

2020

GUÍA DE

LINFOMAS



Asociación Castellano-Leonesa
de Hematología y Hemoterapia



2020 GUÍA DE

LINFOMAS

ISBN: 978-84-09-17278-8

DL: M-6141-2020

Diseño y maquetación: CREATIVOS ARGA

Imprime: IMEDISA Artes Gráficas

AUTORES

- Beatriz Albarrán Severo
Complejo Asistencial Universitario de Palencia
- M^a Dolores Caballero Barrigón
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- Miguel Cabezudo Moreno
Complejo Asistencial de Ávila
- Erik del Cabo López
Hospital El Bierzo de Ponferrada
- Borja Cidoncha Morcillo
Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid
- Francisco Javier Díaz Gálvez
Complejo Asistencial Universitario de Burgos
- Silvia Fernández Ferrero
Complejo Asistencial Universitario de León
- Ramón García Sanz
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- Marcos González Díaz
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- Norma Gutiérrez Gutiérrez
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- Roberto Hernández Martín
Complejo Asistencial de Zamora
- Jorge Labrador Gómez
Complejo Asistencial Universitario de Burgos
- Alejandro Martín García-Sancho
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

COMITÉ DE REDACCIÓN

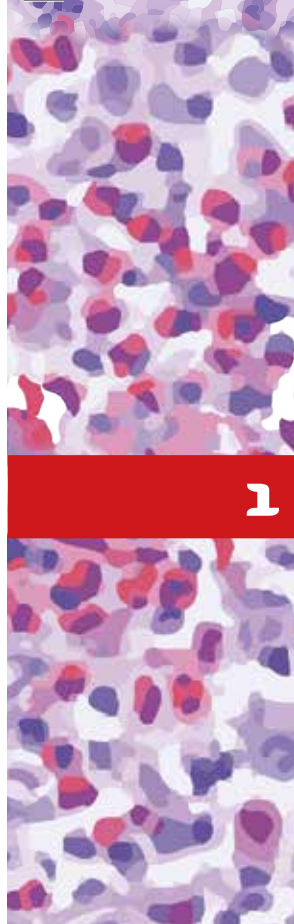
- Marta Megido Lahera
Hospital El Bierzo de Ponferrada
 - Emilia Pardal de la Mano
Hospital Virgen del Puerto Plasencia
 - M^a Jesús Peñarrubia Ponce
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
 - José Antonio Queizán Hernández
Complejo Asistencial de Segovia
 - Concha Román Curto
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
 - Alicia Smucler Simonovich
Hospital El Bierzo de Ponferrada
 - M^a Jesús Vidal Manceñido
Complejo Asistencial Universitario de León
-
- Dolores Caballero
 - Ramón García
 - Alejandro Martín
 - Emilia Pardal
 - M^a Jesús Peñarrubia
(Coordinadora)
 - José Antonio Queizán
 - M^a Jesús Vidal

CONTENIDO

1.- VALORACIÓN INICIAL EN TODOS LOS LINFOMAS	7
Escalas geriátricas y de cormobilidad	9
Escalas de estadiaje/estadificación	9
Criterios de respuesta.....	13
2.- LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B	19
Valoración inicial-Valoración pronóstica	20
Tratamiento	22
Pacientes en recaída o refractarios	23
Esquemas terapéuticos	26
3.- LINFOMA FOLICULAR	29
Valoración inicial - Valoración pronóstica	28
Tratamiento	31
Tratamiento post-inducción en primera línea	34
Tratamiento de segunda línea	34
Tercera y ulteriores líneas de tratamiento	37
Seguimiento	37
Linfoma folicular in situ	37
Esquemas terapéuticos	38
4.- LINFOMA DEL MANTO	41
Valoración inicial y Valoración pronóstica	42
Tratamiento	44
Estadios localizados	45
Estadios avanzados	45
Tratamiento de rescate	46
Seguimiento	48
Esquemas terapéuticos recomendados	49

