cambios con respecto al PET basal, ya

	sea en el PET interino o en el PET al final del tratamiento.
<b>Enfermedad metabólicamente progresiva</b>	Puntaje 4 y 5 con aumento de la captación con respecto al PET basal. Esto se considera tanto para el PET interino como para PET de fin de tratamiento.

(\*) El puntaje 3 significa buena respuesta y buen pronóstico en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en aquellos protocolos que utilizan el PET para decalar el tratamiento, el puntaje 3 puede ser inadecuado, para evitar reducciones inefectivas del tratamiento.

#### ❖ TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN CLASICO (LHc)

La elección del protocolo de tratamiento se basa en el estadio y en los factores pronósticos.

El protocolo de quimioterapia más frecuentemente utilizado es ABVD (**Cuadro 7**).

#### **Cuadro 7.**

<b>ABVD</b>			
Doxorrubicina	25 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 15
Vinblastina	6 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 15
Bleomicina	10 U/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 15
Dacarbazina	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 15
Ciclos cada 28 días			

El esquema ABVD puede requerir el uso de bajas dosis de factores estimulantes de colonias en el interciclo, a fin de poder mantener una adecuada intensidad de dosis, evitando el retraso de las infusiones por neutropenia. Algunos grupos han alertado sobre la posibilidad de mayor toxicidad pulmonar inducida por bleomicina en los pacientes que reciben factores estimulantes de colonias, lo cual es aún motivo de controversia.

Clásicamente el tratamiento del linfoma de Hodgkin fue combinado (quimioterapia más radioterapia). A partir de la preocupación por los efectos tardíos del tratamiento radiante (complicaciones cardiovasculares y/o tumores sólidos en los territorios irradiados), así como el reconocimiento del valor predictivo del PET/Tc interino, algunos grupos recomiendan el tratamiento con quimioterapia excluyendo la radioterapia de acuerdo con los resultados del PET/Tc interino. Cuando se utiliza RT se recomienda que ésta sea tridimensional, especialmente en la irradiación del mediastino.

En el **Cuadro 8** se resumen las recomendaciones terapéuticas según estadio.

**Cuadro 8: Recomendaciones terapéuticas según estadio.**

<b>Estadio</b>	<b>Estándar</b>	<b>Otras opciones</b>
<b>Enfermedad precoz favorable</b>	ABVD x 2 + IFRT (20 a 30 Gy).	ABVD x 2 y PET. Si PET neg: ABVD x 2. Si PET pos: IFRT.
<b>Enfermedad precoz desfavorable</b>	ABVD x 4 + RT IF (30 Gy)	ABVD x 6 y PET. Si PET neg: stop. Si PET pos: IFRT. Si PET positivo con enfermedad progresiva: QT de rescate y TAMO.
		BEACOPPe x 2 + ABVD x 2 + RT IF.
<b>Enfermedad avanzada</b>	ABVD x 6 a 8.	BEACOPP (basal y escalado) para IPSS alto( <b>Cuadros 9 y 10</b> ).
		Escalar a BEACOPP si el PET interino es positivo luego de 2 ABVD.
		Con PET interino negativo luego de 2 ABVD, decalar a AVD (omitiendo la bleomicina).
	RT sobre lesiones X o residuales PET +.	

*RT IF: radioterapia en campo comprometido.*

**Cuadro 9**

<b>BEACOPP “REFORZADO” o “ESCALADO”</b>			
Bleomicina	10 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 8
Etopósido	200 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1, 2 y 3
Doxorrubicina	35 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Ciclofosfamida	1250 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 8
Procarbazina	100 mg/m <sup>2</sup>	VO	Días 1 al 7
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup>	VO	Días 1 al 14
Filgastrim	150 a 300 mcrg/día	SC	Desde día + 9 y hasta recuperación de PMN.

Ciclos cada 21 días.

**Cuadro 10**

<b>BEACOPP “BASAL”</b>			
Bleomicina	10 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 8
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1, 2 y 3
Doxorrubicina	25 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Ciclofosfamida	650 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 8
Procarbazina	100 mg/m <sup>2</sup>	VO	Días 1 al 7
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup>	VO	Días 1 al 14
Filgastrim	150 a 300 mcrg/día	SC	Según requerimiento

Ciclos cada 21 días.

Al elegir los esquemas más intensivos se debe tener en cuenta su mayor toxicidad. El BEACOPP incrementa el riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia aguda secundarios (por las altas dosis de alquilantes y etopósido) y determina esterilidad definitiva, por lo tanto debería quedar reservado para pacientes con estadios avanzados con factores pronósticos muy desfavorables (IPS elevado), o pacientes con PET/Tc interino positivo luego de 2 a 3 cursos de ABVD.

#### ❖ LINFOMA HODGKIN EN EL PACIENTE AÑOSO

En pacientes mayores de 70 años y/o con enfermedad pulmonar previa, se evaluará individualmente el uso de esquemas tipo ABVD, o de esquemas que no incluyan bleomicina (COPP: ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona), a fin de minimizar los riesgos de toxicidad pulmonar. **Cuadro 11.**

En los últimos años, varios grupos están explorando el rol del Brentuximab Vedotin en la primera línea de tratamiento en pacientes añosos y/o con comorbilidades, tanto en

monoterapia, como en esquemas secuenciales antes y después de algunos cursos de AVD, estrategias hasta la fecha aún experimentales.

### Cuadro 11

<b>Protocolo COPP</b>			
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 8
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 8
Procarbazina	100 mg/m <sup>2</sup>	VO	Días 1 al 14
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup>	VO	Días 1 al 14

Ciclos cada 28 días

### **EVALUACION INTRA-TRATAMIENTO Y POST-TRATAMIENTO.**

- Hemograma antes de cada ciclo de QT.
- Hemograma semanal durante el tratamiento radiante.
- Reevaluación de laboratorio y de imágenes igual a la inicial: al promediar y al completar el tratamiento. En lo posible se recomienda PET/Tc luego de los dos o tres primeros ciclos de ABVD. Se recomienda efectuar el PET/TC de fin de tratamiento no antes de 3 a 4 semanas luego de la última QT y hasta tres meses post RT.
- Fracción de eyección ventricular y funcional respiratorio al finalizar el tratamiento (en pacientes añosos o con patología respiratoria previa, repetir el funcional respiratorio cada dos ciclos de ABVD).
- Toda masa residual será evaluada con PET/Tc si éste estuviera disponible. El PET negativo se considerará ausencia de enfermedad residual. En la medida de lo posible, se recomienda la documentación anatomopatológica antes de considerar tratamientos de segunda línea de las lesiones residuales PET +, o cuando la respuesta presentara un comportamiento atípico, o frente a la aparición de nuevas lesiones hipermetabólicas.
- En el seguimiento de los pacientes con respuesta a la primera línea de tratamiento se recomienda la visita clínica con examen físico exhaustivo y laboratorio completo cada 3 a 4 meses en los primeros dos años, cada 6 meses hasta el quinto año y luego anual para control de la toxicidad tardía. Se recomienda evitar el seguimiento tomográfico de rutina, en ausencia de sospecha de enfermedad activa, a fin de evitar la exposición innecesaria a rayos.

- Control anual de perfil tiroideo en pacientes que hayan recibido RT en cuello.
- Mamografía anual y control cardiológico en pacientes que hayan recibido RT mediastinal.

#### ❖ **TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN CLASICO RECAÍDO/REFRACTARIO**

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

La elección de las alternativas terapéuticas para los pacientes recaídos y refractarios implica la consideración de diversos factores tales como edad, estado funcional, respuesta obtenida con el tratamiento inicial, intervalo libre de enfermedad, comorbilidades, etc. Dichas alternativas terapéuticas incluyen desde la radioterapia (en recaídas localizadas), el retratamiento con ABVD (en recaídas tardías), hasta los esquemas de rescate de segunda línea seguidos de autotrasplante de médula ósea (TAMO) y el uso de anticuerpos monoclonales anti CD 30 (brentuximab vedotin).

En los pacientes jóvenes con linfoma Hodgkin en recaída o refractarios a los esquemas de QT de primera línea, el tratamiento estándar es la QT de rescate seguida de trasplante de progenitores hematológicos (si se demuestre algún grado de quimiosensibilidad con el tratamiento de rescate, aún en ausencia de remisión completa). Esta modalidad permite rescatar y curar hasta un 50 % de los pacientes, sobre todos si tienen factores de riesgo favorable.

No hay consenso sobre cuál es el mejor tratamiento de segunda línea para estos pacientes. Los esquemas de QT de rescate incluyen esquemas basados en el uso de platinos (ESHAP, DHAP, ICE) o en gemcitabine (GDP, IGEV, GIFOX, GEDOX, GEMP, GVD). **(Cuadro 12)**. La toxicidad más significativa de estos esquemas es la hematológica. Generalmente se realizan dos a tres ciclos previos al trasplante con respuestas globales del 30 al 84 %. Se recomienda la evaluación de la respuesta con PET/TC antes del TAMO, ya que pacientes con PET negativo tienen una sobrevida libre de progresión a 3 años del 80 % vs 40 % en pacientes con PET positivo pre-TAMO.

Hay esquemas de rescate que incluyen brentuximab vedotin ya sea en monoterapia o asociado a bendamustina, ESHAP o ICE, combinaciones éstas aún no aprobadas.

**Cuadro 12. Esquemas de rescate en Linfoma Hodgkin**

<b>ESHAP</b>			
Etopósido	40 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 al 4
Metilprednisolona	250-500 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 al 4
Cisplatino	25 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 al 4
Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 5
<i>Gotas oftálmicas con dexametasona.</i>			
<i>Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.</i>			
<i>Ciclos cada 21 a 28 días.</i>			
<i>* Hay esquemas variantes del ESHAP que utilizan dosis mayores de etopósido (70 y hasta 100 mg/m<sup>2</sup> días 1 al 4).</i>			

<b>DHAP</b>			
Dexametasona	40 mg/m <sup>2</sup>	VO	Días 1 al 4
Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 2
<i>Gotas oftálmicas con dexametasona</i>			
<i>Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.</i>			
<i>Ciclos cada 21 a 28 días</i>			

<b>ICE</b>			
Ifosfamida	5000 mg/m <sup>2</sup>	IV continua	Día 2
Mesna	5000 mg/m <sup>2</sup>	IV continua	Día 2
Mesna	Se recomiendan 12 a 24 horas adicionales de MESNA en infusión continua.		
Carboplatino	800mg/m <sup>2</sup> (máxima)	IV	Día 2
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup>	IV en 2 h	Días 1 al 3
Filgastrim	5 mcrg/kg/día	SC	Días 5 a 12

<b>MINE</b>			
Ifosfamida	1330 mg/m <sup>2</sup>	IV continua	Días 1 al 3
Mesna	1330 mg/m <sup>2</sup>	IV continua	Días 1 al 3
Mitoxantrona	12mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 al 3
Filgastrim	En dosis en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.		

<b>IGEV</b>			
Ifosfamida	2000 mg/m <sup>2</sup>	IV continua	Días 1 al 4
Mesna	2600 mg/m <sup>2</sup>	IV continua	Días 1 al 4
Gemcitabine	800mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Vinorelbine	20 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Metilprednisolona	100 mg	VO	Días 1 al 4

Ciclos cada 21 días.

<b>GEDOX</b>			
Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup>	IV	Días1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 8
Dexametasona	40 mg	VO ó IV	Días 1 al 4

Ciclos cada 21 días.

<b>GEDOX (otro)</b>			
Gemcitabine	1200mg/m <sup>2</sup>	IV	Días1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 8
Dexametasona	40 mg	VO ó IV	Días 1 al 5

Ciclos cada 21 días.

<b>GEM-P</b>			
Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup>	IV	Días1, 8 y 15
Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 15
Metilprednisolona	1000 mg	VO ó IV	Días 1 al 5

Ciclos cada 28 días.

<b>GVD</b>			
Gemcitabine	800 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días1 y 8
Vinorelbine	15 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 8
Doxorrubicina liposomal	10 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 8

#### ❖ RECAÍDAS POST-TRASPLANTE AUTÓLOGO

El anticuerpo monoclonal anti CD 30 conjugado con la monometil auristatina E (Brentuximab vedotin), ha demostrado su eficacia en pacientes recaídos post trasplante



autólogo, pudiendo ser utilizado como una estrategia que permita llevar al paciente a alguna de las modalidades de trasplante alogénico. La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg (máximo de 180 mg) cada 3 semanas x 16 ciclos, o hasta toxicidad o progresión de enfermedad. También se lo utiliza en estrategias de consolidación post TAMO en pacientes con factores desfavorables para recaída (refractarios primarios, recaídos antes del año, enfermedad extranodal al momento de la recaída).

Otros agentes inhibidores del “check point”, como el nivolumab (Ig G4 humanizado que bloquea la interacción PD1-PDL1 restaurando la actividad inmunológica) y el pembrolizumab (con un mecanismo de acción similar), han sido aprobados en pacientes recaídos (luego de TAMO y brentuximab en el caso del nivolumab, o recaídos luego de más de dos líneas de tratamiento en el caso del pembrolizumab).

En las recaídas post TAMO también pueden utilizarse esquemas de quimioterapia en base a drogas no usadas previamente (vinorelbine y/o gemcitabine), pero éstos sólo permiten obtener respuestas parciales y en general de corta duración, con una toxicidad hematológica alta.

#### ❖ **TRASPLANTE ALOGÉNICO DE MÉDULA ÓSEA**

La **modalidad mieloablativa convencional** del trasplante alogénico, presenta alta mortalidad asociada al procedimiento (mayor del 50 %) debido a que generalmente es utilizado en pacientes intensamente pre-tratados, y/o con pobre estado funcional. Estudios iniciales demostraron menores tasas de recaída debido a un efecto de injerto vs enfermedad de Hodgkin. En pacientes jóvenes con enfermedad quimiosensible que fueron trasplantados tempranamente, se ha demostrado mejoría en la supervivencia libre de eventos cuando se la compara con la del trasplante autólogo, no siendo así en los pacientes con enfermedad resistente.

También se han utilizado otras modalidades de trasplante alogénico como el **no mieloablativo o de intensidad reducida (miniALLO)**, con menor intensidad del régimen condicionante y por ende menor toxicidad (supervivencia libre de progresión de 25-30 %, con una supervivencia global que oscila entre 35-60 % a los 2 años), así como el **trasplante alogénico de intensidad reducida proveniente de donante haploidéntico**, es decir aquel en el que donante y receptor no comparten todos los antígenos de histocompatibilidad. Esta modalidad ha demostrado resultados prometedores, que en

algunas series resultan incluso superiores a la misma modalidad, pero con donante histodidéntico.

### **Tratamientos “paliativos” en pacientes resistentes, con múltiples recaídas:**

- **Vinblastina:** 4-6 mg/m<sup>2</sup>, IV. Dosis cada 1 a 2 semanas.

Evaluar respuesta cada 4-12 semanas. Continuar hasta toxicidad importante o progresión de enfermedad bajo tratamiento.

Reducción de dosis: con neutropenia (< 500 PMN) o plaquetopenia (< 20.000) se reduce la dosis por ciclo un 33 % y/o se espacian los ciclos. Se recomienda asociar Filgrastin.

- **Gemcitabina:** 1 g/m<sup>2</sup>, IV, días 1 y 8, cada 21 días (1 ciclo)

Evaluar respuesta luego de 3 ciclos. Continuar hasta toxicidad importante o progresión de enfermedad bajo tratamiento

Reducción de dosis: neutropenia < 1500/ml y/o plaquetopenia <100.000/ml, se suspende el tratamiento hasta recuperación de las citopenias.

- **Vinorelbine:** 25 a 30 mg/m<sup>2</sup>, IV. Dosis cada 7 días, por 4 dosis (días 7, 14, 21 y 28) (1° ciclo).

Luego se continúa con una dosis cada 4 semanas (ciclos tienen una duración de 4 semanas).

Evaluar respuesta luego de 4-8 ciclos. Continuar hasta toxicidad importante o progresión de enfermedad bajo tratamiento.

**Reducción de dosis.** con neutropenia <1500/ul o plaquetopenia <100.000/ul, se suspende el tratamiento hasta recuperación de las citopenias.

### **❖ TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCITARIO NODULAR (LHPLN)**

Constituye una entidad con comportamiento clínico diferente al Hodgkin clásico, con recomendaciones terapéuticas particulares.

**Estadio IA (favorable):** Radioterapia en campos comprometidos (30-36Gy). En casos muy seleccionados de eliminación de la enfermedad con la biopsia ganglionar, y cuando exista intolerancia o riesgo de la radioterapia, por el área a irradiar o por comorbilidades

del paciente o mal estado general, se ha propuesto también continuar sólo con observación y control clínico.

**Estadio IIA (favorable):** puede utilizarse radioterapia en campos comprometidos o radioterapia regional o quimioterapia reducida (ABVD+/- Rituximab x 2 ciclos, CHOP +/- Rituximab) más radioterapia en campos comprometidos.

**Estadio IB- IIB (desfavorable):** por algunas evidencias de su evolución, estos pacientes necesitarían tratamientos más agresivos y se aconseja efectuar quimioterapia (ABVD +/- Rituximab x 2 ciclos, CHOP +/- Rituximab x 2 ciclos) y radioterapia en campos comprometidos (30-36 Gy).

**Estadios avanzados: III y IV:** corresponde aproximadamente al 20% de los pacientes con LHPLN. El tratamiento aconsejado es quimioterapia (ABVD+/- Rituximab x 6 ciclos, CHOP +/- Rituximab) con o sin radioterapia en áreas voluminosas.

La positividad de CD20 en las células tumorales constituye la base racional del uso de Rituximab como monoterapia o agregado a esquemas combinados de quimioterapia.

#### **Tratamiento del LH a predominio linfocitario en recaída**

Todos los pacientes deben ser biopsiados para descartar transformación a un linfoma agresivo (difuso de células grandes B NOS o difuso de células grandes B rico en células T). La tasa de transformación es del 7% a los 10 años y del 30 % a los 20 años y se asocia a mal pronóstico.

El rituximab siempre deberá ser incluido dentro del esquema de tratamiento del LHPLN recaído y del transformado.

#### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- *Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2017. Sociedad Argentina de Hematología.*
- *Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. Ann Oncol 1999; 10: 1419-1432.*

- Meyer R, Gospodarowicz M, Connors J, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4634-4642.
- Cheson et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non Hodgkin lymphoma. The Lugano Classification. *JCO* 2014.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1.
- Canellos G, Rosenberg S, Friedberg L, et al. Treatment of Hodgkin lymphoma. A 50 years perspective. *JCO* 2014; 32: 163-168.
- Von Treskow B, Diehl V. An update on emerging drugs for Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Emerging Drugs* 2014; 19: 215-224.
- Klimm BD, Engert A, Brillant C, et al. Comparison of BEACOPP and ABVD chemotherapy in intermediate stage Hodgkin's lymphoma: results of the fourth interim analysis of the HD 11 trial of GHSG. *J Clin Oncol* 2005; 23:561s. Abstract 6507.
- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increase-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 2003; 348: 2386-2395.
- Diehl V, Franklin J, Sieber M et al. Dose-escalated BEACOPP chemotherapy improves failure-free survival in advanced Hodgkin's disease: updates results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 96 (suppl 1): Abstract 2474.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065-2071.
- Venkatesh H, Di Bella N, Flynn TP, et al. Results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004; 5: 110-115.
- Eichenhauser et al. Management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol* 2013; 31: 47-50

## LINFOMAS NO HODGKIN

- **ANATOMIA PATOLOGICA. INMUNOPATOLOGIA.**

La clasificación anatomopatológica de los linfomas no Hodgkin utilizada actualmente es la clasificación de la OMS de 1999 con sus posteriores actualizaciones (última actualización 2017). (*Ver Cuadro 13*).