5.- LINFOMAS EXTRANODALES DE LA ZONA MARGINAL (MALT)	51
Gastrointestinales	52
No gastrointestinales	56
6.- LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL	59
Pruebas diagnósticas y Estadificación	60
Tratamiento	61
Seguimiento	63
7.- LINFOMA BURKITT	65
Valoración inicial y Estadificación	66
Valoración pronóstica y Tratamiento primera línea	67
Tratamiento en recaída o refractarios y Seguimiento	68
Linfoma Burkitt-Like con aberración 11q	69
Linfoma B alto grado, NOS.....	69
Esquemas quimioterápicos	69
8.- LINFOMAS TRANSFORMADOS	71
Valoración inicial y Propuesta de tratamiento	72
Síndrome de Ritche	74
9.- LINFOMA PRIMARIO DEL SNC	79
Valoración inicial y Valoración pronóstica	80
Tratamiento	81
Seguimiento y Esquemas de tratamiento	83
10.- LINFOMAST	85
Valoración inicial y Valoración pronóstica	86
Tratamiento	87
Seguimiento	91
Esquemas de quimioterapia	91
11.- OTROS LINFOMAS	93
Síndromes linfoproliferativos post-trasplante	94
Linfoma plasmablastico	96

Linfoma intravascular	96
Linfoma primario de cavidades	96
12.- LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B	97
Linfoma cutáneo primario de la zona marginal	98
Linfoma cutáneo primario centrofolicular	98
Linfoma cutáneo primario difuso de células b grandes, de las piernas	99
13.- LINFOMAS PRIMARIOS CUTÁNEOS	103
Introducción	104
Valoración inicial del paciente afecto de linfoma T cutáneo	104
Estadaje y clasificación	107
Valoración pronóstica	109
Tratamiento frente al prurito	118
Prevención de las infecciones	119
Esquemas terapéuticos	120
Evaluación de la respuesta.....	123
14.- LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) Y LINFOMA LINFOCÍTICO	131
Diagnóstico y Estadaje y factores pronósticos.....	132
Tratamiento	134
Profilaxis anti-infecciosa y tratamiento de las complicaciones	141
15.- LINFOMA DE HODGKIN	143
Valoración inicial-Valoración general	144
Pronóstico clínico	146
Linfoma de Hodgkin clásico-tratamiento de 1ª línea	147
Linfoma de Hodgkin clásico: tratamiento en recaída/resistencia	149
Tratamiento del linfoma de Hodgkin en edad avanzada	151
Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico-nodular	152
Esquemas de tratamiento	153
16.- MANEJO DE LOS NUEVOS FÁRMACOS	155
Aspectos prácticos en el manejo de los fármacos diana e inhibidores pd-1 ...	156
BIBLIOGRAFÍA	171



1

VALORACIÓN INICIAL EN TODOS LOS LINFOMAS

- Exploración Física Completa.
- Valoración de ECOG.
- Historia clínica.
- Analítica:
 - Hemograma, bioquímica general, función renal y hepática que incluya LDH
 - Basal de Coagulación .
 - Beta2 microglobulina.
 - Proteinograma.
 - Serología (VHB, VHC, VIH).
- Biopsia-Aspirado de MO de médula ósea con citometría.
- El diagnóstico histológico siempre que sea posible se realizara con la exéresis del ganglio completo o una cuña del mismo. Cuando esto no sea posible se realizará una biopsia con aguja gruesa. La aspiración con aguja fina no es adecuada para el diagnóstico de un linfoma.
- PET/TC en todos los linfomas de Hodgkin y en todos los linfomas no Hodgkin en los que se prevea tratamiento con intención curativa, excepto: Linfoma linfocítico bien diferenciado, linfoplasmocítico, micosis fungoide y los de la zona marginal, a no ser que se sospeche transformación.
- TC toracoabdominopélvico y en casos seleccionados cervical, en las histologías en que no se recomienda PET/TC, o en pacientes sin intención curativa.
- Ecocardiograma o ventriculografía isotópica (función cardíaca) en pacientes que vayan a recibir antraciclina.
- Estadificación según escala.
- Indices pronósticos.
- Test de embarazo en mujeres en edad fértil y preservación de fertilidad.

*Ver pruebas especiales en cada tipo histológico
En pacientes ancianos se recomienda la aplicación de escalas geriátricas para valorar de forma objetiva su comorbilidad.

ESCALAS GERIÁTRICAS Y DE CORMOBILIDAD

CIRS-G

Enlace a calculadora:

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

ÍNDICE CHARLSON

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG 1.

Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales 1.

Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro 1.

Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio 1.

Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico 1.

Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma 1.

Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide

Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras

Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica

Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta

Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición

Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida

Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar

Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas

Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas

Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma

Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)

Tumor o neoplasia sólida con metástasis

Sida definido: no incluye portadores asintomáticos

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Comentarios:

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%).

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

- 1.
- 1.
- 1.
- 1.
- 2.
- 2.
- 2.
- 2.
- 2.
- 2.
- 3.
- 6.
- 6.

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión:

CHARLSON M, POMPEI P, ALES KL, MCKENZIE CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-83.

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

Se considera criterio de estudio de "fragilidad" un score ≤ 14

ESCALAS DE ESTADIAJE/ESTADIFICACIÓN

Ann-Arbor

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

-A: sin síntomas B

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

-X: Bulky >10 cm.

Modificación de Lugano (2014)

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

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

Nota:

1. Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran tejido ganglionar.
2. Los sufijos A y B solo se requieren en el linfoma de Hodgkin.

CRITERIOS DE RESPUESTA DE CHESON (2014)

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

Lesiones no medibles	N.A.	Reducción de bazo >50% del incremento sobre la longitud normal
Aumento de tamaño de órganos	N.A.	No
Lesiones nuevas	No	N.A.
Médula ósea	Captación residual mayor de la normal pero disminuida respecto a la basal. Si persisten captaciones focales en el seno de respuesta ganglionar considerar RMN, biopsia o nuevo PET posterior.	Normalización o disminución
No respuesta o enfermedad estable	No respuesta metabólica	Enfermedad estable
Ganglios y localizaciones extraganglionares	*Score 4 ó 5 sin cambios significativos en la captación con respecto a la basal	< 50% de disminución en la SPD de hasta 6 localizaciones ganglionares o extraganglionares medibles. No criterios de enfermedad progresiva.
Lesiones no medibles	N.A.	No aumento consistente con progresión
Aumento de tamaño de órganos	N.A.	No aumento consistente con progresión
Lesiones nuevas	No	No
Médula ósea	Sin cambios respecto a basal	N.A.
Enfermedad progresiva	Enfermedad metabólica progresiva	Se requiere al menos uno de los siguientes

Ganglios y Localizaciones extraganglionares	*Score 4 ó 5 con incremento en la captación con respecto a la basal Aparición de nuevos focos	Aumento del PDP Para una lesión individual el diámetro longitudinal debe ser >1,5 cm y PDP ≥ 50% del nadir y Incremento en el diámetro mayor o menor respecto al nadir de 0,5 cm para lesiones ≤ 2 cm y de 1 cm para > 2 cm Esplenomegalia nueva o recurrente (> 2cm sobre la basal) o crecimiento >50% del incremento sobre la longitud normal.
Lesiones no medibles	No	Nuevas lesiones no medibles o claro incremento de las preexistentes
Lesiones nuevas	Nuevas lesiones consistentes con linfoma. Si dudas sobre etiología, biopsia o nuevo PET posterior.	Recrecimiento de lesiones previamente resueltas Nuevo nódulo mayor de 1,5 cm en cualquier eje Una lesión extranodal nueva > 1cm en cualquier eje. La detección debe ser clara y atribuible al linfoma.
Médula ósea	Afectación nueva o recurrente	Afectación nueva o recurrente

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

SPD: Suma del producto de los diámetros perpendiculares de múltiples lesiones.

PDP: producto del diámetro más largo y del perpendicular de una lesión.

La aparición de nuevos fármacos inmunomoduladores en los que no son útiles los criterios de respuesta empleados hasta ahora ha dado lugar a la creación del concepto provisional de “respuesta indeterminada” (Cheson BD, *Blood* 2016).