**Cuadro 13. Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides.**

- **NEOPLASIAS DE PRECURSORES LINFOIDES**

- 1) Leucemia/linfoma linfoblástico B**

- a) Leucemia/linfoma linfoblástico B NOS
- b) Leucemia/linfoma linfoblástico B con anomalías genéticas recurrentes
  - i) Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (9;22)
  - ii) Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (11q23)
  - iii) Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (12;21)
  - iv) Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploia
  - v) Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploia
  - vi) Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (5;14)
  - vii) Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (1;19)

- 2) Leucemia/linfoma linfoblástico T**

- **NEOPLASIAS DE CELULAS B MADURAS**

1. Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños
2. Leucemia prolinfocítica de células B

3. Linfoma esplénico de la zona marginal
4. Leucemia de células vellosas.
5. Leucemia/linfoma esplénico de células B inclasificable
  - a. Linfoma esplénico difuso de la pulpa roja de linfocitos B pequeños.
  - b. Leucemia de células vellosas variante.
6. Linfoma linfoplasmocítico.
  - a. Macroglobulinemia de Waldstrom.
7. Enfermedad de cadenas pesadas.
  - a. Enfermedad de cadenas pesadas alfa.
  - b. Enfermedad de cadenas pesadas gamma.
  - c. Enfermedad de cadenas pesadas mu.
8. Mieloma de células plasmáticas.
9. Plasmocitoma solitario de hueso.
10. Plasmocitoma extraóseo.
11. Linfoma de la zona marginal extranodal asociado a mucosas (Linfoma MALT).
12. Linfoma de la zona marginal nodal.
  - a. Linfoma de la zona marginal nodal pediátrico.
13. Linfoma folicular.
  - a. Linfoma folicular pediátrico.
14. Linfoma centrofolicular primario cutáneo.
15. Linfoma de células del manto.
16. Linfoma difuso de células grandes B, NOS.
  - a. Células B tipo centro germinal.
  - b. Células B tipo activado.
17. Linfoma de células grandes B, rico en células T/histiocitos.
18. Linfoma de células grandes B primario del SNC.
19. Linfoma de células grandes B primario cutáneo, tipo de la pierna.
20. Linfoma de células grandes B, EBV positivo, NOS.
21. *Úlcera mucocutánea EBV+*
22. Linfoma de células grandes B asociado a inflamación crónica.
23. Granulomatosis linfomatoide.
24. Linfoma de células grandes B primario de mediastino (tímico).

25. Linfoma de células grandes B intravascular.
26. Linfoma de células grandes B ALK positivo.
27. Linfoma plasmoblástico.
28. *Linfoma de células grandes B HHV8 positivo, NOS.*
29. Linfoma primario de efusiones.
30. Linfoma Burkitt.
31. *Linfoma Burkitt-like con aberraciones de 11q.*
32. Linfoma de células B de alto grado con reordenamiento de MYC, BCL2 y/o BCL6.
33. Linfomas de células B de alto grado, NOS.
34. Linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre difuso de células grandes B y linfoma de Hodgkin clásico.

- **NEOPLASIAS DE CELULAS T y NK**

- 1) Leucemia prolinfocítica T.
- 2) Leucemia linfocítica a linfocitos T grandes granulares.
- 3) *Desorden linfoproliferativo crónico de células NK.*
- 4) Leucemia agresiva de células NK.
- 5) Enfermedad linfoproliferativa sistémica VEB positiva de la infancia.
- 6) Linfoma tipo hydroa vacciniforme.
- 7) Leucemia/linfoma T del adulto.
- 8) Linfoma extranodal T/NK, tipo nasal.
- 9) Linfoma T asociado a enteropatía.
- 10) Linfoma T hepatoesplénico.
- 11) Linfoma T tipo paniculitis subcutánea.
- 12) Micosis fungoides.
- 13) Síndrome de Sezary.
  - a. Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos de células T CD30 positivos.
  - b. Papulosis linfomatoide.
- 14) Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes.
- 15) Linfoma primario cutáneo de células T gamma/delta.
- 16) *Linfoma primario cutáneo CD 8 +, de células T citotóxico epidermitrópico agresivo.*
- 17) *Linfoma primario cutáneo CD 4 +, de células T pequeñas y medianas*

- 18) Linfoma T periférico, NOS.
- 19) Linfoma T angioinmunoblástico.
- 20) Linfoma de células grandes anaplásico, ALK positivo.
- 21) *Linfoma de células grandes anaplásico, ALK negativo.*

NOS: no especificado

*En cursiva: entidades provisionales*

El reconocimiento y clasificación de los diversos procesos linfoproliferativos requiere del aporte de la inmunohistoquímica, la citogenética y los estudios moleculares.

Para obtener óptimos resultados en la inmunomarcación, el material debe ser correctamente fijado (Bowin, B5 o formol neutro). Para la tipificación histológica, el patólogo en primer lugar colorea un corte con hematoxilina-eosina para una clasificación preliminar. Posteriormente elige los antisueros correspondientes de acuerdo a los probables diagnósticos diferenciales, a fin de obtener el fenotipo inmunológico de la neoplasia.

El estudio inmunohistoquímico permite el diagnóstico diferencial entre los linfomas centrolímbicos y ciertas entidades no neoplásicas como la hiperplasia folicular reactiva (investigación del bcl-2), la determinación de clonalidad para el diagnóstico de neoplasia linfocítica (cadenas kappa y lambda en cortes incluidos en parafina o congelados y la expresión de cadenas livianas mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional o in situ). Asimismo, permite el diagnóstico diferencial de los subtipos de linfomas B de células pequeñas (LLC / linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma marginal, linfoma del manto).

En el **Cuadro 14** se describe el perfil inmunofenotípico de los procesos linfoproliferativos B y en el **Cuadro 15** el inmunofenotipo de las neoplasias T.

**Cuadro 14. Inmunofenotipo Neoplasias B**

<b>Entidad</b>	<b>Inmunofenotipo</b>
<b>LLA-B / LINFOMA DE CELULAS B PRECURSORAS</b>	Tdt +, CD 19 +, CD 10 +/-, CD 22 +
<b>LLC-B / LINFOMA LINFOCITICO DE CELULAS PEQUEÑAS</b>	CD 20 +, Ig S +, Ig cito +, CD 5 +, CD 10 -, CD 23 +, CD 43 +, bcl 1 -



<b>LINFOMA DEL MANTO</b>	Ig S +, CD 5 +, CD 10 -, CD 23 -, bcl-1 +, CD 43 +
<b>LINFOMA FOLICULAR</b>	CD 20 +, Ig S +, CD 5 -, CD 10 +, CD 43 -, CD 23 +, bcl-2 +, bcl 1 -
<b>LINFOMA MARGINAL NODAL</b>	Ig S +, Ig cito +/-, CD 5 -, CD 10 -, bcl 2 +, bcl 1 -
<b>LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES</b>	Ig S +, Ig cito +, CD 5 -, CD 10 +/-, bcl2 +/-, CD 20 +
<b>LINFOMA BURKITT</b>	Ig S +, CD 5 -, CD 10 +, CD 20 +, CD 19 +

**Cuadro 15. Inmunofenotipo Neoplasias T**

<b>Entidad</b>	<b>Inmunofenotipo</b>
<b>LLA-T / LINFOMA DE CELULAS T PRECURSORAS</b>	CD 7 +, CD 3 +, CD 2 +, Tdt +, CD 56 +
<b>LINFOMA T PERIFERICO NO ESPECIFICADO</b>	CD 45 RO +, CD 43 +
<b>LINFOMA T ANGIOINMUNOBLASTICO</b>	CD 3 +, CD 7 +, CD 4 +
<b>LINFOMA ANAPLASICO A CELULAS GRANDES</b>	CD 45 +, CD 30 +, EMA +
<b>LEUCEMIA LINFOMA T DEL ADULTO</b>	CD 45 RO +, CD 43 +, CD 3 +
<b>MICOSIS FUNGOIDE</b>	CD 2 +, CD 3 +, CD 5 +, CD 4 + y CD 8 - ó CD 4 - CD 8 -

**ESTADIFICACION DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN**

- Historia clínica completa. Especificar estadio según Ann Arbor (ver **Cuadro 16**), índice pronóstico internacional (IPI, IPI ajustado a la edad, FLIPI, MIPI, IPI-T según corresponda al subtipo histológico)(ver más adelante), estado funcional (P.S.). Información detallada de los tamaños y localizaciones de las masas tumorales. Incluir examen de cavum en el caso de adenopatías cervicales altas.
- PAMO y PBMO (punción aspirativa y biopsia de médula ósea), para estudio citomorfológico, histológico e inmunohistoquímico.

- Fracción de eyección ventricular izquierda en reposo (radioisotópica o ecocardiográfica).
- Laboratorio: hemograma completo, VSG, glucemia, uremia, creatininemia, uricemia, hepatograma, proteinograma electroforético, LDH, beta-2 microglobulina, calcemia, fosfatemia, ionograma plasmático, tiempo de protombina, KPTT, análisis completo de orina.
- Serologías para VIH y hepatitis A, B y C. Parasitológico en materia fecal en los pacientes provenientes de área rural.
- Rx de tórax.
- TAC de tórax, abdomen y pelvis (con y sin contraste).
- PET/TC. Se realizará como parte de la estadificación inicial en los casos en los que estuviese disponible, especialmente en los linfomas difusos de células grandes, linfoma del manto y linfomas foliculares, a fin de detectar enfermedad subclínica. En los linfomas foliculares con sospecha de transformación resulta útil para guiar la biopsia confirmatoria de la misma.
- Estudio físicoquímico, citológico y mediante citometría de flujo del LCR en subgrupos de riesgo de infiltración de SNC (linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt, compromiso de senos paranasales, linfoma difuso de células grandes con médula ósea infiltrada, masa paravertebral y/o compromiso testicular y/o mama, ,y/o renal/suprarrenal, linfoma del manto variedad blastoide).
- Estudio de inmunofenotipo por citometría de flujo (CMF) en el material histopatológico, y en la MO (opcional).
- Estudio citogenético (en ganglio y/o MO) (opcional).
- FISH para MYC, BCL2 y BCL6 en los linfomas difusos de células grandes con sospecha de tratarse de linfomas doble/triple hit. FISH para MYC en linfoma de Burkitt.
- Orientación sobre métodos seguros de anticoncepción durante todo el tratamiento quimioterápico.
- Criopreservación de esperma: previa al inicio de la QT, en aquellos pacientes varones que desean asegurar sus posibilidades de procreación.
- Evaluación por Ginecología. En las mujeres en edad fértil, se recomienda la consulta por el Servicio de Ginecología para discutir estrategias de anticoncepción segura y de preservación de la fertilidad. Algunos grupos sugieren terapias de supresión ovárica,

con el objeto de favorecer la preservación de la fertilidad, pero dicha estrategia es aún controversial.

Los pacientes serán clasificados en estadios de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor (*ver Cuadro 16*).

**Cuadro 16. LINFOMAS NO HODGKIN. CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS CLÍNICOS DE ANN ARBOR**

<b>Estadio I</b>	Compromiso de un solo grupo ganglionar (I) o de un solo sitio extraganglionar (IE).
<b>Estadio II</b>	Compromiso de dos o más grupos ganglionares (II) o de dos sitios extraganglionares (IIE) en uno de los lados del diafragma
<b>Estadio III</b>	Compromiso de grupos ganglionares a ambos lados del diafragma.
<b>Estadio IV</b>	Compromiso visceral difuso
<b>A:</b> asintomático.	
<b>B:</b> fiebre > de 38 grados, sudoración nocturna o pérdida inexplicable de más del 10 % del peso corporal en los seis meses previos al diagnóstico.	

- **TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN**

El 55 a 60 % de los linfomas no Hodgkin (LNH) se distribuyen entre dos categorías: los **linfomas foliculares**, frecuentemente indolentes, y los **linfomas difusos de células grandes**, de pronóstico histológico desfavorable.

El resto de los subtipos histológicos de los linfomas no Hodgkin comprende entidades tales como los linfomas linfoblásticos, el linfoma de Burkitt, el linfoma del manto, los linfomas de la zona marginal B, el linfoma linfoplasmocítico, y otras categorías especiales B y T, que al igual que ciertas condiciones particulares, tales como los linfomas extraganglionares o los linfomas en pacientes HIV +, requieren consideraciones terapéuticas específicas.

- **TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN DE PRONÓSTICO DESFAVORABLE**

Dentro de los linfomas no Hodgkin de pronóstico desfavorable incluimos diversas categorías:

- **Linfomas no Hodgkin B difusos de grandes células**
- **Linfoma folicular a células grandes (tipo citológico 3)**

➤ **Linfomas no Hodgkin de fenotipo T**

<b>LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES “B”</b>
--

- **INTRODUCCION**

El linfoma difuso de células grandes B constituye el subtipo más frecuente (35 % de todos los LNH). Su incidencia aumenta con la edad, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 55 años. Más del 50 % de los pacientes son mayores de 60 años, lo cual constituye un desafío terapéutico. También es el subtipo de linfoma que más frecuentemente se asocia a la infección por VIH.

Se trata de una entidad heterogénea, pudiendo presentarse en forma nodal o extranodal. Se caracteriza por un alto índice de crecimiento con síntomas que dependen de la localización tumoral.

Al ser rápidamente progresivo, es factible de ser diagnosticado en estadios precoces I y II. Por esta misma razón y por la mayor cohesividad de las células que lo componen, el compromiso de médula ósea al diagnóstico es menos frecuente que en los linfomas indolentes (30 %). No obstante, el 60 % de los pacientes tienen estadios III y IV al momento del diagnóstico. Un 40 % de los linfomas difusos de células grandes B se originan en el tejido linfoide de localización extraganglionar, siendo los sitios más frecuentes de compromiso extranodal el tubo digestivo y el cavum. Los síntomas B se presentan en el 30 % de los casos. La LDH constituye una medida de carga tumoral, hallándose incrementada en el 50 % de los pacientes al diagnóstico.

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

- **FACTORES PRONÓSTICOS**

El **pronóstico clínico** del linfoma difuso de células grandes se determina mediante el Índice Pronóstico Internacional (IPI) y el IPI ajustado a la edad (IPIa). Los parámetros del IPI y del IPIa y la distribución en grupos pronósticos se detalla en los **Cuadros 17 y 18**.

**Cuadro 17. INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL (IPI) y GRUPOS DE RIESGO**

## SEGÚN IPI

Factor de riesgo		Puntos
Edad	> 60 años	1
LDH	Elevada	1
Estado funcional (PS)	2 o más	1
Estadio	III-IV	1
Localizaciones extranodales	Más de 1	1
GRUPO DE RIESGO	Número de factores	SLE a 4 años (%) con R-CHOP
Bajo	0-1	80
Bajo-Intermedio	2	62
Intermedio-Alto	3	50
Alto	4-5	47

Cuadro 18. **INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL AJUSTADO A LA EDAD (IPIa) y GRUPOS DE RIESGO SEGÚN IPIa.**

Factor de riesgo		Puntos
LDH	Elevada	1
Estado funcional (PS)	2 o más	1
Estadio	III-IV	1

GRUPO DE RIESGO	Número de factores
Bajo	0
Bajo-Intermedio	1
Intermedio-Alto	2
Alto	3

También existen **factores pronósticos de tipo biológico**, como la presencia de rearrreglos del BCL6 (30 % de los casos), BCL 2 (20 % de los casos) y el c-MYC (5 a 10 % de los casos). La presencia simultánea de estos rearrreglos confiere muy mal pronóstico, con alta tasa de proliferación y menor respuesta a la inmunoterapia, correspondiendo a los denominados **LINFOMAS DOBLE y TRIPLE HIT** (ver más adelante).

Asimismo, de acuerdo al origen celular, determinado por técnicas de microarray, se clasifican en **centrogerminales y de células B activadas**, con diferencias pronósticas significativas. El origen celular puede inferirse mediante la expresión de los antígenos de superficie en las técnicas de inmunohistoquímica (si bien con algún grado de inexactitud),

clasificándose en ese caso en linfomas difusos de células grandes **centrogerminales y no centrogerminales**. En la actualización 2016 de la Clasificación de la WHO, se considera que la identificación de estos subtipos por IHQ es mandatoria (hasta que la determinación del perfil génico sea incorporada en la rutina diagnóstica).

- **HISTOPATOLOGÍA.INMUNOFENOTIPO**

El linfoma difuso de células grandes B es una neoplasia de células B. Desde el punto de vista **histopatológico** se reconocen diversas variedades que comprenden:

- Linfoma difuso de células grandes B NOS.
- Centroblástico
- Inmunoblástico
- Anaplásico
- Rico en células T/histiocitos
- Plasmoblástico
- Difuso de células grandes B asociada a VEB.

- **INMUNOFENOTIPO**

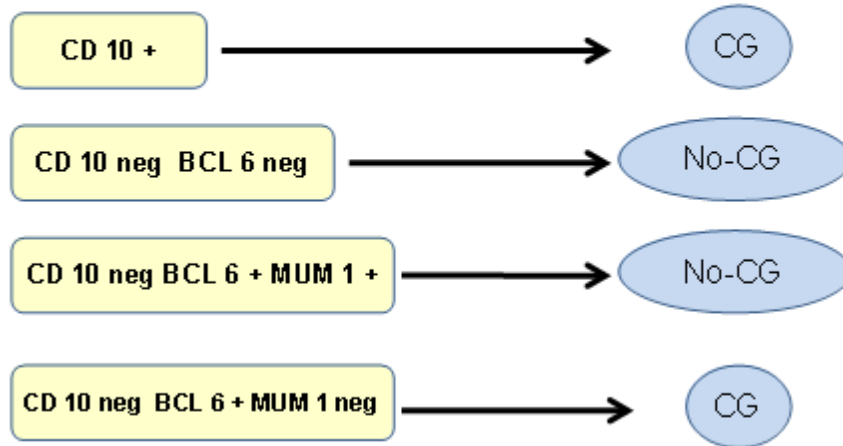
Expresan marcadores B: CD19, CD 20, CD 22, CD79a, Ig superficie ó Ig citoplasmática.