2

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

VALORACIÓN INICIAL

- Peticiones generales (ver capítulo I).
- Vitamina D. Los niveles descendidos de 25 (OH) vitamina D en los pacientes con linfoma difuso de células grandes B se asocian con peor pronóstico y su suplementación ha demostrado un efecto favorable.
- PET en pacientes candidatos a terapias intensivas o estadios localizados. Si se dispone de PET/TC no es preciso realizar TAC con contraste.
- Punción lumbar (citometría de flujo + citología); deberá realizarse en aquellos pacientes que presenten alto riesgo de afectación de SNC:
 - Afectación testicular, de la mama o epidural
 - Reordenamiento de MYC asociado a reordenamiento de bcl2 y/o bcl6.
 - LDH elevada y más de una localización extraganglionar
 - ≥ 4 factores pronósticos adversos en el IPI-SNC (incluye 6 factores pronósticos: los 5 factores del IPI más la afectación renal y/o suprarrenal).

Profilaxis de SNC

La profilaxis de elección del SNC en los pacientes de alto riesgo de afectación del SNC con estudio de LCR negativo es MTX intravenoso ($3 \text{ g/m}^2 \times 3$ ciclos alternando con la inmunquimioterapia). En pacientes de edad avanzada o con comorbilidades puede optarse por MTX intratecal o triple terapia intratecal (4- 6 dosis).

Afectación de SNC

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

VALORACIÓN PRONÓSTICA

Índice Pronóstico Internacional (IPI)

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

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

RIESGO	PUNTUACIÓN
Bajo	0-1
Intermedio bajo	2
Intermedio alto	3
Alto:	4-5

IPI ajustado a la edad

- Estadio de Ann Arbor (III-IV)
- Elevación de LDH
- Estado general (escala ECOG) 2 o superior

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

RIESGO	PUNTUACIÓN
Bajo	0
Intermedio bajo	1
Intermedio alto	2
Alto:	3

NCCN-IPI *

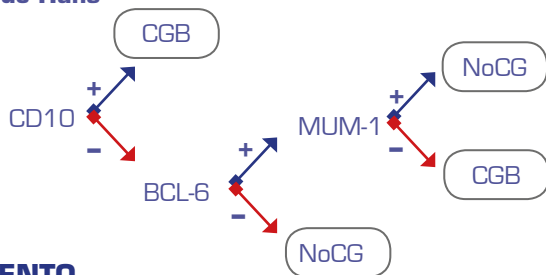
- Edad 41 a 60: puntuación 1
- Edad 61- 75: puntuación 2
- Edad >75 años: puntuación 3
- Estado general ≥ 2 : puntuación 1

- Elevación de LDH: aumentada menos de 3 veces el valor máximo: puntuación 1
- Elevación, aumentada más de 3 veces el valor máximo de LDH: puntuación 2
- Afectación extraganglionar (Afectación de MO, SNC, hígado, tracto GI o pulmonar): puntuación 1
- Estadio de Ann- Arbor III ó IV: puntuación 1

RIESGO	PUNTUACIÓN
Bajo	0-1
Intermedio bajo	2-3
Intermedio alto	4-5
Alto:	≥6

* No hay datos sólidos que confirmen que el efecto pronóstico del NCCN-IPI es superior al del IPI.

Algoritmo de Hans



TRATAMIENTO

ESTADIOS LOCALIZADOS

Estadios I no bulky IPI 0 ajustado a la edad

R-CHOP x 4 ciclos.

Hacer PET: → PET negativa: parar

→ PET positiva: radioterapia en campo afecto

Estadios I con LDH elevada o masa bulky o estadios II

R-CHOP x 6 ciclos.

ESTADIOS AVANZADOS

6 ciclos de R-CHOP

Radioterapia

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

PACIENTES JÓVENES CON IPI AJUSTADO 2-3

Tras 4 ciclos R-CHOP realizar PET (entre día +14 y +21 de 4º ciclo). En los pacientes con enfermedad estable o progresión cambiar a 2ª línea: R-ESHAP x 3 ciclos y si se obtiene RC con PET negativo ir a TASPE.