El 10 % de los casos expresa CD 5, diferenciándose del linfoma del manto variante blastoide por la ausencia de ciclina D1. El CD 10 es positivo en 30 a 60 % de los casos, BCL 6 en el 60 a 90 % y MUM1 en 35 a 65 %. La proteína BCL2 es positiva en el 50 % de los casos. El MIB1 o Ki 67 expresa el índice de proliferación, oscilando entre el 40 al 90 %.

Para la diferenciación entre centrogerminal y no centrogerminal se aplican diversos algoritmos, siendo el de Hans el más utilizado en nuestro medio. **Cuadro 19.**

**Cuadro 19. Algoritmo de Hans**

## Subtipos CG y no CG de LDGC Clasificación por inmunofenotipo



*Hans et al. Blood 2004; 103: 275-282*

Si se sospecha linfoma difuso de células grandes B pero el CD 20 es negativo, se debe considerar varias posibilidades: terapia previa con rituximab, linfoma de células grandes B ALK+, linfoma linfoplasmoblástico o plasmocitoma anaplásico. En estos casos se deben utilizar otros marcadores de linaje B como el PAX5 y el CD 79<sup>a</sup>.

### • TRATAMIENTO

La inmunoterapia asociando el anticuerpo monoclonal anti CD 20 o rituximab (R) al esquema CHOP en la primera línea de tratamiento, demostró en grandes trabajos randomizados (MINT, Estudio del grupo GELA, RICOVER) ser el patrón de oro en la primera línea, en los diversos grupos etarios. **(Cuadro 20).**

**Cuadro 20.**

<b>PROTOCOLO R-CHOP</b>			
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> (hasta 2 mg)	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	VO	Días 1 al 5

Ciclos cada 21 días

### ➤ Tratamiento de los estadios precoces (I y II de Ann Arbor):

Se siguen las recomendaciones del grupo del SWOG (Grupo Oncológico del Sudoeste Americano) y NCCN.

- **Estadios I y II, no voluminosos y sin factores de riesgo**
  - **R-CHOP 21 x 3 + RT locorregional en campo comprometido (30-36 Gy).** En los casos en que el PET estuviese disponible, se podrá realizar un PET/TC luego de 3 ciclos. Si éste es negativo se realizará un ciclo adicional de R-CHOP y en los casos positivos se realizará RT de consolidación.
  - Si la RT estuviera desaconsejada (glándulas salivales para evitar boca seca y pérdidas dentarias, ó mama en mujeres jóvenes, etc) se preferirá R-CHOP x 6.
  - Este grupo de pacientes presenta una sobrevida libre de enfermedad del 90 % a 10 años.
  
- **Estadios I y II no voluminosos, pero con factores de riesgo** (Factores de riesgo: LDH elevada, edad > de 60 años, PS de 2 ó más, síntomas B).
  - **R-CHOP x 3 + RT en campo comprometido ó R-CHOP x 6.** La adición de RT es discutida cuando se realizan más de 3 ciclos de R-CHOP.
  - En este grupo la sobrevida libre de eventos a 5 años es del 70 %.
  - Cuando la RT estuviera desaconsejada por la localización, puede realizarse un TAC luego de 4 ciclos. Si el paciente se hallara en RC realiza 2 ciclos más, si se hallara en remisión parcial deberá realizar 4 ciclos más.
  
- **Estadios I y II voluminosos.**
  - **R-CHOP x 6 +/- RT locorregional (30-40 Gy) en campos comprometidos.**
  - Presentan una sobrevida libre de eventos a 5 años del 49 % (similar a la de la enfermedad avanzada).
  - Estos pacientes son tratados como los estadios avanzados con 6 ciclos de R-CHOP. La radioterapia en campo comprometido luego del tratamiento quimioterápico completo aportaría un beneficio discutible, dado que sólo mejoraría el control local de la enfermedad.
  
- **Consideraciones particulares en estadios localizados:**



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

#### ➤ **Tratamientos de los estadios avanzados (III y IV)**

- Se recomienda **R-CHOP x 6 ciclos**. En algunos casos de enfermedad voluminosa podría ser beneficiosa la RT. En la TAC de la mitad del tratamiento, se considera que están en respuesta los pacientes con reducciones mayores del 50 % respecto de la masa tumoral inicial, por lo que se completarán 6 ciclos. Las reducciones menores al 50 % luego de tres ciclos se considerarán enfermedad refractaria, por lo que deberá pasar a una segunda línea de tratamiento.
- En pacientes jóvenes menores de 60 años con estadios avanzados e IPI desfavorable (intermedio-alto y alto) pueden considerarse otras alternativas más intensivas (R-ACVBP, R DA EPOCH o consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate de células progenitoras).
- Actualmente se encuentran en marcha estudios randomizados que comparan R-CHOP convencional con R-CHOP + el agregado de ciertos agentes tales como el bortezomib, lenalidomida o ibrutinib, especialmente en los subtipos de peor pronóstico (célula B activada o no centrogerminales), a fin de mejorar los resultados del R-CHOP. Los resultados de dichos estudios se encuentran aún en evaluación.

#### **Consideraciones especiales de los estadios avanzados.**

En pacientes con descenso de la fracción de eyección ventricular o en pacientes frágiles (añosos y/o con comorbilidades), se pueden utilizar otros esquemas:

- R- mini CHOP en mayores de 80 años.
- R-CEPP (rituximab, etopósido, prednisona y procarbicina).
- R-CEOP (rituximab, ciclofosfamida, etopósido, vincristina y prednisona).
- R-GCVP (rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona).
- R-CHOP con doxorubicina liposomal en dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>.

#### ➤ **Pacientes de edad avanzada**

- Resulta controversial la edad para definir paciente añoso. No obstante, desde el punto de vista clínico y pronóstico la diferencia se produce a partir de los 75 años, donde las comorbilidades y la dependencia constituyen los factores más relevantes. También debe tenerse en cuenta la condición física y mental para definir la terapéutica.
- La evaluación inicial de estos pacientes añosos debe incluir, además de la evaluación de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, al examen funcional respiratorio.
- Se recomienda una “prefase” de 7 días con metilprednisolona VO en dosis de 60 a 100 mg/día, de modo de evaluar la aptitud de los pacientes para el tratamiento de inmunoterapia sólo después de dicha prefase.
- Debe considerarse la profilaxis primaria con Filgastrim desde el primer ciclo.
- En pacientes mayores de 80 años suele usarse el esquema R-mini-CHOP: ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup>, vincristina 1 mg, doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>, prednisona y rituximab a igual dosis que en el R-CHOP convencional.

- **PROFILAXIS DEL SNC**

Se indicará profilaxis en pacientes con factores de riesgo de compromiso en SNC:

- Compromiso de médula ósea.
- Más de dos sitios extranodales.
- Compromiso de senos paranasales.
- Compromiso testicular.
- Masa epidural.
- Compromiso de mama
- Compromiso renal o suprarrenal.

Suele recomendarse el uso del **IPI-SNC** para calcular el riesgo, el cual considera los cinco parámetros del IPI + el compromiso renal o suprarrenal. El riesgo de compromiso del SNC se calcula en base al riesgo según se expresa en el **Cuadro 21**.

**Cuadro 21. Riesgo de recaída en SNC del LDGCB**

Riesgo	Puntos	Recaída en SNC a 2 años	Recomendación
<b>Bajo</b>	0-1	Menos del 1 %	No profilaxis
<b>Intermedio</b>	2-3	5 %	Profilaxis, especialmente con LDH elevada y más de 1 EN
<b>Alto</b>	4-6	Más de 10 %	Profilaxis siempre

El método de profilaxis es controversial. Se pueden realizar 4 a 8 dosis de medicación intratecal (dexametasona 4 mg + metotrexate 12.5 mg y/o citosina arabinósido 33 mg), coincidiendo con cada ciclo de R-CHOP.

Dada la prevalencia del compromiso parenquimatoso, algunos grupos recomiendan que la profilaxis se realice con altas dosis de Metotrexate IV (dosis de 3.5 gr/m<sup>2</sup> en infusión de no más de 3 horas, con rescate con leucovorina). Dicho tratamiento puede ser administrado en el intervalo en ciclos alternos o luego de completar la QT.

- **Evaluación de respuesta**

Al final del tratamiento se repetirán todos los estudios que hubiesen sido positivos en la estadificación inicial.

En los casos en los que se encuentre disponible, la re-estadificación se realizará mediante PET/TC luego de por lo menos 3 semanas de la QT y de 8 a 12 semanas de la radioterapia.

- **Seguimiento de los pacientes en RC luego del tratamiento de primera línea**

- Control clínico y de laboratorio cada 3 meses los primeros dos años, cada 6 meses hasta los 5 años y anual por 5 años más.
- En estadios localizados no se recomienda repetir estudios de imágenes.
- En estadios avanzados se recomienda TAC cada 6 meses por dos años.

- **TRATAMIENTO DE PACIENTES RECAÍDOS Y REFRACTARIOS.**

En pacientes recaídos o refractarios a los esquemas de QT de primera línea convencionales, se considerará quimioterapia de rescate. La elección del esquema depende de factores del paciente (edad, comorbilidades, etc), de la modalidad de la recaída (precoz, tardía, estadio) y del proyecto terapéutico (paciente candidato a consolidación con trasplante autólogo, etc).

En nuestro medio, los protocolos de rescate más utilizados son el R-ESHAP, R-DHAP, R-ICE, R-MINE, etc. Algunos trabajos publicados parecen indicar cierta superioridad para el R-ICE en los linfomas difusos de células grandes de fenotipo célula B activada, mientras que el R-ESHAP y R-DHAP mostrarían una eficacia similar o incluso mayor en los linfomas B de células grandes de fenotipo centrogerminal.

En los pacientes con adecuado estado funcional y menores de 65 a 70 años, y sólo si se demuestra quimiosensibilidad con la QT de rescate, se considerará la posibilidad de consolidación con altas dosis de QT con infusión de células progenitoras de sangre periférica (autotrasplante de MO), estrategia que ha demostrado resultados superiores cuando se la ha comparado en el estudio randomizado (PARMA) con los regímenes de rescate convencionales. La obtención de un PET/TC negativo luego de la QT de rescate y antes del TAMO constituye un factor que predice la evolución favorable luego del mismo. Los esquemas de rescate utilizados incluyen: (Ver **Cuadro 22**).

### **Cuadro 22. Esquemas de rescate**

<b>R-ESHAP</b>			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Etopósido	40 mg/m <sup>2</sup> *	IV	Días 1 al 4
Metilprednisolona	250 a 500 mg	IV	Días 1 al 4
Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 5
Platino	25 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 al 4

*\*Hay esquemas variantes del ESHAP que utilizan dosis mayores de etopósido (70 y hasta 100 mg/m<sup>2</sup> días 1 al 4)*

*Gotas oftálmicas con dexametasona*

*Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.*

*Ciclos cada 21 a 28 días*

<b>R-ICE</b>			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> *	IV	Días 1 al 3
Carboplatino	800 mg/m <sup>2</sup> (máxima)	IV	Días 2
Ifosfamida	5000 mg/m <sup>2</sup>	IV continua	Día 2
Mesna	5000 mg/m <sup>2</sup>	IV continua	Día 2. Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales.
Filgastrim	5 mcg/kg/día	SC	Días 5 al 12

<b>R-DHAP</b>			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Dexametasona	40 mg	VO	Días 1 al 4
Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 2
Platino	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1

*Gotas oftálmicas con dexametasona*

Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.

Ciclos cada 21 a 28 días

<b>R-MINE</b>			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Mesna	1330 mg/m <sup>2</sup> *	IV	Días 1 al 3
Ifosfamida	1330 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 al 3
Mitoxantrona	12 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 al 3
Filgastrim	5 mcg/kg/día	SC	Días 5 al 12

Ciclos cada 21 días.

Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.

En el R-MIZE se reemplaza la mitoxantrona por Idarrubicina y en el R-MIDE por dexametasona (paciente con contraindicaciones para las antraciclinas).

<b>IGEV</b>			
Ifosfamida	2000 mg/m <sup>2</sup>	IV continua	Días 1 al 4
Mesna	2600 mg/m <sup>2</sup>	IV continua	Días 1 al 4
Gemcitabine	800mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Vinorelbine	20 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Metilprednisolona	100 mg	VO	Días 1 al 4

Ciclos cada 21 días.

<b>GEDOX</b>			
Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup>	IV	Días1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 8
Dexametasona	40 mg	VO ó IV	Días 1 al 4

Ciclos cada 21 días.

<b>GEDOX (otro)</b>			
Gemcitabine	1200mg/m <sup>2</sup>	IV	Días1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 8
Dexametasona	40 mg	VO ó IV	Días 1 al 5

Ciclos cada 21 días.

<b>GEM-P</b>			
Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup>	IV	Días1, 8 y 15
Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 15
Metilprednisolona	1000 mg	VO ó IV	Días 1 al 5

Ciclos cada 28 días.

<b>GVD</b>			
Gemcitabine	800 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 8
Vinorelbine	15 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 8
Doxorrubicina liposomal	10 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 y 8

#### ❖ **LINFOMAS DOBLE y TRIPLE HIT**

Los **linfomas doble HIT** (LDH) son aquellos en los que el reordenamiento del c-MYC se asocia al del gen BCL 2 o del BCL 6. Cuando coexisten los tres reordenamientos se habla de **linfomas triple hit** (LTH). Morfológicamente la mayoría se ubica dentro de los linfomas de morfología intermedia entre el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células grandes (32 a 78 % según las series) y una minoría corresponden al linfoma difuso de células grandes B (LDGCB) (2 a 12 %). No reconocidos como una entidad particular en la clasificación WHO del 2008, en la actualización 2017 los LDH son incluidos en una categoría particular denominada "linfomas B de alto grado con BCL2/BCL6 y c-MYC".

Aún no es claro el rol biológico del MYC debido a que su rearrreglo no explica por sí solo el mal pronóstico de los LDH y LTH. Es probable que éste dependa de que al efecto proliferativo del MYC se agregaría el efecto antiapoptótico del BCL2.

Clínicamente los LDH se presentan en pacientes de edad más avanzada que los LDGCB (media 60-70), con predominio por el sexo masculino y factores de pronóstico desfavorable: estadios avanzados, síntomas B, cifras elevadas de LDH, compromiso extranodal frecuente, especialmente en médula ósea y sistema nervioso central. Por ello el 65 % de los pacientes se presentan con IPI intermedio-alto y alto (3 a 5). En la AP, el 70 % presenta cifras elevadas de Ki 67 y el 58 % un perfil de expresión génica de subtipo centrogerminal. El comportamiento clínico es agresivo, con sobrevida media menor de 1.5 años. Los factores pronósticos (leucocitosis, IPI mayor de 3, LDH x 3 y compromiso del SNC) permiten reconocer tres grupos pronósticos: bajo (0), intermedio (1) y alto (2-4 factores).

El diagnóstico de LDH y LTH requiere de técnicas citogenéticas convencionales o de FISH. El MYC también puede detectarse en la inmunohistoquímica (IHQ). Los patólogos consideran positivo a partir del 40 %. La presencia de MYC detectado tanto por FISH como por IHQ confiere mal pronóstico.

Se denominan **linfomas dobles expresores (LDE)** a aquellos que en la IHQ sobreexpresan MYC y BCL2 pudiendo o no tener reordenamiento en el FISH. Los LDGCB doble expresores también predominan en edades más avanzadas (edad media 63 años), 52 a 82 % se presentan en estadios avanzados III y IV y el 60 % tienen IPI de 3-5. El 45 al

63 % muestran un perfil de expresión de célula B activada. La condición de LDE no se considera un subrogante de LDH/LTH.

Existe controversia acerca de en qué pacientes con LDGCB deberían investigarse los mencionados reordenamientos. Algunos patólogos sugieren que sean efectuados en todos los LDGCB, mientras que otros sugieren realizarlos sólo en la población más probablemente afectada: subtipo centrogerminal, alta expresión de Ki67, histología de linfoma de la zona gris o intermedio entre LDGCB y Burkitt y linfomas con alta expresión de MYC y/o BCL 2 en la IHQ.

➤ **Tratamiento de los linfomas doble y triple hit**

Los LDH y LTH constituyen un dilema terapéutico debido a que los pobres resultados obtenidos con R-CHOP sugieren la necesidad de esquemas más intensivos, pero la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes impide dicha estrategia.

Por el frecuente compromiso del SNC debe investigarse sistemáticamente el LCR mediante citometría de flujo así como administrar QT intratecal profiláctica. Ello permitió reducir la recaída en SNC del 15 al 5 % a los 3 años.

El análisis retrospectivo de las series más numerosas de pacientes ha mostrado resultados inferiores con R-CHOP que con esquemas como R-DA EPOCH (**Cuadro 23**), CODOX M IVACC y R-HyperCVAD. Los mejores resultados corresponden al R-DA EPOCH, dada su menor toxicidad, considerando la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes.

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

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

**Cuadro 23.**

<b>PROTOCOLO R-DAEPOCH</b>			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup>	IV (bolo)	Día 5
Vincristina	0.4 mg/m <sup>2</sup>	IV (IC)	Días 1 al 4
Doxorrubicina	10 mg/m <sup>2</sup>	IV (IC)	Días 1 al 4
Etopósido	50 mg/m <sup>2</sup>	IV (IC)	Días 1 al 4
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>	IV (IC)	Días 1 al 4
Filgastrim	300 mcgr/día	SC	Hasta recuperación de PMN

Ciclos cada 21 días

En el protocolo R-DA (dosis ajustadas) EPOCH, a partir del ciclo 2 se ajusta la dosis de Ciclofosfamida, Doxorrubicina y Etopósido de acuerdo al nadir de PMN del ciclo previo.

❖ **LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B PRIMARIO DE MEDIASTINO**

Se trata de una entidad particular, verdadero linfoma extranodal dado que deriva de los linfocitos B de la médula tímica, que se caracteriza por afectar predominantemente a mujeres jóvenes. Suele presentarse como una verdadera urgencia por la tendencia al compromiso voluminoso mediastinal con síndrome de vena cava superior.

El tratamiento recomendado no difería, hasta hace unos años, del tratamiento estándar del linfoma difuso de células grandes (R-CHOP) seguido de radioterapia mediastinal como consolidación en los pacientes respondedores. No obstante, algunos grupos han sugerido la superioridad de esquemas infusionales como el R-DA EPOCH a fin de evitar la radioterapia en los pacientes que alcancen negatividad del PET luego de la QT.