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

PACIENTES EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

Candidatos a terapia intensiva

En pacientes refractarios a primera línea o con recaída en el primer año postratamiento considerar siempre la posibilidad de un ensayo con células CAR-T.

En recaídas posteriores al primer año:

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

R-GDP puede ser una alternativa a R-ESHAP, con resultados comparables, y puede administrarse de forma ambulatoria.

En los pacientes en respuesta parcial valorar trasplante alogénico o células CAR-T.

En los pacientes refractarios o en recaída tras 2 líneas (con o sin trasplante autólogo) intentar tratamiento con células CAR-T. Tisagenlecleucel (Kymriah®) y Axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) ya tienen aprobación.

No candidatos a terapia intensiva

R-GEMOX.

Pixantrona tiene indicación en monoterapia en tercera línea o posteriores. Sus resultados de respuestas completas en pacientes de 3ª y 4ª L tratados previamente con rituximab, fueron del: 30% de RC y un 45% de tasa de respuestas globales y la mediana de duración fue de 9,6 meses y en algunos pacientes superior al año.

Polatumumab Vedotin combinado con Rituximab y Bendamustina ha demostrado respuestas completas del 40% con SG superior al año y acaba de ser aprobado por la EMA para pacientes en recaída o refractarios no candidatos a trasplante.

PACIENTES MUY ANCIANOS (>80 AÑOS) O "UNFIT"

Utilizar esquema mini-R-CHOP.

PACIENTES CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN CARDÍACA

En pacientes con FE < 50%, valorar la utilización de: R-CEOP.

LINFOMA PRIMARIO MEDIASTÍNICO

R-DA-EPOCH

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

recomienda tratamiento de intensificación con trasplante autólogo en los pacientes en respuesta completa.

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

LINFOMAS DOUBLE O TRIPLE HIT

Linfomas difuso de células grandes B con reordenamiento de MYC (t(8;14)), BCL2 (t(14;18)) o BCL6 con gen IgH. Se debería realizar HIS para CMYC, BCL2 y BCL6 en todos los casos. Asimismo los informes de Anatomía Patológica deberían incluir la expresión de CMYC, BCL2 y BCL6. Se catalogarán como *double expressor* cuando no se objetive reordenamiento pero sí sobreexpresión (CMYC>40% y BCL2>50%).

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

- R-DA-EPOCH
- Los pacientes deberían recibir profilaxis del SNC
- No está claro el papel de la intensificación con TASPE en primera línea.
- En los linfomas doble expresores no existen recomendaciones claras en cuanto al tratamiento, optar por R-CHOP ó R-DA-EPOCH.

Un meta-análisis realizado por Howlett et al., mostró una mayor supervivencia libre de progression con R-EPOCH comparado con R-CHOP. El estudio CALGB/Alliance 50303 fase III con DA-EPOCH no ha mostrado diferencias en supervivencia global o libre de evento en el conjunto de los linfomas difusos de células grandes B. Los datos del grupo de los doble hit y doble expresores no está todavía disponible.

SEGUIMIENTO

Al finalizar el tratamiento:

- exploración clínica
- estudios analíticos
- repetir los estudios que resultaron positivos al diagnóstico
- PET*

Seguimiento en los pacientes en remisión completa:

- Durante los dos primeros años: Valoración clínica con exploración y estudios analíticos cada 3 meses. No se precisa la realización de TAC en los pacientes con PET en respuesta metabólica completa.
- A partir del tercer año valoración clínica cada 6 meses: solo se realizará TAC en los casos en que resulte conveniente por la clínica o los hallazgos exploratorios.
- A partir del quinto año puede optarse por alta y seguimiento telefónico anual.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

R-CHOP. Rituximab: 375 mg/m²i.v. día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m²i.v. día 1, Adriamicina: 50 mg/m²i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m²v.o.días 1-5.

R-mini-CHOP. Rituximab: 375 mg/m²i.v. día 1, Ciclofosfamida: 400 mg/m²i.v. día 1, Adriamicina: 25 mg/m²i.v. día 1, Vincristina: 1 mg i.v. día 1, Prednisona: 40 mg/m²v.o.días 1-5.