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- *Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2017. Sociedad Argentina de Hematología.*
- *Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue, 4<sup>th</sup> Edition. Lyon, France: International Agency on Research for Cancer; 2008.*
- *Aukema S, Siebert R, Shcuuring E, et al. Double hit B cell lymphoma. Blood 2011; 117: 2319-2331.*
- *Johnson NA, Savage KJ, Ludkovki O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. Blood 2009; 114: 2273-2279.*
- *Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. Br J Haematol 2014; 166: 891-901.*
- *Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012; 30: 3452-3459.*
- *Perry AM, Alvarado Bernal Y, Laurini JA, et al. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab. Br J Haematol 2014; 165: 382-391.*
- *Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Concurrent expression of MYC/BCL2 protein in newly diagnosed DLBCL is not associated with an inferior survival following EPOCH-R therapy. Blood 2013, ab. 3029.*
- *Savage KJ, Johnson NA, Ben Neriah S, et al. MYC gene rearrangement are associated with a poor prognosis in diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. Blood 2009; 114: 3533-3537.*
- *Petrich AM, Cassaday RD, Press OW, et al. Impact of induction regimen and consolidative stem cell transplantation in patients with double hit lymphoma: a large multicenter retrospective analysis. Blood 2013, ab. 640.*



- Dunleavy K, Pittaluga S, Wayne A. MYC + aggressive B cell lymphoma: novel therapy of untreated Burkitt lymphoma and MYC + diffuse large B cell lymphoma with DA-REPOCH. *Ann Oncol* 2011; 22 (suppl 4): 71.
- Dunleavy K, Fanale M, La Casce A, et al Preliminary report of a multicenter prospective phase II study of DA EPOCH-R in MYC rearranged aggressive B cell lymphoma. *Blood* 2014, ab. 395.
- Lenz G, Wright GW, Emre NC, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13520-13525.
- Cerchiatti LC, Ghetu AF, Zhu X, et al. A small molecular inhibitor of BCL6 kills DLBCL cells in vitro and in vivo. *Cancer Cell* 2010; 17: 400-411.
- Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J. Clin Oncol* 2004; 22: 3032-3038.
- Shenkler TN, Voss N, Fairey R, et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18 year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1197-1205.
- Miller TP, Unger JM, Spier C, et al. Effect of adding rituximab to three cycles of CHOP plus involved-field radiotherapy for limited-stage aggressive diffuse B-cell lymphoma (SWOG-0014). Program and abstracts of the 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology. December 4-7, 2004. San Diego, California. Abstract 158.
- Coiffier B, Feugier P., Sebban C, et al. Long term results of the GELA Study, R-CHOP vs CHOP in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. Program and abstracts of the 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 4-7, 2004; San Diego, California. Abstract 1383. *Blood* 2004; 104.
- Pfreundschuh M., Trumper L., Gill D., et al. First analysis of the completed MabThera International (MinT) Trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): addition of rituximab to a CHOP-like regimen significantly improves outcomes of all patients with the identification of a very favorable subgroup with IPI=0 and no bulky disease. Program and abstract of the 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology. December 4-7, 2004; San Diego, California. Abstract 157.
- Pfreundschuh M., Ho A., Wolf M, et al. Treatment results on CHOP-21, CHOEP-21, MACOP-B and PMitCEOB with and without rituximab in young good-prognosis patients with aggressive lymphomas: rituximab as "equalizer" in the MinT

(MABTHERA International Trial Group) study. Program and abstract of the 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; Mayo 13-17, 2005; Orlando, Florida. Abstract 6529. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (suppl) ; 567S.

- Milpied N, Deconinck E., Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Eng J Med* 2004; 350: 1287-1295.
- Kewalramani T., Zelenetz A.D., Nimer S.D., et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103 (10): 3684-8.

## LINFOMAS FOLICULARES

- **CUADRO CLÍNICO Y FACTORES PRONÓSTICOS**

Representan aproximadamente el 20 a 30 % del total de los LNH. La edad media de presentación es entre los 50 y 60 años.

Son de células pequeñas o mixtos, con inmunofenotipo Pan B +, CD 5 -, CD 10 +

Es frecuente que expresen la translocación (14;18), producto de la aposición del promotor del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina con el oncogen BCL-2, generando la hiperproducción de la proteína anti-apoptótica BCL-2.

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

La mayoría de los pacientes se encuentran inicialmente en estadios avanzados, con frecuente compromiso de médula ósea (40 al 70 % de los casos), mientras que sólo un tercio de los pacientes se presentan en estadios I-II.

La estrategia terapéutica óptima no está aún definida, y en ello pesan las tres características fundamentales de este grupo:

- larga sobrevida natural indolente con posibles remisiones espontáneas.
- no curabilidad con tratamientos convencionales.

- posibilidad de transformación histológica a formas de mayor agresividad.

De allí el amplio espectro de enfoques terapéuticos propuestos, incluso con observación sin tratamiento en algunos casos.

El score pronóstico utilizado en los linfomas foliculares es el **FLIPI 1** (Índice Pronóstico Internacional para Linfomas Foliculares 1) (**Cuadro 24**). Los grupos de riesgo de acuerdo a los criterios FLIPI-1 así como la sobrevida global a 5 y 10 años se observan en el **Cuadro 25**.

**Cuadro 24. FLIPI-1.**

Parámetros	Factores adversos
Edad	> de 60 años
Estadio	III-IV
LDH	Elevada
Hemoglobina	< de 12 gr/dl
Número de sitios ganglionares	Cinco o más

**Cuadro 25: Grupos de riesgo de acuerdo con FLIPI-1.**

Grupo de riesgo	Nº de factores	SG (5 años)	SG (10 años)
<b>Bajo</b>	0-1	90 % (88-93)	70.7 % (65-76)
<b>Intermedio</b>	2	77.6 % (74-81)	51 % (46-56)
<b>Alto</b>	3 ó más	52.5 % (48-57)	35.5 % (30-41)

El **FLIPI 2** considera como factores pronósticos a las cifras de beta 2 microglobulina, las adenopatías con diámetro > 6 cm, la edad > de 60 años, la infiltración medular y la hemoglobina < de 12 gr/dl (**Cuadro 26**).

**Cuadro 26. Factores pronósticos en linfomas foliculares (FLIPI 2). Sobrevida libre de progresión y sobrevida global a tres años.**

Pronóstico	Nº de factores	SLP (3 años)	SG (3 años)
Bueno	0-1	91,00%	99,00%
Intermedio	2	69,00%	96,00%
Pobre	3 ó más	51,00%	84,00%

- **TRATAMIENTO INICIAL DE LOS LINFOMAS FOLICULARES**

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

- Radioterapia. Las presentaciones localizadas de los linfomas foliculares ocurren en el 20 a 30 % de los casos (estadios I y II). Con **radioterapia en campos comprometidos en dosis de 25 a 35 Gy** se logra control a largo plazo y posiblemente curación. Aproximadamente el 50 % de los linfomas foliculares localizados se encuentran libres de recaída a los 15 años del tratamiento con radioterapia, si bien un número significativo de pacientes recae en forma sistémica fuera del campo irradiado. La radioterapia no se considera una buena opción para los pacientes con enfermedad voluminosa (mayor de 7 cm) y para los estadios II con más de tres áreas ganglionares comprometidas.
- Quimioinmunoterapia (R-CVP, R-CHOP, R-Bendamustina).
- Quimioinmunoterapia + RT.
- RT + monoterapia con rituximab.
- Monoterapia con rituximab y observación en casos seleccionados.

**Estadios avanzados.**

Constituyen la mayoría de los pacientes.

- En los **estadios avanzados, asintomáticos y con baja carga tumoral** no existen evidencias que el tratamiento precoz mejore el pronóstico de la enfermedad, de modo que persiste aún la controversia entre la observación sin tratamiento (“watch and wait”) vs el tratamiento inicial con monoterapia con rituximab vs inmunoquimioterapia. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio randomizado que comparó observación sin tratamiento vs monoterapia con rituximab (4 dosis con periodicidad semanal) vs monoterapia con rituximab seguida de mantenimiento. Los resultados preliminares parecen mostrar superioridad en la rama de tratamiento y mantenimiento con rituximab en lo que

respecta al tiempo para el próximo tratamiento antilinfoma y sobrevida libre de progresión, sin haberse demostrado aún superioridad en términos de sobrevida global.

- En los **estadios avanzados sintomáticos o con gran masa tumoral**, diversos estudios randomizados demostraron la superioridad de la inmunquimioterapia por sobre la quimioterapia convencional en cuanto a sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Tanto el NCCI como el Grupo de Estudio de los Linfomas Foliculares (GELF) han establecido criterios donde es indudable la indicación de tratamiento. **(Cuadro 27).**

**Cuadro 27. Criterios para inicio de tratamiento en linfomas foliculares en estadios avanzados.**

Síntomas B
Compromiso de 3 o más áreas ganglionares, c/u con diámetro igual ó > de 3 cm.
Cualquier masa ganglionar o extraganglionar con diámetro igual ó > de 7 cm.
Esplenomegalia
Derrame pleural o ascitis
Citopenias secundarias a infiltración medular por linfomas (< 1000 GB y/o < 100.000 plaquetas).
Localizaciones que por su volumen o por su ubicación constituyen una amenaza de disfunción orgánica
Leucemización (más de 5000/mm <sup>3</sup> células linfomatosas en SP)
Signos de franca progresión de enfermedad durante el período de observación
Transformación anatomopatológica a histología desfavorable
Preferencia del paciente

Cuando es indudable la indicación de inicio de tratamiento, suele resultar dilemática la decisión del esquema quimioterápico más apropiado. Las opciones son variadas y comprenden **(Cuadro 28).**

- R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona).
- R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona).
- R-Bendamustine (rituximab, bendamustine).

**Cuadro 28**

<b>R-CHOP</b>			
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> (hasta 2 mg)	IV	Día 1
Doxorubicina	50 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1

Prednisona	100 mg	VO	Días 1 al 5
------------	--------	----	-------------

Ciclos cada 21 días

<b>R-CVP</b>			
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> (hasta 2 mg)	IV	Día 1
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	VO	Días 1 al 5

Ciclos cada 21 días

<b>R-BENDAMUSTINA</b>			
Bendamustina	90 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1 y 2
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1

Ciclos cada 21 a 28 días

En pacientes añosos, con comorbilidades o mal estado funcional se podrán considerar otras opciones terapéuticas(**Cuadro 29**)

- Monoterapia con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/semanal x 4 dosis)
- Clorambucilo o ciclofosfamida +/- rituximab.

#### **Cuadro 29**

<b>R-CLORAMBUCILO</b>			
Clorambucilo	0.1 a 0.5 mg/kg/día	VO	Día 1 a 10
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1

Ciclos cada 28 días.

<b>MONOTERAPIA CON RITUXIMAB</b>			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1, 8, 15 y 22

El estudio randomizado PRIMA demostró el beneficio en la supervivencia libre de eventos para los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con rituximab una vez obtenida la remisión (completa o parcial) con los esquemas de inmunoterapia en primera línea. Dicho mantenimiento se efectuó con dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> IV o 1400 mg SC, cada 8 semanas por dos años (12 dosis), si bien existen otros esquemas de mantenimiento con diferente periodicidad y duración.

#### **❖ LINFOMAS FOLICULARES EN RECAÍDA**

La mayoría de los pacientes con linfomas foliculares obtienen respuesta con el tratamiento inicial, con tasas de RC del 40 al 80 %. El tratamiento convencional no es curativo, y casi todos los pacientes presentarán recaída de la enfermedad. Menos del 10 % de los pacientes no responden al tratamiento inicial comportándose como refractarios primarios.

La progresión y/o recaída de la enfermedad debe ser preferentemente documentada con biopsia para excluir transformación, especialmente en presencia de signos sospechosos de la misma (cifras elevadas de LDH, crecimiento desproporcionado de una localización, desarrollo de enfermedad extranodal, aparición de síntomas B, área hipercaptante en el PET/TC con SUV elevado). Areas con SUV mayor de 13 sugieren transformación, pero no reemplazan a la biopsia, si bien permiten direccionarla.

Existen diversas alternativas terapéuticas disponibles para pacientes con linfomas foliculares en recaída, dependiendo la elección de la misma de la evaluación de múltiples factores tales como edad, estado funcional, comorbilidades, grado citológico del linfoma folicular en la recaída, transformación histológica, estadio en la recaída, respuesta obtenida con el tratamiento inicial, período libre de enfermedad, proyecto terapéutico que incluya consolidación con dosis altas, etc.

De acuerdo a ello, las posibilidades de tratamiento de rescate incluirán desde la radioterapia local, la reutilización de los esquemas iniciales, los esquemas de rescate descritos para los linfomas difusos de células grandes, los esquemas de rescate que incluyan bendamustine (120 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 2 cuando se la usa en monoterapia y 90 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 2 cuando se la asocia a rituximab), y la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea, especialmente en pacientes jóvenes con recaídas precoces, de presentación clínica agresiva y en transformación histológica, siempre que se haya demostrado quimiosensibilidad a la QT de rescate.

Podrá considerarse (incluso en recaídas post trasplante autólogo de médula ósea), el uso de los radioinmunoconjugados (anticuerpos monoclonados ligados a isótopos radioactivos tales como el I 131 o el Ytrio 90). En nuestro país se encuentra disponible el ibritumomab tiuxetan (asociado a Ytrio 90). Para su uso con un adecuado margen de seguridad, se requiere que el paciente tenga una adecuada reserva medular, y no presente infiltración

masiva de médula ósea o compromiso extenso de bazo, a fin de evitar una excesiva dosis de irradiación sobre el tejido hematopoyético o sobre el riñón izquierdo, respectivamente.

En los pacientes que, habiendo recaído, hubiesen obtenido una segunda remisión (completa o parcial), el uso del rituximab en estrategias de mantenimiento ha mostrado beneficio en la sobrevida libre de eventos en grandes estudios randomizados. Se utilizan las dosis habituales de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>IV o 1400mg SC) con intervalos variables, siendo uno de los esquemas más difundidos el de una dosis cada tres meses, por dos años (8 dosis en total).

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- *Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2017. Sociedad Argentina de Hematología.*
- *Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004; 104: 1258-1265.*
- *Marcus R., Solal Celigny P., Imrie K., et al. Mabthera (rituximab) plus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) chemotherapy improves survival in previously untreated patients with advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma. Blood 2006, 108, abs 481*
- *Buske C., Kneba M., Lengfelder E., et al. Front-line combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves the time to treatment failure and overall survival in elderly patients with advanced stage follicular lymphoma. Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006, 108, abs 482*
- *Schulz H., Bohlius J., Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 706-714*
- *Buske C., Hoster E, Dreyling M, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. Blood 2006; 108: 1504-1508*
- *Van Oers M, Klasa R, Marcus R. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non Hodgkin's lymphoma in patients both with and*



*without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006; 108: 3295-3301*

- *Ghielmini M., Schmitz S, Cogliatti S, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood 2004; 103: 4416-4423*
- *Witzig T., Flinn I., Gordon L, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002; 20: 3262-3269*
- *Kenkre V, Kahl B. Follicular lymphoma: emerging therapeutic strategies. Expert Rev. Hematol 3 2010; 3(4): 485-495.*
- *Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. Blood 2007; 109: 4617-4626.*
- *Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2011; 22 (supp 6): 59-66.*
- *Salles G, Seymour JF, Offner F et al. PRIMA: a phase 3, randomised controlled trial. The Lancet 2011; 377: 42-51*

## **LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL**

Comprende tres entidades:

- Linfoma marginal nodal
- Linfoma esplénico de la zona marginal
- Linfoma marginal extranodal (linfoma MALT)

## **LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL EXTRANODAL: LINFOMA MALT**

El concepto de tejido linfoide asociado a la mucosa y la observación de que ciertos linfomas extranodales están asociados a este tejido y no a los ganglios periféricos, fue introducido por primera vez por Isaacson y Wright en el año 1983.

Se pueden identificar dos tipos de tejido MALT en diferentes órganos, que no se corresponden con el sistema inmune periférico. El tipo nativo consiste en tejido linfoide fisiológicamente presente en el tubo digestivo, mientras que el adquirido se desarrolla en

sitios con respuesta inflamatoria ya sea a infección (*Helicobacter Pylori*), o procesos autoinmunes, como la sialoadenitis mioepitelial asociada al síndrome de Sjögren o a la tiroiditis de Hashimoto.

Pueden comprometer cualquier sitio extranodal pero el más frecuente y mejor estudiado es el gástrico; donde por lo general compromete el antro. Los síntomas de presentación generalmente son los de una gastritis inespecífica y dolor epigástrico. Los síntomas B constitucionales son extremadamente raros.

Otras localizaciones frecuentes son glándulas salivales, anexos oculares, tiroides, pulmón, piel, mama.

En cuanto a las características histológicas del linfoma MALT, infiltra alrededor de los folículos reactivos en la región correspondiente a la zona marginal, diseminándose en forma difusa en la mucosa circundante. Una característica importante es la presencia de lesiones linfoepiteliales determinadas por la invasión de glándulas por células del linfoma.

El linfoma MALT gástrico se disemina localmente y sistémicamente. En el estómago generalmente es multifocal. Focos microscópicos de linfoma pueden estar presentes alejados del tumor principal. En su evolución, puede transformarse en linfoma B difuso de células grandes (DLBCL). La transformación comienza a evidenciarse con la aparición de un número creciente de blastos que se disponen en forma de sábanas y finalmente confluyen borrando la histología del MALT precedente.

- **DIAGNÓSTICO**

Se recomienda la realización de múltiples biopsias de la mucosa, aunque macroscópicamente ésta no evidencie alteración. Ello se asocia a una mayor sensibilidad diagnóstica. La presencia de *Helicobacter Pylori* debe ser confirmada por histología, los estudios serológicos se pueden realizar si la anatomía patológica es negativa.

Los estudios de inmunofenotipificación e inmunohistoquímica son importantes por varias razones: hay casi una completa homología entre los fenotipos de las células de linfoma MALT y los linfocitos normales de la zona marginal. Ambos tipos de células tienen

inmunoglobulinas de superficie positivas y comparten antígenos pan-B (CD19, CD20, CD22, y CD79a). Son negativas para CD5, CD10, CD23 y Ciclina D1. El panel se completa con CD21 (marcador de células foliculares dendríticas), Ki-67, Bcl-2, y Bcl-6 que pueden ayudar a identificar folículos reactivos residuales. El CD20 ayuda a identificar lesiones linfoepiteliales.

El análisis de las inmunoglobulinas de superficie puede ser esencial para diferenciar entre infiltrados linfoides reactivos vs clonales. Las células linfomatosas expresan inmunoglobulinas de superficie y en menor medida citoplasmática de tipo IgM, con menor frecuencia IgA y raramente IgG y son negativas para IgD. Estas inmunoglobulinas muestran restricción de cadenas livianas. Si se puede demostrar una clara restricción de cadenas livianas ello sugiere fuertemente el diagnóstico de linfoma B.

La translocación (11;18)(q21;q21) representa la anomalía estructural más frecuente en linfomas MALT. Puede ser determinada por FISH y posee importancia pronóstica y diagnóstica.

- La proteína MALT1 actúa como una proteína caspasa-like que se une al BCL 10 activando NF- $\kappa$ B, lo que jugaría un rol central en la activación de genes involucrados en la inmunidad, inflamación y apoptosis.

- **ESTADIFICACIÓN**

Los procedimientos de estadificación, incluyen un examen físico completo, TAC completa, endoscopia gastrointestinal, en lo posible con eco-endoscopia para pacientes con síntomas gastrointestinales, BMO y parámetros de laboratorio con LDH,  $\beta$ 2 microglobulina y hemograma.

El PET/TC es útil para la estadificación, si bien no se lo considera mandatorio. Resulta de particular importancia en ciertas localizaciones como el pulmón y ante sospecha de transformación.

### **Helicobacter Pylori**

No se conoce exactamente el mecanismo de transición entre la infección por el microorganismo y la aparición del linfoma. El primer evento es una proliferación de linfocitos T en respuesta al estímulo antigénico del HP, que luego va seguida de proliferación del clon de linfocitos B malignos. No todos los pacientes con Helicobacter

Pylori desarrollan linfoma por lo que se supone que también influyen factores ambientales y genéticos del huésped.

- **FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS**

- Edad >60 años
- Aumento de  $\beta 2$  microglobulina
- Infiltración de la submucosa
- No obtención de remisión completa luego del primer tratamiento
- Otras localizaciones
- Anemia al diagnóstico
- t (11,18)(q21;q21)

- **TRATAMIENTO**

El tratamiento óptimo para el linfoma MALT aún no ha sido determinado.

Debido a la relación del MALT gástrico con el Helicobacter Pylori y a la evidencia que su erradicación con antibióticos resulta en la regresión del linfoma en el 75% de los casos, éste podría ser el único tratamiento inicial en los estadios localizados, con triple o cuádruple terapia que incluya un inhibidor de la bomba de protones más antibióticos. A posteriori debe realizarse un estricto seguimiento endoscópico con múltiples biopsias tomadas al segundo mes para confirmar la erradicación del Helicobacter Pylori y luego cada 6 meses durante 2 años para monitorear la regresión histológica del linfoma. En caso de no lograrse la erradicación del Helicobacter Pylori luego del primer ciclo de tratamiento, se recomienda un segundo.

La radioterapia local con 30 Gy en 4 semanas aporta altas tasas de remisión completa sostenida. El uso de Rituximab como monoterapia es una eficaz opción terapéutica en los pacientes refractarios a la erradicación del Helicobacter pylori. La observación puede ser posible en un grupo seleccionado de pacientes. Los estadios avanzados deben recibir esquemas de inmuno-quimioterapia. Algunos de los esquemas de primera elección son: R-Clorambucilo, R-CVP, R-CHOP, R-Bendamustina.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- *NCCN guidelines versión 2.2018*
- *Zinzani PL, Broccoli A. Possible novel agents in marginal zone lymphoma. Best Pract Res Clin Haematol. 2017 Mar - Jun;30(1-2):149-157.*
- *Bertoni F, Coiffier B, Salles G, Stathis A, Traverse-Glehen A, Thieblemont C, Zucca E. MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment. Oncology (Williston Park). 2011 Nov 15;25(12):1134-42, 1147*
- *Hoeve MA; Gisbertz IA, Schouten HC, et al. Gastric low-grade MALT lymphoma, high-grade MALT lymphoma and diffuse large B cell lymphoma show different frequencies of trisomy. Leukemia. 1999;13:799-807*
- *Auer IA, Gascoine RD, Connors J, et al ; t (11;18)(q21;q21) is the most common translocation in Mlt lymphomas. Ann Oncol. 1997;8:979-985*

## **LINFOMA DEL MANTO**

Se origina en los linfocitos B de la zona del manto folicular. Frecuentemente son linfocitos naive pre-germinales. En su patogenia se encuentra involucrada la disrupción simultánea de los mecanismos implicados por un lado en la regulación del ciclo celular (sobreexpresión de la ciclina D1) y por el otro de las vías que intervienen en la respuesta al daño del DNA y la apoptosis.

Representa alrededor del 5 % de los linfomas no Hodgkin. Es algo más frecuente en el sexo masculino y la mediana de edad al diagnóstico es de 60-68 años.

Constituye un subtipo particular de linfoma caracterizado por la discordancia entre su aspecto histológico de bajo grado y su comportamiento clínico agresivo, especialmente por su frecuente refractariedad terapéutica en la recaída.

Desde el punto de vista anatomopatológico se reconocen dos patrones de crecimiento: nodular y difuso, siendo este último el más frecuente. Algunos anatomatólogos reconocen una tercera variedad llamada patrón zona de manto de comportamiento clínico

más indolente. Desde el punto citológico se reconoce una variante común y una blastoide, esta última siempre con patrón de crecimiento difuso, tendencia al compromiso del SNC, comportamiento agresivo y sobrevida corta.

Gracias al aporte de las técnicas complementarias de diagnóstico tales como la inmunohistoquímica, la citometría de flujo, la citogenética y la biología molecular, el linfoma del manto puede ser distinguido de otros linfomas difusos de células pequeñas con los cuales era confundido antes de la utilización de dichas técnicas diagnósticas. El diagnóstico puede ser establecido en base a los hallazgos anatomopatológicos en combinación con la inmunohistoquímica, con un perfil típico CD 5 +, CD 10 -/+, CD 20 +, CD 23 -/+ (+ sólo en raros casos), CD 43 + y ciclina D1 +.

Los hallazgos citogenéticos mostrando la traslocación (11;14), pueden ser de utilidad en el diagnóstico de certeza. En dicha traslocación, el locus de la ciclina D1 del cromosoma 11 se yuxtapone con el locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina del C 14, lo cual lleva a la sobreexpresión de la ciclina D1. Dicha traslocación es detectable por técnicas citogenéticas convencionales y por FISH.

También puede ser de utilidad el estudio molecular por PCR demostrando el rearreglo del BCL-1.

La estadificación del linfoma del manto no difiere de la estadificación utilizada en otros linfomas no Hodgkin, si bien presenta algunas peculiaridades. El linfoma del manto es una enfermedad sistémica con frecuente compromiso de la médula ósea, tracto gastrointestinal y expresión leucémica. Por ello, tanto la sangre periférica como la médula ósea deben ser cuidadosamente examinadas para descartar la presencia de células malignas.

Las TC de tórax, abdomen y pelvis resultan mandatorias. También se recomienda el PET/TC si estuviese disponible, si bien no hay consenso sobre su uso.

El linfoma del manto se caracteriza por su tendencia al compromiso extranodal. Puede presentar compromiso colónico bajo la forma de poliposis linfomatosa, por ello la videocolonoscopia debería ser considerada en la estadificación, si bien no es mandatoria en la estadificación inicial del paciente asintomático. En cambio, se recomienda su realización al finalizar el tratamiento para confirmar la remisión completa. La endoscopia alta puede ser de utilidad en casos seleccionados.

En la variante blastoide del linfoma del manto se debe efectuar punción lumbar para el análisis del líquido cefalorraquídeo con estudio citológico y citometría de flujo (descartar compromiso meníngeo), y para la infusión de quimioterapia profiláctica vía intratecal.

El score pronóstico utilizado en el linfoma del manto es el MIPI que relaciona cuatro factores clínicos (“GELE”: alto recuento de GB, edad, LDH y ECOG) (**Cuadros 30 y 31**). También tienen importancia pronóstica algunas características anatomopatológicas tales como el patrón zona del manto, la variedad blastoide y la alta expresión de Ki 67, así como la enfermedad mínima residual post QT en altas dosis. El **MIPI biológico** incorpora el valor del Ki67 a las variables del MIPI.

**Cuadro 30. MIPI. Puntaje simplificado**

Puntos	Edad (años)	ECOG	LDH/LSN	Leucocitos/mm <sup>3</sup>
0	< 50	0-1	< 0.67	< 6700
1	50-59		0.67-0.99	6700-9999
2	60-69	2-4	1-1.49	10000-14999
3	70 ó más		> 1.5	> 15000

**Cuadro 31: Grupos pronóstico según MIPI**

Grupo de riesgo	Puntos	% de ptes	Mediana de SG
<b>Bajo</b>	0-3	44	NA (60 % vivos a los 5 años)
<b>Intermedio</b>	4-5	35	51 meses
<b>Alto</b>	Más de 5	21	29 meses

- **TRATAMIENTO DEL LINFOMA DEL MANTO**

El linfoma del manto comparte las características desfavorables tanto de los linfomas indolentes como de los agresivos. Al igual que muchos linfomas indolentes, el linfoma del manto es incurable con tratamiento convencional. Pero, asimismo, el linfoma del manto no presenta un curso clínico indolente, dado que presenta sobrevida libre de eventos y sobrevida global más corta que otros linfomas agresivos.

En los últimos años se han reconocido variantes indolentes de linfoma del manto con un comportamiento clínico menos agresivo y sobrevidas medias de 8 a 10 años sin tratamiento. Dichas variantes se caracterizan clínicamente por la esplenomegalia masiva, la ausencia de compromiso ganglionar y la tendencia a leucocitosis marcada. Corresponderían a la variante anatomopatológica patrón “zona de manto” de mejor pronóstico.

No existe un tratamiento estándar para el linfoma del manto.

Escasos pacientes pueden presentarse con estadios localizados de la enfermedad. En ellos estaría recomendado el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia con 30 a 36 Gy en campo comprometido.

La inmensa mayoría de los pacientes con diagnóstico de linfoma del manto se presentan con estadios avanzados y requieren tratamiento sistémico, el cual deberá ajustarse a la edad y las comorbilidades.

En los **pacientes jóvenes (menores de 60-65 años) y sin comorbilidades** el tratamiento inicial deberá incluir esquemas de inmuoquimioterapia que incluyan antraciclinas y dosis altas de citarabina, seguidos de consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras de sangre periférica (TAMO). Los esquemas de inducción incluyen varias opciones:

- R-HyperCVAD (rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, alternando con altas dosis de metotrexate y citarabina). Se recomiendan dos Fases A y dos Fases B, si se planifica consolidar con TAMO.
- Esquema Nórdico: 3 ciclos de R-Maxi CHOP alternando con 3 ciclos de altas dosis de citarabina, seguidos por TAMO condicionados con BEAM o BEAC.
- Esquema alternando 3 ciclos R-CHOP y 3 ciclos de R-DHAP, con mejor tolerancia hematológica que el R-HyperCVAD.

El estudio randomizado LymaTrial exploró el rol del mantenimiento con rituximab luego del TAMO, demostrando mayor supervivencia libre de eventos para la rama del mantenimiento vs observación.

En los **pacientes añosos y/o con comorbilidades** que hagan inaceptable el tratamiento con altas dosis se proponen esquemas tales como:

- R-CHOP
- R-Bendamustina
- R-Bendamustina + dosis intermedias de citarabina (R-BAC).
- VR-CAP (reemplaza vincristina por Bortezomib), esquema no aprobado por ANMAT pero con superioridad en SLP comparado con R-CHOP.



En el grupo de pacientes ańosos, el grupo alemán ha demostrado en un estudio randomizado, el efecto beneficioso del mantenimiento con rituximab una vez alcanzada la respuesta con tratamiento de inducci3n con R-CHOP, con prolongaci3n de la supervivencia libre de progresi3n. **(Ver Cuadro 32).**

**Cuadro 32. Esquemas de inmunquimioterapia en primera lnea de linfoma del manto**

**R-Hyper-CVAD: alterna 4 ciclos A y 4 ciclos B.**

<b>FASE A (ciclos 1, 3, 5 y 7)</b>			
Ciclofosfamida	300 mg/m <sup>2</sup> c/12 h (en 3 hs)	IV	Día 1 al 6 (6 dosis)
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> (hasta 2 mg)	IV	Día 4 y 11
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup> 3	IV	Día 4
	16.6 mg/m <sup>2</sup> /día	IVC	Días 4 a 6
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 0
Dexametasona	40 mg	IV 3 VO	Días 1-4 y 11-14
Mesna	600 mg/m <sup>2</sup> *	IVC	Días 1 al 3

*\*Comenzar 1 hora antes de la ciclofosfamida y finalizar por lo menos 12 hs despu3s de 3ltima dosis de CFM.*

*FILGRASTIM hasta 10 mcrg/kg/día (usualmente se usa 5 mcrg/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm<sup>3</sup>*

*Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 hs luego de la 3ltima dosis de DOXORRUBICINA)*

*Ciclos cada 21 días*

<b>FASE B (ciclos 2, 4, 6 y 8)</b>			
Metotrexate	200 mg/m <sup>2</sup> (en 2 hs)	IV	Día 1
Metotrexate	800 mg/m <sup>2</sup> (en 22 hs)	IV	Día 1
Citarabina (*)	3000 mg/m <sup>2</sup> (en 2 hs) c/12 hs	IV	Día 2 y 3 (4 dosis)
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 0
Leucovorina	50 mg c/6 hs	IV	Empezando 12 hs del final del MTX x 2 dosis
Leucovorina	15 mg c/6 hs	VO	8 dosis

*FILGRASTIM hasta 10 mcrg/kg/día (usualmente se usa 5 mcrg/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm<sup>3</sup>*

*Gotas oftálmicas con dexametasona*

*Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 hs luego de la última dosis de CITARABINA)*

*Ciclos cada 21 días*

**(\*) Dosis de CITARABINA se ajusta en pacientes mayores de 60 años.**

<b>R-CHOP</b>			
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> (hasta 2 mg)	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	VO	Días 1 al 5

*Ciclos cada 21 días*

<b>DHAP</b>			
Dexametasona	40 mg/m <sup>2</sup>	VO	Días 1 al 4
Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 2

*Gotas oftálmicas con dexametasona*

*Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.*

*Ciclos cada 21 a 28 días*

### **R-BENDAMUSTINA**

Bendamustina	90 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1 y 2
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1

*Ciclos cada 21 a 28 días*

### **LINFOMA DEL MANTO EN RECAÍDA**

A pesar de haber obtenido respuesta completa con el tratamiento de primera línea, la recaída al cabo de un promedio de 2 a 3 años continúa siendo la regla en el linfoma del manto.

El tratamiento de elección para los pacientes recaídos debe aún ser definido. En la elección del esquema de rescate deberá considerarse la edad del paciente, las

comorbilidades, el tratamiento previo, la duración de la respuesta inicial y si el paciente fue sometido previamente a autotrasplante.

Los esquemas de rescate son variados y se recomienda utilizar drogas que no se hayan utilizado en la primera línea, generalmente en combinación con rituximab, así como agentes que actúan sobre blancos moleculares o microambiente. Dichos esquemas incluyen:

- Esquemas con bendamustine, ya sea monoterapia o asociada a rituximab y/o citarabina (si ésta no fue utilizada en la primera línea).
- Esquemas que incluyan fludarabina o cladribine.
- Esquemas que incluyan bortezomib. Luego del estudio pivotal (PINACLE) que lo utilizó como monoterapia, ha sido propuesto en combinación con dexametasona y rituximab (BORID) y asociado a citarabina.
- Esquemas que incluyan lenalidomida o talidomida.
- Monoterapia con Ibrutinib (inhibidor de la bruton tirosina kinasa), con resultados superiores a los obtenidos con monoterapia con bortezomib, talidomida y lenalidomina.

Unas veces obtenidas respuestas con el esquema de rescate se podrán considerar en los pacientes aptos, opciones de trasplante (ya sea autólogo si no hubiese sido realizado en primera línea, o alogénico en sus variantes convencional o no mieloablatoivo).

Los pacientes que sólo hayan obtenido respuestas parciales con el tratamiento de primera línea son candidatos a ingresar en protocolos de investigación clínica o altas dosis de QT. La radioinmunoterapia se ha mostrado efectiva tanto en linfomas del manto vírgenes de tratamiento y en recaídos.

#### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- *Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2017. Sociedad Argentina de Hematología.*
- *Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. J Clin Oncol 2002; 20: 1288-1294.*
- *Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. Rituximab plus hypercvad (R-HCVAD) alternating with rituximab plus high-dose methotrexate-cytarabine (R-M/A) in untreated mantle cell lymphoma (MCL): prolonges follow-up confirms high rates*

of failure-free survival (FFS) and overall survival (OS). Program and abstracts of the 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 4-7, 2004; San Diego, California. Abstract 128. *Blood* 2004; 104.

- Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. *Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but non long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG).* *J Clin Oncol* 2005; 23: 1984-1992.
- Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. *Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network.* *Blood* 2005; 105: 2677-2684.
- O'Connor OA, Wright J, Moslowitx C, et al. *Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma.* *J Clin Oncol* 2005; 23: 676-684.
- Goy A., Younes A, Mc Laughlin P, et al. *Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non Hodgkin's lymphoma.* *J Clin Oncol* 2005; 23: 667-675.
- Fisher R, Bernstein S, Kahl B, Djulbegovic B, et al, and the PINNACLE Study Team. *Estudio PINNACLE de Bortezomib en MCL recaído y refractario.* *Journal of Clin Oncol* 2006; 24: 4867-4874.
- Zhou Y, Zhang L, Romaguera J, et al. *Immunotherapy in mantle cell lymphoma: anti CD 20 based therapy and beyond.* *Am J Hematol* 2008; 83: 144-149.
- Dreyling M, Weigert O, Hiddeman W. *Current treatment standars and future strategies in mantle cell lymphoma.* *Annals Oncol* 2008; 19 (supp 4): iv 41-iv 44.
- Goy A, Feldman T. *Expanding Therapeutic Options in Mantle Cell Lymphoma.* *Clinical Lymphoma and Myeloma* 2007; vol 7, supp 5: s184-s191.
- Smith M. *Mantle Cell Lymphoma: advances in biology and therapy.* *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 415-421.

El linfoma de Burkitt es un linfoma agresivo de estirpe B, que se caracteriza por su alta tasa de duplicación celular y su tendencia a diseminarse hacia MO y SNC, con un comportamiento biológico superponible al de la leucemia aguda linfoblástica B.

Desde el punto de vista anatomopatológico es típica la imagen de cielo estrellado.

El perfil inmunofenotípico es el siguiente: Ig S +, CD 10 +, CD 20 +, Tdt neg, Ki 67 + (100 %), BCL-2 neg.

Para el diagnóstico, el panel inmunohistoquímico deberá incluir: CD 45 (antígeno común leucocitario), CD 20, CD 3, CD 10 y Ki 67 (MIB 1), mientras que el panel por citometría de flujo deberá incluir kappa/lambda, CD 45, CD 3, CD 5, CD 19, CD 10, Tdt, CD 20, CD 4 y CD 8.

La alteración citogenética característica de la enfermedad es una traslocación que involucra invariablemente al cromosoma 8, pudiéndose tratar de la t (8; 22), t (8;14) ó t (2;8). Las mismas pueden ser detectadas mediante técnicas citogenéticas convencionales o FISH.

El estudio molecular para determinar el rearrreglo del c-myc es necesario para el diagnóstico diferencial con ciertos linfomas difusos de células grandes “Burkitt-like” (linfomas de la zona gris).

La estadificación del Linfoma Burkitt comprende los estudios habituales para los linfomas no Hodgkin, no pudiendo excluir

- Punción aspirativa y biopsia de MO.
- LDH (de valor pronóstico).
- Estudio del LCR (físicoquímico, citológico y citometría de flujo).
- Serología HIV.