R-CEOP. Rituximab: 375 mg/m²i.v. día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m²i.v. día 1, Etopósido 50 mg/m²i.v. día 1, Etopósido 100 mg/m²v.o. días 2-3, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m²v.o.días 1-5.

R-ESHAP. Rituximab: 375 mg/m²i.v. día 1, Etopósido: 40 mg/m²i.v. días 1-4, Cisplatino: 25 mg/m²i.v. días 1-4 en infusión de 24 horas, Metilprednisolona: 250 mg/m²i.v. días 1-4, Citarabina: 2 g/m² día 5.

* Realizar en los pacientes en los que se haya realizado tratamiento con intención curativa.

R-GDP: Rituximab 375 mg/m² i.v. día 1; gemcitabina 1.000 mg/ m² i.v. días 1 y 8; dexametasona 40 mg I.V. días 1 a 4; cisplatino 75 mg/ m² i.v. día 1 cada 21 días.

R-GEMOX: Rituximab 375mg/m² i.v. d1, Gemcitabina 1000 mg/m² i.v. d2, Oxaliplatino 100 mg/m² i.v. d2, Dexametasona 20 mg VO d1-3, cada 2 semanas, 6-8 ciclos.

Pixantrona: 50 mg/m² los días 1,8,15 de cada ciclo de 28 días, hasta un máximo de 6 ciclos.

Polatuzumab-R-Bendamustina: Rituximab 375 mg/m² i.v. día 1, Bendamustina 90 mg/m² i.v. días 2 y 3 de ciclo 1, días 1 y 2 en los siguientes ciclos, Polatuzumab Vedotin 1,8 mg/Kg i.v. día 2 de ciclo 1, día 1 en los siguientes ciclos. Ciclos de 21 días hasta un total de 6.

R-EPOCH: rituximab 375 mg/m² día día 1; doxorubicina 10 mg/m² /día, etoposido 50 mg/m² /día y vincristina 0.4 mg/día en infusión continua 1, 2, 3, 4 (96-horas total); ciclofosfamida 750mg/m² en infusión de dos horas día 5 y prednisona 60 mg/m² cada doce horas días 1- 5. G-CSF desde el día 6. Ciclos cada 21 días hasta 6 ciclos.

R-DA-EPOCH: Para el ajuste de dosis se realizará analítica dos veces por semana con tres días de diferencia. Las subidas de dosis por encima del nivel 1 afectan a etopósido, doxorubicina y ciclofosfamida. Las bajadas por debajo de nivel 1 sólo a la ciclofosfamida. Se basarán en el nadir del ciclo previo:

- Si RAN ≥ 500 en todas las determinaciones → ↑ un nivel
- Si RAN < 500 en 1 ó 2 determinaciones → mantener nivel
- Si RAN < 500 en 3 ó más determinaciones → ↓ un nivel
- Si plaquetas < 25.000 en alguna determinación → ↓ un nivel

FÁRMACOS	DOSIS DE FÁRMACO POR NIVEL							
	-2	-1	1	2	3	4	5	6
Doxorubicina (mg/m ² /día)	10	10	10	12	14.4	17.3	20.7	24.8
Etopósido (mg/m ² /día)	50	50	50	60	72	86.4	103,7	124.4
Ciclofosfamida (mg/m ² /día)	480	600	750	900	1080	1296	1555	1866



3

LINFOMA FOLICULAR

VALORACIÓN INICIAL

Peticiones generales (ver capítulo 1).

El PET-TC es especialmente importante en estadios localizados candidatos a tratamiento radioterápico.

VALORACIÓN PRONÓSTICA

FLIPI

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

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

GRUPO DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Bajo	0-1
Intermedio	2
Alto:	3, 4 o 5

FLIPI-2

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

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

GRUPO DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Bajo	0-1
Intermedio	2
Alto:	3, 4 o 5

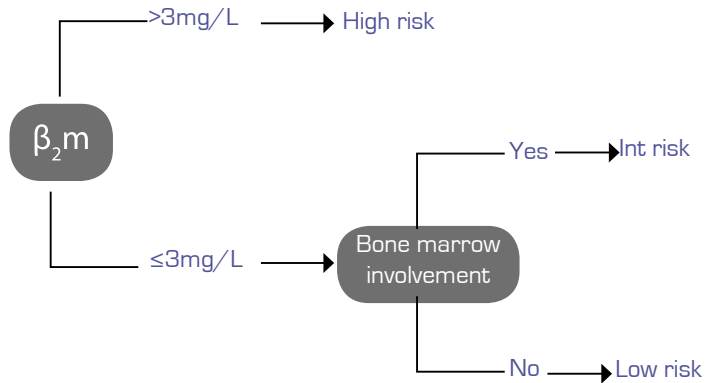
m7-FLIPI

El grupo cooperativo alemán German Lymphoma Study Group (GL-SG), teniendo en cuenta el estado general del paciente, el FLIPÍ (alto riesgo o no) y el estado mutacional de 7 genes implicados en el LF (5 modificadores epigenéticos: EP300, CREBBP, CARD11, MEF28 y EZH2, un miembro del complejo de remodelación nucleosómico: ARIDIA, y un factor de transcripción: FOXO1), ha desarrollado un modelo pronóstico de riesgo clínico-genético conocido como m7-FLIPI (disponible en <http://www.glsdg.de/m7-flipi/>).

Es necesario determinar su aplicabilidad real en la práctica clínica diaria.

PRIMA-PI

Recientemente, en el año 2018, tomando datos del Ensayo Clínico PRIMA, con una cohorte de pacientes ya tratados con inmunoterapia con o sin mantenimiento posterior con Rituximab,, se ha publicado un índice pronóstico simplificado denominado PRIMA-Prognostic Index, definiendo 3 categorías de riesgo pronóstico: Alto Riesgo (β_2 -microglobulina $>$ 3 mg/l), Bajo Riesgo (β_2 -microglobulina \leq 3 mg/l sin afectación de la Médula Ósea) y Riesgo Intermedio (β_2 -microglobulina \leq 3 mg/l y afectación de la Médula Ósea), con unas PFS a los 5 años de 69%, 55% y 37% en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente. Como dato adicional, la supervivencia libre en eventos a los 24 meses (EFS24) se constituye como un fuerte parámetro pronóstico post-tratamiento y el PRIMA-PI se correlaciona fuertemente con el mismo.



Barchy E. y cols. *Blood*. 2018, 132 (1): 49-58

CRITERIOS GELF DE “BAJA MASA TUMORAL”

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

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

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

CRITERIOS BNLI

El British National Lymphoma Investigation (BNLI) considera que los pacientes con LF y alguno de los siguientes datos clínicos:

- Presencia de síntomas B o prurito.
- Enfermedad rápidamente progresiva en los últimos 3 meses.
- Afectación de órgano con compromiso vital.
- Afectación de la Médula Ósea que produzca citopenias.
- Enfermedad ósea localizada.
- Infiltración renal.
- Afectación hepática macroscópica.

Deben de ser considerados como candidatos a tratamiento por “Alta Masa Tumoral”.

TRATAMIENTO

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

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

- La Radioterapia loco-regional (en campo afecto o extendido), a la dosis total entre 24 y 36 Gys, continúa siendo el tratamiento estándar.
- La actitud de Esperar y Ver (Watchful Waiting) o la monoterapia con Rituximab deberá de ser valorada en casos muy seleccionados en donde el tratamiento Radioterápico puede tener una importante toxicidad secundaria (por ejemplo, el síndrome seco post-irradiación cervical).
- El tratamiento secuencial (Radioterapia + Quimioterapia) aunque parece que mejora la Supervivencia Libre de Enfermedad,

no ha demostrado beneficio en la Supervivencia Global de este grupo de pacientes.