#### ❖ TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt se asocia frecuentemente a síndrome de lisis tumoral (espontáneo o inducido por tratamiento), de modo que el tratamiento de la entidad deberá incluir allopurinol e hidratación. Se recomienda que el primer ciclo de QT sea administrado en el paciente internado.

Los pacientes se clasifican en **bajo** y **alto riesgo**.

Son pacientes de **bajo riesgo** aquellos en los que la masa tumoral fue completamente resecada quirúrgicamente (masa abdominal o extra-abdominal) y se presentan con niveles normales de LDH. El resto de los pacientes son considerados de **alto riesgo**.

En todos los casos se propone tratamiento quimioterápico intensivo y de corta duración, con esquemas que incluyen antraciclinas, agentes alquilantes, altas dosis de metotrexate y QT intratecal profiláctica. Dado el índice de duplicación celular típicamente muy elevado de este tipo de linfomas, el esquema CHOP no es considerado una opción adecuada.

En los pacientes de **bajo riesgo** los esquemas propuestos son(**Cuadro 33**):

\* HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona + altas dosis de metotrexate y citarabina).

\* CODOX-M (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y altas dosis de metotrexate).

En los pacientes de **alto riesgo** se proponen los siguientes esquemas(**Cuadro 33**):

\* HyperCVAD.

\* CODOX–M /IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, altas dosis de metotrexate + ifosfamida, etopósido y altas dosis de citarabina).

En todos los casos se recomienda la asociación de rituximab al esquema propuesto de QT.

Los pacientes con enfermedad recaída o refractaria deberían ser tratados, en la medida de lo posible, en el contexto de trabajos de investigación clínica.

### **Cuadro 33. Esquemas de tratamiento del Linfoma de Burkitt.**

**R-Hyper-CVAD: alterna 4 ciclos A y 4 ciclos B.**

<b>FASE A (ciclos 1, 3, 5 y 7)</b>			
Ciclofosfamida	300 mg/m <sup>2</sup> c/12 hs (en 3 hs)	IV	Día 1 al 6 (6 dosis)
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> (hasta 2 mg)	IV	Día 4 y 11
Doxorubicina	50 mg/m <sup>2</sup> ó 16.6 mg/m <sup>2</sup> /día	IV IVC	Día 4 Días 4 a 6
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 0
Dexametasona	40 mg	IV óVO	Días 1-4 y11-14
Mesna *	600 mg/m <sup>2</sup>	IVC	Días 1 al 3

\*Comenzar 1 hora antes de la ciclofosfamida y finalizar por lo menos 12 hs después de última dosis de CFM.

FILGRASTIM hasta 10 mcrg/kg/día (usualmente se usa 5 mcrg/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm<sup>3</sup>

Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 hs luego de la última dosis de DOXORRUBICINA)

Ciclos cada 21 días

<b>FASE B (ciclos 2, 4, 6 y 8)</b>			
Metotrexate	200 mg/m <sup>2</sup> (en 2 hs)	IV	Día 1
Metotrexate	800 mg/m <sup>2</sup> (en 22 hs)	IV	Día 1
Citarabina (*)	3000 mg/m <sup>2</sup> (en 2 hs) c/12 hs	IV	Día 2 y 3 (4 dosis)
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 0
Leucovorina	50 mg c/6 hs	IV	Empezando 12 hs del final del MTX x 2 dosis
Leucovorina	15 mg c/6 hs	VO	8 dosis

FILGRASTIM hasta 10 mcrg/kg/día (usualmente se usa 5 mcrg/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm<sup>3</sup>

Gotas oftálmicas con dexametasona

Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 hs luego de la última dosis de CITARABINA)

Ciclos cada 21 días

(\*) Dosis de CITARABINA se ajusta en pacientes mayores de 60 años.

**PROFILAXIS DEL SNC:** TIT en cada ciclo de QT.

<b>CODOX-M</b>			
Ciclofosfamida	800 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Ciclofosfamida	200 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 2 al 5
Vincristina	1.5 mg/m <sup>2</sup> (hasta 2 mg)	IV	Día 1 y 8 (*)
Doxorrubicina	40 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Metotrexate	1200 mg/m <sup>2</sup> (en 1 hora)	IV	Día 10

Metotrexate	240 mg/m <sup>2</sup>	IV	Cada hora por 23 hs
Leucovorina	192 mg/m <sup>2</sup>	VO	Inicia a 12 hs del fin del MTX
Leucovorina	12 mg/m <sup>2</sup>	IV	c/6 hs (hasta MTX menor de 5 x 10 <sup>8</sup> mol/L)
Filgastrim	7.5 mcgr/kg/día	SC	Desde día + 13 y hasta PMN mayor de 1000.

(\*) Vincristina días 1 y 8 en el ciclo 1, días 1, 8, 15 en el ciclo 3.

<b>PROFILAXIS SNC</b>			
Citarabina	70 mg	IT	Días 1 y 3
Dexametasona	4 mg	IT	Días 1 y 3
Metotrexate	12 mg	IT	Día 15
Dexametasona	4 mg	IT	Día 15

*Si existiera infiltración del SNC, se administrarán dosis adicionales de Citarabina + Dexametasona en el día 5 y Metotrexate + Dexametasona en el día 17 del primer ciclo.*

**CODOX-M / IVACC**(ciclos alternados de CODOX-M e IVACC por un total de 4 ciclos).

<b>CODOX-M</b>			
Ciclofosfamida	800 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Ciclofosfamida	200 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 2 al 5
Vincristina	1.5 mg/m <sup>2</sup> (hasta 2 mg)	IV	Día 1 y 8 (*)
Doxorrubicina	40 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Metotrexate	1200 mg/m <sup>2</sup> (en 1 hora)	IV	Día 10
Metotrexate	240 mg/m <sup>2</sup>	IV	Cada hora por 23 hs
Leucovorina	192 mg/m <sup>2</sup>	VO	Inicia a 12 hs del fin del MTX
Leucovorina	12 mg/m <sup>2</sup>	IV	c/6 hs (hasta MTX menor de 5 x 10 <sup>8</sup> mol/L)
Filgastrim	7.5 mcgr/kg/día	SC	Desde día + 13 y hasta PMN mayor de 1000.

(\*) Vincristina días 1 y 8 en el ciclo 1, días 1, 8, 15 en el ciclo 3.



<b>PROFILAXIS SNC</b>			
Citarabina	70 mg	IT	Días 1 y 3
Dexametasona	4 mg	IT	Días 1 y 3
Metotrexate	12 mg	IT	Día 15
Dexametasona	4 mg	IT	Día 15

*Si existiera infiltración del SNC, se administrarán dosis adicionales de Citarabina + Dexametasona en el día 5 y Metotrexate + Dexametasona en el día 17 del primer ciclo.*

<b>IVAC</b>			
Ifosfamida	1500 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 al 5
Etoposido	60 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 al 5
Mesna	360 mg/m <sup>2</sup> (en 1 hora)	IV	Junto con Ifosfamida
Mesna	360 mg/m <sup>2</sup> (en 15')	IV	Cada 3 hs x 7 dosis. Días 1 al 5
Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup> (c/12 hs)	IV	Días 1 y 2 (4 dosis)
Filgastrim	7.5 mcgr/kg/día	SC	Desde día + 7 y hasta PMN mayor de 1000.

Gotas oftálmicas con dexametasona

<b>PROFILAXIS SNC</b>			
Metotrexate	12 mg	IT	Día 5
Dexametasona	4 mg	IT	Día 5

*Si existiera infiltración del SNC, se administrarán dosis adicionales de Citarabina + Dexametasona en los días 7 y 9 del segundo ciclo*

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- *Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2017. Sociedad Argentina de Hematología.*
- *Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. HyperCVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1999; 17: 2461-2470.*
- *Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. Ann Oncol 2002; 13: 1264-1274.*

## LINFOMAS NO HODGKIN T PERIFÉRICOS

### • INTRODUCCIÓN

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

### • CLASIFICACIÓN

Constituyen un grupo heterogéneo de entidades. Los linfomas de células T y NK se dividen en dos grupos: neoplasias de células T precursoras y neoplasias de células T maduras o periféricas. A los fines prácticos, éstas últimas pueden ser agrupadas en entidades con un patrón predominantemente leucémico/diseminado, predominantemente nodal y predominantemente extranodal, como se detalla en el **Cuadro 34**.

#### **Cuadro 34. Clasificación de la WHO de las neoplasias T y NK.**

##### **1. Neoplasias de células T precursoras.**

A. Leucemia/linfoma linfoblástico T de células precursoras.

##### **2. Neoplasias de células T maduras (periféricas).**

###### **A. Predominantemente leucémicos/diseminados.**

1. Leucemia prolinfocítica de células T
2. Leucemia de linfocitos T grandes granulares
3. *Desórdenes linfoproliferativos crónicos de células NK*
4. Leucemia agresiva de células NK
5. Linfoma de células T sistémico de la infancia EBV+
6. Desórdenes linfoproliferativos Linfoma Hydroa vacciniiforme-simil.

7. Leucemia/linfoma T del adulto (HTLV 1 +)

#### **B. Predominantemente nodales**

1. Linfoma de células T angioinmunoblástico
2. Linfoma T periférico, NOS
3. Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo.
4. Linfoma de células grandes anaplásico, ALK negativo
5. Linfoma de células grandes anaplásico asociada a implantes mamarios.
6. *Linfoma folicular de células T*
7. *Linfoma nodal de células T periférico con fenotipo T helper (TFH)*

#### **C. Predominantemente extranodales**

1. Micosis fungoide
2. Síndrome Sezary
3. Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos de células T CD 30+
4. Papulosis linfomatoide
5. Linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico
6. Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta
7. *Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo, de células T citotóxicas CD 8+*
8. *Linfoma de células T primario cutáneo acral CD 8+*
9. *Desorden linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas y medianas, CD4+*
10. Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal
11. Linfoma de células T asociado a enteropatía
12. Linfoma de células T intestinal monomórfico epiteliotrópico
13. *Desórdenes linfoproliferativos indolentes de células T gastrointestinal*
14. Linfoma de células T hepatoesplénico
15. Linfoma de células T subcutáneo simil paniculitis

*En cursiva: entidades provisionales*

## ❖ LINFOMAS T PERIFÉRICOS PREDOMINANTEMENTE NODALES

### • HISTOPATOLOGÍA

#### ➤ Linfoma de Células TAngioinmunoblástico

Inicialmente fue considerado un proceso reactivo hiperinmune atípico y se lo denominó “linfadenopatía angioinmunoblástica”, reconociéndose el alto riesgo de evolución a linfoma. Estudios moleculares han demostrado la clonalidad T, por lo que se la considera un verdadero linfoma.

#### • Características morfológicas

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

#### • Características inmunofenotípicas:

Las células neoplásicas son CD2+, CD3+, CD5+ y CD4+ y puede haber numerosos linfocitos reactivos T CD8+. Las células tumorales muestran un fenotipo de células T “helper” foliculares: CD10+, CXCL-13 y PD-1. Rodeando las vénulas post-capilares se observa una red de células foliculares dendríticas CD21+, CD23+, CD35+.

En el 75 a 90 % de los casos se observa reordenamiento clonal del receptor de células T y en 25 a 30 % reordenamiento clonal del gen de inmunoglobulina.

La anomalía citogenética más frecuente es la trisomía del 3 y del 5.

#### ➤ Linfoma de Células Grandes Anaplásico ALK Positivo

#### Características morfológicas:

Posee un amplio espectro morfológico. Las células típicas son usualmente grandes, con citoplasma abundante, núcleos grandes, pleomórficos y típicamente en herradura. Hay diferentes patrones morfológicos:

- Patrón común (60%) con células típicas y compromiso inicial sinusoidal simulando una metástasis.
- Patrón linfocitocítico (10%) con numerosos histiocitos reactivos.
- Patrón de células pequeñas (5-10%) constituido por células pequeñas a medianas con citoplasma claro, y presencia de células grandes características perivasculares.
- Patrón Hodgkin-like (3%) que remeda una esclerosis nodular.
- Otros patrones: monomorfo, mixoide, o sarcomatoide.

#### • Características inmunofenotípicas

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

Son por definición ALK+ debido a la presencia de la traslocación que involucra al gen ALK. La proteína ALK es un receptor de tirosina quinasa cuya expresión está normalmente restringida al sistema nervioso central. La traslocación (2;5)(q23;q25) determina la formación de un gen de fusión de la nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (*NPM1-ALK*). La proteína de fusión resultante determina una activación constitutiva de la quinasa ALK, la que induce la proliferación celular y tiene efecto antiapoptótico (se describen 15 tipos diferentes de variantes). En las células tumorales la positividad del ALK puede ser citoplasmática y/o nuclear dependiendo del tipo de traslocación asociada.

Estos tumores son positivos para el antígeno epitelial de membrana (EMA), y la mayoría de los casos expresan uno o más antígenos asociados a células T; sin embargo la pérdida de éstos da lugar al fenotipo “nulo”, en el cual se puede demostrar el origen T mediante estudios genéticos.

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

La mayoría son positivos para gránulos citotóxicos: TIA-1, granzima B y perforina. CD43+/-, CD45 y CD45RO variables.

Son negativos para el virus de Epstein Barr.

#### ➤ **Linfoma de Células Grandes Anaplásico ALK Negativo**

Resulta indistinguible morfológicamente de las formas ALK +. Se caracteriza por infiltrar sinusoides con un patrón que simula un carcinoma o hacerlo difusamente. La citología es similar a los ALK+, si bien la variante de células pequeñas no ha sido descrita en los ALK negativos.

El inmunofenotipo es CD30+, en Golgi, membrana y citoplasma.

Son CD2+, CD3+, CD5+/-, CD43+, CD4+/-, EMA+/- y gránulos citotóxicos +.

El diagnóstico diferencial más importante es con el LNH T periférico NOS y el linfoma Hodgkin clásico.

La mayoría de los casos (85 %) muestra reordenamiento clonal del receptor de células T. Los restantes son de fenotipo nulo.

#### ➤ **Linfoma de Células T Periférico, NOS**

##### • **Características morfológicas**

Comprometen al ganglio en forma difusa o en la zona paracortical. Citológicamente son heterogéneos, con células pequeñas, medianas, grandes y ocasionalmente sternbergoides. Frecuentemente las células presentan citoplasma claro y núcleos irregulares con nucléolo.

Se observa hiperplasia de vénulas post capilares y un fondo inflamatorio que incluye linfocitos pequeños, plasmocitos, eosinófilos e histiocitos epitelioides.

Se describen variantes del linfoma T NOS

- Variante linfoepitelial (Linfoma de Lennert)
- Variante de la zona-T.

##### • **Características Inmunofenotípicas**

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

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

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

Desde el punto de vista citogenético muchos muestran cariotipos complejos con ganancias y deleciones cromosómicas. Su firma génica es diferente al del linfoma angioinmunoblástico y al linfoma a grandes células anaplásico.

- **Cuadro Clínico**

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

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

- **Linfoma de Células TAngioinmunoblástico**

El linfoma **T angioinmunoblástico** es el segundo subtipo en orden de frecuencia dentro de los linfomas T (20 % de los mismos) y representa el 2 % de todos los linfomas no Hodgkin.

Es una entidad que afecta predominantemente a adultos mayores (habitualmente mayores de 60 años). Se caracteriza por su heterogeneidad histopatológica, lo cual explica la alta incidencia de errores diagnósticos.

Se presenta con adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, y frecuente compromiso de piel y médula ósea (70 %). El 80 % de los pacientes se diagnostican en estadios III y IV.

Clínicamente suele observarse fiebre, pérdida de peso, rash cutáneo y artralgias. Muchas de las manifestaciones clínicas son secundarias a fenómenos de disregulación inmunológica típica de la entidad (hipergammaglobulinemia policlonal, vasculitis, poliartritis, anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva, enfermedad tiroidea y neuropatía).

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

Se considera que la célula de origen es un TH del centro germinal. Estas células expresan la citokina CXCL13 que resulta crítica para el reclutamiento de las células B y su activación en el centro germinal. Otros marcadores considerados específicos son el PD 1(programmed death 1 receptor), el ICOS (inducible coestimulador T), y el BCL-6.

El pronóstico es pobre con sobrevida media menor a 3 años.

- **Linfoma a Grandes Células Anaplásico**

El **linfoma a grandes células anaplásico** es una entidad clínico-patológica diferente en donde se reconocen formas cutáneas y formas sistémicas. Estas últimas pueden

expresar o no la proteína ALK, reconociéndose variantes ALK + y ALK negativas. Las formas cutáneas son siempre ALK negativas.

En conjunto representan el 12 % de los linfomas T y el 3 % del total de los LNH del adulto y el 10 a 20 % de los LNH de la infancia.

Típicamente las **formas cutáneas** son localizadas, se presentan clásicamente en varones de edad avanzada como una localización única y solitaria en piel ó tejido celular subcutáneo en forma de un nódulo rojizo. Puede afectar los ganglios locorregionales y la localización nodal a distancia aparece sólo en un 10% de los casos. Es de curso indolente, y puede tener remisiones espontáneas. Cuando se presenta con múltiples localizaciones cutáneas, en especial en las piernas, se asocia a peor pronóstico.

Las **formas sistémicas (ALK + y neg)** pueden observarse a cualquier edad, incluso en edad pediátrica.

El **linfoma a grandes células anaplásico ALK positivo** ocurre en jóvenes (mediana de edad 30 años). Es más frecuente en varones. El 75 % de los pacientes se presentan con síntomas B y en estadios avanzados (IV). Comprometen ganglios y en un 50 a 80 % de los casos se observa compromiso extranodal en piel (21 a 35%), hueso (17%), partes blandas (17%), pulmón (10%), médula ósea (10%) e hígado (8%). Es infrecuente el compromiso de intestino y de sistema nervioso central.

El factor pronóstico más importante en este linfoma es la positividad del ALK, que le confiere un pronóstico favorable. Los síntomas B, el IPI alto, la variante de células pequeñas, la positividad del CD56, las localizaciones mediastinales, cutáneas y viscerales confieren peor pronóstico, independientemente de la expresión del ALK.

El **linfoma a grandes células anaplásico ALK negativo** tiene un pico de incidencia entre los 40-65 años sin predominancia por sexo. El compromiso extranodal es menos frecuente que en los ALK positivos.

Desde el punto de vista pronóstico, las formas ALK positivas se asocian a mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (74.6 y 88.6 % a 3 años respectivamente), lo que se compara favorablemente con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de las formas ALK neg (42.5 y 56.3 % en el mismo período). Si bien estas últimas son de peor pronóstico que las ALK +, su evolución sigue siendo más favorable que la de los linfomas T NOS (supervivencia global a 5 años de 49 % para los anaplásicos ALK negativos vs 25-32 % para los T NOS).

### ➤ **Linfomas T periféricos no especificados (TNOS)**

Se definen como los linfomas T (nodales y extranodales) que no se corresponden con otras entidades específicas de la WHO, es decir que constituyen un diagnóstico de exclusión. Como se expresó anteriormente, es el subtipo más frecuente de linfoma T periférico (30 % de los casos).

La presentación es nodal pero puede verse afectado cualquier sitio. La enfermedad generalizada frecuentemente compromete médula ósea, bazo, hígado y tejidos

extranodales. De estos últimos, los sitios más frecuentes son piel y tracto gastrointestinal. Generalmente son sintomáticos y pueden cursar con eosinofilia, prurito y síndrome hemofagocítico.

Se comportan como linfomas agresivos, con mala respuesta terapéutica a la quimioterapia y sobrevida del 25 % a los 5 años

- **ESTADIFICACIÓN**

No difiere de la de otros procesos linfoproliferativos.

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

- **FACTORES PRONÓSTICOS**

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

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

De acuerdo con la presencia de dichos factores pronósticos (0, 1, 2, 3 y 4 factores) se identifican cuatro grupos pronósticos cuya sobrevida libre de enfermedad a los 5 años es de 62.3; 52.9; 32.9 y 18.3 % respectivamente (**Cuadro 35**). El PIT tiene poca utilidad en el linfoma a grandes células anaplásico, dado la baja frecuencia de compromiso de médula ósea de esta entidad. Cuando se aplica a este subtipo, no logra evidenciar diferencias pronósticas entre ALK + y ALK neg.

El **Score Pronóstico de Bologna** toma en consideración factores tales como edad, performance status, cifras de LDH, fracción de crecimiento (Ki 67 > 80 %), status de infección por virus de Epstein Barr, expresión de CD 15, enfermedad voluminosa, beta 2 microglobulina y síntomas B. Es aplicable a los linfomas T NOS y a los angioinmunoblásticos, permitiendo definir tres grupos pronósticos con mediana de sobrevida global de 37 vs 23 y vs 6 meses. (**Cuadro 36**).

En el linfoma angioinmunoblástico se ha propuesto un índice especial (PIAI) consistente en: edad >60 años, PS >2, más de un sitio extranodal, síntomas B, plaquetas <150.000 x mm<sup>3</sup>.

### **Cuadro 35. Grupos Pronósticos según PIT**



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

**Cuadro 36. Comparación de sistemas pronósticos**

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

- **TRATAMIENTO**

Los **linfomas T periféricos inespecíficos(T-NOS)** han mostrado respuestas insuficientes y de corta duración con los esquemas quimioterápicos convencionales. En la primera línea de tratamiento se han propuesto esquemas tales como: CHOP 21, CHOP 14, CHOEP, ACVBP, CHOP seguido de ICE o IVE, HyperCVAD, EPOCH y DA-EPOCH, SMILE (con L Asparaginasa propuesto especialmente para los linfomas T NK).

Con CHOP y esquemas similares, se obtienen remisiones completas en el 50 % de los casos, con tasas de sobrevida a 5 años del 25 al 45 %.

El grupo alemán ha reportado mejores resultados con el agregado de etopósido a las drogas del CHOP (CHOEP), con beneficio más evidente en los linfomas a grandes células anaplásico, y diferencias no significativas en el resto de los subtipos (angioinmunoblástico y T NOS). De allí que algunos grupos recomienden el tratamiento de primera línea con esquemas infusionales como el EPOCH o su variante DA-EPOCH, éste último con dosis ajustadas de etopósido, ciclofosfamida y doxorubicina de acuerdo a la tolerancia hematológica de los ciclos precedentes.

No obstante, no existen diferencias significativas en la sobrevida global entre el CHOP y los tratamientos quimioterápicos más intensivos. **Cuadro 37 y Cuadro 38.**

**Cuadro 37.**

Esquema	RC	Observaciones
<b>CHOP 14</b> <b>CHOP 21</b>	45-70 %	En mayores de 60 años, el CHOP 14 es superior al CHOP 21 (p 0.06)
<b>CHOEP</b>	40 %	SLE en menores de 60 años del 71 % con CHOEP vs 50 % con CHOP (p 0.01)
<b>HyperCVAD</b>	46 %	
<b>ACVBP</b>	50 %	Mayor mortalidad relacionada con el tratamiento

Otros esquemas utilizados en protocolos de investigación clínica incluyen:

- PEGS (SWOG): cisplatino, etopósido, gemcitabine y solumedrol
- Esquemas basados en gemcitabine. GEMP: gemcitabine, cisplatino y metilprednisolona)
- CHOP con alentuzumab (anti CD 52)
- EPOCH con alentuzumab (NCI).

Una estrategia terapéutica particular queda reservada para el **linfoma a grandes células anaplásico primario cutáneo (ALK negativo)** cuando se presenta como una lesión única, dado que puede ser tratado con la exéresis local de la lesión +/- radioterapia, quedando reservada la quimioterapia para la enfermedad sistémica.

**Cuadro 38. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE LINFOMAS T PERIFERICOS**

<b>PROTOCOLO EPOCH</b>			
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup>	IV (bolo)	Día 5
Vincristina	0.4 mg/m <sup>2</sup>	IV (IC)	Días 1 al 4
Doxorrubicina	10 mg/m <sup>2</sup>	IV (IC)	Días 1 al 4
Etopósido	50 mg/m <sup>2</sup>	IV (IC)	Días 1 al 4
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>	IV (IC)	Días 1 al 5
Filgastrim	5 mcgr/kg/día	SC	Desde día 6 y hasta recuperación de PMN

Ciclos cada 21 días

### **DA-EPOCH**

En el esquema de dosis ajustadas (DA), se incrementa en un 20 % la dosis de Ciclofosfamida, Doxorrubicina y Etopósido en cada ciclo, si los PMN en el nadir del ciclo previo se hallaron por encima de 500 x mm<sup>3</sup>.

Ciclos cada 21 días

<b>PROTOCOLO CHOEP</b>			
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> (hasta 2 mg)	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	Días 1 a 3
Prednisona	100 mg	VO	Días 1 al 5

Ciclos cada 21 días

### **Hyper-CVAD: alterna 4 ciclos A y 4 ciclos B**

<b>FASE A (ciclos 1, 3, 5 y 7)</b>			
Ciclofosfamida	300 mg/m <sup>2</sup> c/12 h(en 3 hs)	IV	Día 1 al 6 (6 dosis)
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> (hasta 2 mg)	IV	Día 4 y 11
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup> ó 16.6 mg/m <sup>2</sup> /día	IV IVC	Día 4 Días 4 a 6
Dexametasona	40 mg	IV óVO	Días 1-4 y11-14
Mesna*	600 mg/m <sup>2</sup>	IVC	Días 1 al 3

*\*Comenzar 1 hora antes de la ciclofosfamida y finalizar por lo menos 12 hs después de última dosis de CFM.*

*FILGRASTIM hasta 10 mcgr/kg/día (usualmente se usa 5 mcgr/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm<sup>3</sup>*

*Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 hs luego de la última dosis de DOXORRUBICINA)*

*Ciclos cada 21 días*

<b>FASE B (ciclos 2, 4, 6 y 8)</b>			
Metotrexate	200 mg/m <sup>2</sup> (en 2 hs)	IV	Día 1
Metotrexate	800 mg/m <sup>2</sup> (en 22 hs)	IV	Día 1
Citarabina (*)	3000 mg/m <sup>2</sup> (en 2 hs) c/12 hs	IV	Día 2 y 3 (4 dosis)
Leucovorina	50 mg c/6 hs	IV	Empezando 12 hs del final del MTX x 2 dosis
Leucovorina	15 mg c/6 hs	VO	8 dosis

*FILGRASTIM hasta 10 mcrg/kg/día (usualmente se usa 5 mcrg/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm<sup>3</sup>*

*Gotas oftálmicas con dexametasona*

*Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 hs luego de la última dosis de CITARABINA)*

*Ciclos cada 21 días*

*(\*) Dosis de CITARABINA se ajusta en pacientes mayores de 60 años.*

- **ROL DEL TRASPLANTE**

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

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

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

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

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

- **PROFILAXIS DEL SNC**

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

- **Linfomas T periféricos asociados a Síndrome Hemofagocítico**

El síndrome hemofagocítico (SHF) se caracteriza por fiebre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia y disfunción hepática. El cuadro es secundario a la activación macrófaga, pudiéndose observar hemofagocitosis en médula ósea y en otros tejidos. Si bien el síndrome puede asociarse al virus de Epstein Barr, cuando se presenta en linfomas T no necesariamente es secundario a infección viral.

Su diagnóstico requiere de la presencia de por lo menos cinco criterios entre los ocho siguientes:

1. Fiebre
2. Esplenomegalia
3. Citopenias de por lo menos dos líneas celulares
4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
5. Ferritina mayor de 500 mg/l
6. Disminución o ausencia de actividad de células NK
7. CD25 soluble mayor de 2400 U/ml
8. Hemofagocitosis demostrada en biopsia de MO, ganglio o LCR.

Las diversas series de pacientes con linfomas T asociados a SHF, si bien de escaso número de casos, coinciden en el pronóstico pobre con sobrevida media de 1 a 3 meses.

No existen estudios randomizados que permitan emitir recomendaciones terapéuticas firmes. En pequeñas series, los pacientes han sido tratados con esquemas que incluyen corticoides, etopósido con o sin ciclosporina en forma similar a los protocolos de la Sociedad de Linfocitosis, o con poliquimioterapia que incluya etopósido (tipo CHOEP). Otros autores han sugerido el agregado de asparaginasa pegilada. El beneficio potencial del trasplante alogénico temprano en este grupo de pacientes es tema de investigación.

Es recomendación de expertos el tratamiento precoz del cuadro con inmunosupresores, a fin de controlar la inflamación, seguido del tratamiento quimioterápico, en la medida que se controlen los parámetros de inflamación.

- ❖ **LINFOMA T RECAIDOS Y REFRACTARIOS**

Pueden ser considerados diversos esquemas quimioterápicos que incluyan gemcitabine si ésta no hubiese sido utilizada en la primera línea de tratamiento. La bendamustina también ha sido propuesta en estos casos.

### **Brentuximab Vedotin**

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

El brentuximab vedotin ha sido aprobado para linfomas a grandes células anaplásicos CD 30 + en recaída. En el trabajo pivotal se obtuvieron tasas de RC del 59 % (52 % para ALK neg y 69 % para ALK +) con respuestas globales del 86 % (81 % para ALK + y 88 % para ALK neg), duración media de respuesta de 13.2 meses y supervivencia libre de progresión media de 14.6 meses, independiente del status ALK.

### **Pralatrexate**

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

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

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

El pralatrexate, aún no disponible en nuestro país, ha sido aprobado por la FDA, siendo utilizado en linfomas T periféricos en el estudio PROPEL que incluyó 109 pacientes, la mayoría de ellos con varias líneas previas de QT, incluso recaídos a trasplante. En dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> semanales x 6 dosis, mostró 69 % de respuestas globales luego del primer ciclo, permitiendo en varios casos que los pacientes pudieran ser llevados a trasplante.

### **Romidepsina**

Es un inhibidor potente de histona deacetilasa de Clase I e inhibidor débil de la de Clase II. En el estudio pivotal que permitió su aprobación por la FDA en linfomas T periféricos recaídos y refractarios, fue utilizado en dosis de 14 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 cada 28 días por seis ciclos. La tasa de respuesta global fue de 25 %, con RC y RCu del 15 %, con un tiempo para la respuesta de 3.7 meses y una duración de respuesta de 16.6 meses.

### **Lenalidomida**

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

### **Ciclosporina**

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

## CONCLUSIONES

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

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2017. Sociedad Argentina de Hematología.*
- *Swerdlow S, Campo E, Pileri S, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasm. Blood 2016; 127 (20): 2375-2390.*
- *López Guillermo A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the REAL Classification. Ann Oncol 1998; 9: 849-855.*
- *Rizvi M.A., Evensa AM, Tallman MS et al. T-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2006 ; 107 : 1255-1264.*
- *Ascani S, et al. Peripheral T-cell lymphomas. Clinico-pathologic study of 168 cases diagnosed according to the REAL Classification. Ann Oncol 1997; 8: 583-592.*
- *Gallamini et al. Peripheral T cell Lymphoma (u): A new prognostic model from a retrospectiv Multicentric Clinical Study. Blood 2004; 7: 2474-2479.*
- *Weidmann E et al. A phase II immunochemotherapy study with alentuzumab, fludarabine, cyclophosphamide, and doxorubicin (Campath-FCD) in peripheral T-cell lymphomas. Blood 2006; 108: 769a.*
- *Rodriguez J, et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. Ann Oncol 2007.*

- Corradini P et al. *Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. J Clin Oncol 2004; 22: 2172-2176.*

## LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS

*(Este capítulo fue elaborado en conjunto por la Dirección del Área Clínica y los Departamentos de Hematología y Dermatología)*

La piel constituye una localización extraganglionar relativamente frecuente de los linfomas no Hodgkin. Los linfomas cutáneos primarios son un grupo de desórdenes caracterizados por la localización de linfocitos malignos en la piel. La clasificación anatomopatológica de los mismos se realiza de acuerdo a la WHO-EORT (ver Cuadro 39).

Los linfomas cutáneos de células T representan aproximadamente el 75 % de los casos (50 % corresponden a micosis fungoides (MF) y 25 % a otros linfomas T no MF), mientras que el 25 % restante está representado por los linfomas cutáneos de células B.

### Cuadro 39

#### CLASIFICACION WHO-EORTC DE LINFOMAS CUTANEOS

##### **Linfomas cutáneos de células T y de células NK**

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

##### ➤ **Linfomas cutáneos de células B**



Linfoma B primario cutáneo de la zona marginal  
Linfoma primario cutáneo centrofolicular  
Linfoma primario cutáneo difuso de células grandes B, tipo de la pierna  
Otros linfomas primarios cutáneos difusos de células grandes B: linfomas plasmoblástico, linfoma de células B grandes rico en células T, linfoma primario cutáneo de células grandes B intravascular

- **Neoplasias de precursores hematológicos**  
Neoplasia hematodérmica CD 4+/CD 56 + (linfoma de células NK blástico)

- **DIAGNÓSTICO**

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

Se recomienda realizar biopsias cutáneas múltiples.

- **ESTADIFICACION**

1. **Examen físico**

- Descripción de lesiones cutáneas (parches, placas, eritrodermia, lesiones tumorales y/o ulceradas) con estimación del porcentaje de superficie corporal afectada.
- Adenopatías palpables: consignar si son mayores de 1.5 cm de diámetro mayor, irregulares, en conglomerado o fijas.
- Organomegalias

2. **Laboratorio**

3. **Imágenes**

- Sólo Rx de Tórax y ecografía de grupos ganglionares periféricos en estadio IA y en ptes seleccionados con IB.
- TAC Tórax, Abdomen y Pelvis ó PET/Tc en el resto.

4. **Biopsia ganglionar:** en adenopatías mayores de 1.5 cm de diámetro y/o ganglios firmes, irregulares, fijos o en conglomerado. Preferentemente seleccionar adenopatías en sitio de drenaje de lesiones cutáneas o adenopatías con mayor captación en el PET/Tc

5. **Biopsia de médula ósea.** No sería necesaria en estadios iniciales.

- **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

- a) **LINFOMAS PRIMARIOS CUTÁNEOS DE CÉLULAS B**

Proliferación clonal de linfocitos B, perfectamente diferenciados de un compromiso cutáneo secundario de los linfomas nodales, tanto en la clínica como en el pronóstico. En general se manifiestan como tumores, de superficie lisa, sin tendencia a la ulceración, únicos o poco numerosos, restringidos a un área anatómica. Comprende 3 subtipos:

- **Linfoma B primario cutáneo de la zona marginal:** tumores rojos o violáceos indurados, superficie lisa, ulceración infrecuente, localizados en el sector proximal de las extremidades. Su pronóstico es bueno, raramente se vuelve sistémico y en algunos casos presenta resolución espontánea, dejando cicatriz anetodérmica. Se debe descartar infección por *Borrelia burgdorferi*.
- **Linfoma B cutáneo primario centrofolicular:** lesiones papulosas, placas o tumores, solitarios o agrupados, que predominan en cabeza, cuello y tronco y raramente en la pierna. Son de crecimiento lento.
- **Linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo de la pierna:** Predomina en mujeres, mayores de 70 años. Tumores cutáneos rojos, de crecimiento rápido, en una o ambas piernas. Puede tener otras localizaciones a pesar de su denominación. La presencia de lesiones múltiples es factor de mal pronóstico. Tienetendencia a la diseminación extracutánea.
- **OTROS**
  - *Linfoma plasmoblástico:* en pacientes HIV positivos u otras inmunodeficiencias
  - *Linfoma B de células grandes rico en células T*
  - *Linfoma B de células grandes intravascular*

## b) LINFOMAS PRIMARIOS CUTÁNEOS DE CÉLULAS T

### ➤ MICOSIS FUNGOIDES (MF)

Existe una forma clásica y variantes. La clásica, tipo Alibert – Bazin, es de lenta evolución y presente tres fases:

- **Maculosa:** máculas circulares, ovales, eritematoescamosas no infiltradas.
- **En placas:** infiltración paulatina de la piel, anulares, bordes elevados, dejando recortes de piel sana
- **Tumoral:** tumores hemiesféricos, o bien semejan la forma de hongos rojos, que generalmente se ulceran.

### Variantes de la MF:

**MF foliculotrópica:** Papilas foliculares, quistes, tapones foliculares, comedones. Linfocitos atípicos CD4 + que invaden la pared de los folículos pilosos. Con o sin mucina. Pronóstico más sombrío que la MF clásica.

**MF reticulosis pagetoide:** Parches o placas localizados, generalmente en miembros inferiores. Mejor pronóstico debido a progresión más lenta que la MF clásica.

**MF piel laxa granulomatosa:** Rara variante, con infiltrado granulomatoso con clones de células gigantes atípicas y elastolisis que lleva al desarrollo de piel laxa especialmente localizada en zonas de flexura como ingles y axilas. Pronóstico no agresivo con curso lento por años, a excepción de cuando presenta compromiso extracutáneo.

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

#### ➤ **SINDROME DE SÉZARY**

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

- Recuento absoluto de células de Sézary de 1000 células por mm<sup>3</sup> o mayor.
- Expansión de células T CD 4 + con un ratio CD4/CD8 de 10 o mayor.
- Presencia de células T clonales en SP por biología molecular.
- IF anormal incluyendo pérdida de CD 7 (≥ 40%) ó CD26 (≥ 30%)

#### ❖ **LEUCEMIA / LINFOMA T DEL ADULTO**

Neoplasia de células T asociada al virus HTLV1 (virus humano linfotrópico). Presenta lesiones cutáneas inespecíficas, máculas, pápulas eritematosas, nódulos, tumores color púrpura, úlceras, vesículas, eritrodermia.

#### ❖ **DESÓRDENES LINFOPROLIFERATIVOS CD 30+, CUTÁNEOS PRIMARIOS**

**-LTC anaplásico de células grandes CD30+:** nódulo, tumor, a veces pápulas que luego se ulceran, con localización en tronco o miembros. La diseminación extracutánea, se observa en el 10% de los casos y afecta a ganglios linfáticos regionales. En general tiene un pronóstico favorable (80-90 % sobrevivida a los 10 años). Buena respuesta a la RT local.

**-Papulosis linfomatoide:** Pápulas diseminadas en tronco y miembros inferiores, pápulo-nodulares necróticas o nodulares. Pueden ser escasas o múltiples, en diferentes estadios evolutivos. Generalmente remiten espontáneamente en dos meses, aunque hay casos que pueden durar años. Pueden dejar hipo, hiperpigmentación o cicatrices. Las células CD

30+ (de acuerdo a la variante se presentan en mayor o menor número) se acompañan de linfocitos T, células Sternbergoides, neutrófilos y eosinófilos.

#### ❖ **LINFOMA DE CÉLULAS T, TIPO PANICULÍTICO SUBCUTÁNEO**

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

#### ❖ **LINFOMA CUTÁNEO A CÉLULAS T, SIMIL HYDROA VACCINIFORME.**

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

#### ❖ **LINFOMA T/ NK EXTRANODAL, TIPO NASAL**

Compuesto por células NK que expresan el antígeno CD 56.

Placas o tumores en tronco y extremidades con tendencia a la ulceración. Puede ser destructivo en la zona centrofacial (antes conocido como granuloma letal de la línea media). Es de curso agresivo, con sobrevida entre 12 y 17 meses. El compromiso extracutáneo agrava el pronóstico.

#### ❖ **LINFOMAS CUTÁNEOS T PERIFÉRICOS NO ESPECIFICADOS (NOS)**

Grupo heterogéneo que incluye a todas las neoplasias T que no encuadran en ninguna de los subtipos bien definidos de linfomas T.

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

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

*-Linfoma cutáneo de células gama /delta (provisional).*

*-Linfoma cutáneo primario de células T CD4+ pleomórfico de células de pequeño y mediano tamaño.*

#### ● **TRATAMIENTO**

**Linfomas cutáneos de células B**

La elección de la estrategia terapéutica más apropiada dependerá del subtipo histológico (folicular, marginal, células grandes), la localización, la extensión del compromiso cutáneo, la edad del paciente y la presencia de situaciones comórbidas, etc.

Las diversas alternativas terapéuticas incluyen desde la radioterapia local o extendida (dosis media de 40 Gy), quimioterapia (clorambucilo, CVP, CHOP) y/o inmunoterapia (anticuerpo monoclonal anti CD 20) intralesional o sistémico asociado a quimioterapia.

### **Tratamiento de la micosis fungoides**

El tratamiento de la micosis fungoides requiere del manejo interdisciplinario de hematólogos, dermatólogos y radioterapeutas familiarizados con la enfermedad.

La MF es una enfermedad indolente, con una gran variabilidad en la forma de presentación clínica. Puede afectar la calidad de vida por el impacto que producen las lesiones en la apariencia de la piel, el prurito de difícil control o las deformidades de la piel con cambios en la fisonomía, incluso en etapas iniciales de la enfermedad.

En estadios avanzados de la enfermedad, los problemas cutáneos locales se asocian a alteraciones sistémicas (afectación del sistema inmune con aumento del riesgo de infecciones y segundas neoplasias). Algunas complicaciones en estadios finales de la enfermedad pueden ser agravadas por intervenciones terapéuticas iniciales. Por ejemplo, la radioterapia y la fototerapia pueden inducir mutaciones que aumentan la capacidad invasiva y proliferativa de las células tumorales, y las drogas quimioterápicas pueden favorecer complicaciones infecciosas, etc.

Asimismo se debe tener en cuenta que la mayoría de los pacientes suelen ser de edad avanzada con condiciones comórbidas concomitantes, lo cual condiciona las elecciones terapéuticas. Las evidencias no revelan que exista ninguna opción curativa para los linfomas cutáneos, de modo que la estrategia terapéutica deberá estar dirigida a lograr una remisión tan larga como sea posible en un porcentaje significativo de pacientes, con drogas que puedan ser usadas en forma prolongada y con adecuado margen de seguridad terapéutica.

La elección del tratamiento adecuado en la MF deberá basarse primordialmente en el estadio (**Cuadro 40, 41 y 42**). No obstante, deberán considerarse otros factores de interés pronóstico tales como el compromiso foliculotrópico y la posibilidad de transformación a células grandes, así como la severidad de los síntomas asociados (prurito, ulceración del tumor, etc), el tiempo y duración de la respuesta terapéutica, las comorbilidades del paciente, la toxicidad vinculable al tratamiento, la accesibilidad y el costo-beneficio de las

diversas alternativas terapéuticas. Siempre se recomienda que el tratamiento sea conservador y ajustado al estadio.

**Cuadro 40. Clasificación en estadios de la enfermedad.**

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

SC: superficie corporal

**Cuadro 41. Clasificación TNM de MF y Síndrome de Sezary (Revisión ISCL/EORT)**

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

	B2	Carga tumoral sanguínea alta. Más del 1000/mcl de linfocitos atípicos (células de Sézary), ó CD4/CD8 mayor de 10, o más de 40 % de células CD4+/CD7 neg o más de 30 % de células CD4+/CD26 neg
--	----	--

#### Cuadro 42. Estadios Clínicos de la MF y SS

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

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

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

#### TERAPIAS DIRIGIDAS A LA PIEL

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

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

- 1. Corticoides tópicos: (clobetazol, betametasona 0.05 %, mometasona 0.1%).**  
Sencillo. Util es estadios en placa. Inducen apoptosis de LT malignos y disminuyen las células Langerhans lo que interrumpe su estímulo a los LT malignos. Se usan en lociones, cremas, o ungüentos. RC del 60-65 % y RP del 30 % en IA, y RC 25 % y RP 57 % en IB. Muestran toxicidad cuando se usan en áreas extensas y por largos períodos. En placas más gruesas pueden ser usados en forma intralesional.

- 2. Mostaza nitrogenada tópica (no disponible en el país)**

Mecanismo de acción poco claro (mecanismos inmunológicos o interacción con el eje formado por células epidérmicas/células de Langerhans/células T). No se detectó

absorción sistémica luego del uso tópico. La droga se diluye para ser usada en soluciones al 0.01 al 0.02 %, en base acuosa u oleosa. Se aplica una vez por día, en las zonas afectadas, durante la fase de inducción (6 meses), continuando con una fase de mantenimiento de otros 6 meses. Reacciones locales de hipersensibilidad cutánea en 10 a 67 % de ptes (menores en diluciones en base oleosa). Toxicidad a largo plazo: riesgo potencial de tumores cutáneos secundarios.

Prácticamente todos los ptes muestran algún grado de respuesta, con RC de 32 a 61 %. Sólo 10 a 15 % mantienen remisiones prolongadas una vez que se discontinúa. Puede utilizarse en lesiones limitadas o generalizadas.

### **3. Carmustina tópica (BCNU)**

Menos reacciones locales (5 %), pero mayor toxicidad cutánea a largo plazo (telangiectasias y riesgo de cáncer de piel en tratamientos prolongados). Tiene absorción sistémica, por lo que requiere monitoreo hematológico y un tiempo más limitado de tratamiento. Se prepara una solución con 10 mg de la droga en 60 cc alcohol 95 %, ó 20 a 40 % en base oleosa. Util en lesiones limitadas.

- 4. Retinoides tópicos: gel de bexarotene.** *No disponible en el país.* Util en enfermedad limitada. Terapia simple, bien tolerada (sólo algunas reacciones locales). Respuestas globales del 60 % en estadios IA y IIA con 21 % de RC.

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

**1. Exposición solar diaria** (de 9 a 11 hs y de 15 a 17 hs).

### **2. PUVA.**

Consiste en el tratamiento con 8-metoxipsoralenos por VO (fotosensibilizador) seguida por la exposición controlada a la luz ultravioleta de onda larga (UVA) en una cámara especialmente diseñada para ello.

Los psoralenos se intercalan en el DNA de las células epidérmicas, formando aductos con las bases del DNA, e inhibiendo la síntesis del DNA.

La profundidad de penetración efectiva de la UVA es dentro de epidermis y dermis superficial (ideal para MF en estadios de parches o de placas con mínima infiltración).

Fase de inducción (hasta 6 meses): dos a cuatro veces por semana. La dosis varía de acuerdo al tipo de piel, severidad de la reacción cutánea y respuesta.

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

Complicaciones agudas: eritema y formación de ampollas.

Complicaciones a largo plazo: cataratas y tumores secundarios de piel (con dosis acumulativas mayores a 1200 J/cm<sup>2</sup>).

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

La rta en pacientes con placas muy infiltradas o tumores puede acelerarse agregando RT local.



Puede combinarse con retinoides, retinoides e interferon.

### 3. Fototerapia en el hogar

Lámparas que emiten luz ultravioleta UVB en el rango de banda ancha (290-320 nm) o banda angosta (311-312 nm). Exposición 2 a 3 veces por semana, sin psoralenos.

Cuidar el tiempo de exposición para minimizar las reacciones adversas cutáneas (la radiación UVB de banda angosta produce menor irritación y eritema que la banda ancha). Menor riesgo de carcinogénesis cutánea que el PUVA.

Sólo es útil en ptes con enfermedad mínimamente infiltrante, dado que tiene menor penetración que el PUVA. La tasa y duración de la respuesta son menores en las lesiones gruesas y las pieles oscuras.

### 4. Radioterapia

Se utiliza en sus diversas modalidades.

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

## TRATAMIENTOS SISTEMICOS

Incluyen terapias "biológicas" y quimioterapias.

### A. TERAPIAS BIOLÓGICAS

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

#### 1. Retinoides

Mecanismo de acción desconocido (disminución de la proliferación celular, diferenciación celular o efectos inmunomoduladores). Las drogas del grupo disponibles en nuestro medio son la isotretinoína (1 mg/kg/día) y el bexarotene.

El bexarotene es un retinoide (derivado de los retinoides) que se une selectivamente al receptor retinoide X. Actúa regulando mecanismos de transcripción génica con efectos sobre el crecimiento de las células tumorales, la diferenciación y la apoptosis.

Dosis 300 mg/m<sup>2</sup>/día, por VO. Respuesta global de todos los estadios del 45 %, con duración media de rta de 42.7 semanas. Puede asociarse con otros tratamientos. Resulta muy útil para mantener las rtas obtenidas con otras terapias (por ejemplo: PUVA)

La toxicidad más significativa incluye la hipertrigliceridemia y el hipotiroidismo (ambos reversibles), rash y cefalea. La mielosupresión es poco frecuente (leucopenia 11 %). No debe usarse Gemfibrozil concomitante porque exacerba la hipertrigliceridemia.

## **2. Interferon Alfa**

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

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

## **3. Fotoféresis extracorpórea (“PUVA extracorpórea”)**

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

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

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

## **4. Dinielukin diftotox (no disponible en el país)**

Proteína de fusión con fragmentos enzimáticamente activos de toxina diftérica + secuencia de IL2. Se une al receptor de IL2 (CD 25), siendo endocitada y clivada. En el interior de la célula libera toxina diftérica activa, que provoca rápida apoptosis de las células tumorales.

Dosis: 9 a 18 ug/kg/día x 5 días c/3 semanas, en infusión IV (6-8 ciclos). Sólo puede usarse en tumores CD 25+. Toxicidad vinculada a la infusión: fiebre, escalofríos, astenia, náuseas, vómitos, mialgias, artralgias, cefalea, diarrea y anorexia. Eventos trombóticos (11 %) y síndrome de permeabilidad capilar (25 %). Debe evitarse en pacientes hipertensos, insuficientes cardíacos o con deterioro de función hepática y/o renal. Respuestas globales del 30 % con 10 % de RC. La tasa global puede ascender al 60 % cuando se asocia a corticoides, los que además disminuyen los eventos adversos infusionales. Permite respuestas durables incluso en pacientes muy tratados.

## 5. Vorinostat.

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

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

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

## 6. Romidepsina.

Inhibidor de histona deacetilasa. Dosis: 14 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 del ciclo, cada 21 días. Rtas globales: 39 %, con 16 % de RC. El tiempo para la rta es de dos meses, con una duración de rta de 15 meses. Toxicidad: plaquetopenia grado 3-4 en el 7 %, neutropenia grado 3-4 en el 5 % y alteraciones de la onda T del ECG en el 4 % de los ptes tratados.

Los agentes mencionados precedentemente pueden ser usados en monoterapia o en esquemas combinados: bexarotene + denileukin difitox, bexarotene + PUVA + inmunomoduladores, o bexarotene (150 a 300 mg/m<sup>2</sup>) + vorinostat (300 a 400 mg VO)

## 7. Brentuximab Vedotin (anti CD 30) *(no aprobado aún para esta indicación en el país)*

La presencia de células CD 30 positivas ha permitido el uso del antiCD30 en pacientes recaídos y con estadios avanzados de MF, en los cuales se observan tasas de respuesta del 50 al 75 % en estadios IV.

## B. QUIMIOTERAPIA

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

### 1. Metotrexate en dosis bajas:

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

## 2. Pralatrexate (no disponible en el país)

Droga antifolato con alta afinidad por el RFC (reduced folate carrier), acumulándose en las células tumorales y alcanzando una concentración intracelular 14 veces mayor que la del metotrexate. En el interior de la célula es un potente inhibidor competitivo de la dihidrofolico reductasa, con mayor citotoxicidad que el metotrexate. Dosis: 30 mg/m<sup>2</sup>/semanal, IV por 6 semanas, con rtas globales del 27 %, generalmente rápidas (69 % de rtas luego del primer ciclo). Toxicidad: 17 % mucositis G3, 3 % leucopenia G4.

### 3. Otras drogas y esquemas de QT:

- Gemcitabine
- CHOP
- EPOCH
- Clorambucilo
- Doxorubicina liposomal
- Análogos de purina

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

### SINDROME DE SESARY. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

#### Terapias combinadas: terapias sistémicas + terapias dirigidas a la piel

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

#### Terapias combinadas: sistémicas + sistémicas

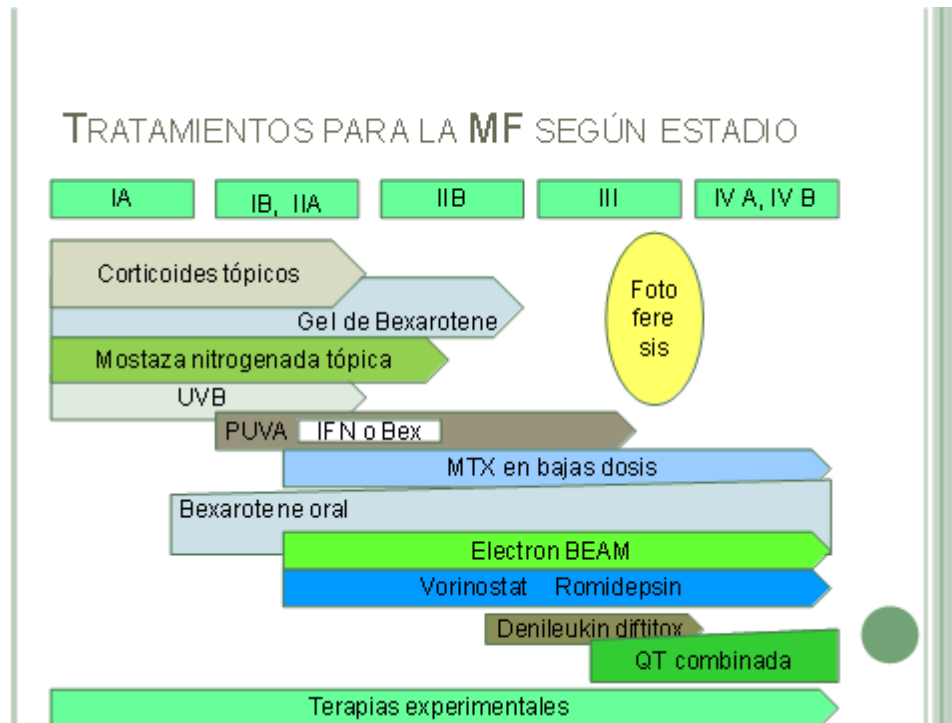
- Interferon alfa + Bexarotene
- Fotoféresis extracorpórea + otros inmunomoduladores (bexarotene, interferon alfa o gamma, metotrexate en dosis bajas solo o en combinación)
- Metotrexate en dosis bajas + interferon alfa

En síntesis:

- El tratamiento inicial de la MF deberá estar dirigido hacia la piel
- Si la enfermedad no pudiese ser suficientemente controlada, se agregará "terapia biológica" sistémica

- La poliquimioterapia agresiva raramente resulta adecuada

Una propuesta de tratamiento según estadio puede observarse en el **Cuadro 43**.



## TRANSFORMACION DE LA MICOSIS FUNGOIDES

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

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

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

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

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- *Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2017. Sociedad Argentina de Hematología.*
- *Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105: 3768-3785.*
- *Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. European J of Cancer 2006; 42: 1014-1030.*
- *Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood 2009; 114: 4337-4353.*
- *Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sesary syndrome: a stage-based approach. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6: 436-442.*
- *Dummer R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008; 19: 72-76.*
- *Arulogun SO, Prince HM, Ng J et al. Long term outcomes of patients with advanced stage cutaneous T cell lymphoma and large cell transformation. Blood 2008; 112: 3082-3087.*
- *Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sesary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force for the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110: 1713-1722.*
- *Duvic M, Hymes K, Heald 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; 19: 2456-2471.*
- *Gniadecki R, Assaf C, Bagot M et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T cell lymphoma. Br J Dermatol 2007; 157: 433-440.*
- *Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T cell lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol 2000; 18: 2603-2606.*
- *Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T cell lymphoma. Cancer 2003; 98: 993-1001.*
- *Foss F. Clinical experience with denileulin diftitox (ONTAK). Semin Oncol 2006; 33: S11-S16.*
- *Talpur R, Duvic M. Treatment of mycosis fungoides with deneleukin diftitox and oral bexarotene. Clin Lymphoma Myeloma 2006; 6: 488-492.*
- *Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T cell lymphoma. Oncologist 2007; 12: 1247-1252.*
- *Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T cell lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25: 3109-3115.*

- Whittaker SJ, Foss FM. *Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sezary syndrome variants of cutaneous T cell lymphoma. Cancer Treat Rev 2007; 33: 146-160.*
- Duarte RF, Schmitz Nm, Servitje O, et al. *Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2008; 41: 597-604.*
- Querfeld C, Kuzel TM, Guitart J, et al. *Preliminary results of a phase II study of CC 5013 (lenalidomide) in patients with cutaneous T cell lymphoma. ASH 2005; 106: abs 3351.*
- O'Connor OA. *Pralatrexate: an emerging new agent with activity in T cell lymphoma. Curr Opin Oncol 2006; 18: 591-597.*
- Vergier B, de Muret A, Beylot Barry M et al. *Transformation of mycosis fungoides: clinico-pathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Blood 2000; 95: 2212-2218.*
- Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M, et al. *Prognostic factors in Sezary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. Ann Oncol 1999; 9: 857-863.*