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

- Dado que en la actualidad, el LF continua considerándose una enfermedad incurable con las aproximaciones terapéuticas actuales, la opción de Esperar y Ver (Watchful Waiting) (vigilancia clínico-biológica activa) hasta progresión del LF constituye una opción válida para este grupo de pacientes.
- De todos modos, en esta situación clínica, es necesario tener en consideración la opinión/preferencia del paciente. A ese respecto, hay que establecer qué estrategia terapéutica es la más óptima en cada situación en concreto y cómo podemos aumentar los tiempos “entre tratamientos”, dado que por parte de los pacientes siempre va a existir preferencias individuales derivadas de sus expectativas vitales y del temor a los efectos secundarios y toxicidades derivadas de las terapias a emplear.

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

- El Rituximab asociado al esquema quimioterápico CHOP (R-CHOP) ha demostrado un aumento de las tasas de Supervivencia Libre de Enfermedad, Supervivencia Global y Duración de la Respuesta frente al esquema CHOP aisladamente y constituye el tratamiento estándar en la actualidad en este subgrupo de pacientes. Aunque el número de ciclos a administrar y la periodicidad de los mismos no está claramente definida, suelen ser de 6 con una periodicidad cada 21 días.
- El esquema Rituximab + Bendamustina (RB) constituye una alternativa coste-efectiva y atractiva en la práctica clínica diaria; de este esquema, con una periodicidad cada 28 días, habitualmente se administran 6 ciclos.

- Por otra parte, los datos publicados del Ensayo Clínico RELEVANCE muestran que la combinación Rituximab y Lenalidomida (esquema R2) obtiene unos resultados terapéuticos similares en estos pacientes frente a los esquemas con R-quimioterapia, aunque con un perfil de toxicidades diferentes. Esta opción chemo-free podrá ser una alternativa de futuro atractiva.
- En pacientes con cardiopatía deberá de evitarse la utilización de los fármacos antraciclínicos, por lo que la opción terapéutica de elección es el esquema RB en pacientes menores de 75 años y el esquema R-CVP en pacientes mayores de 75 años.

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

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

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

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

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

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

TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN EN PRIMERA LÍNEA

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

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

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

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

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

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

En los últimos años, diversos grupos de forma independiente, han validado los datos del German Low Grade Lymphoma Study Group en el que evaluaban el impacto pronóstico del POD24 (definido co-

mo progresión de la enfermedad dentro de los 24 meses del inicio del tratamiento inmuoquimioterápico de primera línea) como un factor pronóstico independiente adverso. El análisis multivariante de 5453 pacientes incluidos en 13 ensayos clínicos en primera línea señaló que el sexo masculino, un deterioro del estado general, el FLIPI de alto riesgo y la elevación de la β_2 -microglobulina estaban asociados a un riesgo aumentado de progresión o fallecimiento antes de los 24 meses, pero POD24 surgió como el más fuerte e independiente factor pronóstico adverso de supervivencia acortada.

Pacientes en Recaída Asintomática:

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

Pacientes en Recaída Sintomática:

Los esquemas terapéuticos a emplear en esta situación, son:

- Rituximab + Bendamustina (RB).
- Obinutuzumab + Bendamustina (en pacientes refractarios a Rituximab).
- R-CHOP21 (especialmente si se ha utilizado el esquema RB en 1ª línea).
- Rituximab + Etopósido + Prednisolona + ARA-C + Cis-Platino (R-ESHAP (solo para pacientes en los que la respuesta alcanzada se va a consolidar posteriormente con TASPE)).
- R-CVP.
- Los datos del Ensayo Clínico AUGMENT indican que la opción chemo-free del esquema R2 (Lenalidomida + Rituximab) constituyen una alternativa atrayente para estos pacientes con un perfil de toxicidad manejable.

Además, hay que destacar dos consideraciones importantes en esta situación clínica: En los pacientes de Alto Riesgo candidatos a TASPE como terapia de consolidación se deberá evitar los esquemas terapéuticos que contengan Fludarabina. Y, por otra parte, si la Recaída

se produce antes de los 6 meses de la última dosis de Rituximab, los pacientes se deben de considerar como “refractarios a Rituximab” y por tanto, no necesariamente debe de volver a administrarse Rituximab dentro del esquema quimioterápico de rescate que se seleccione.

Pacientes no candidatos a tratamiento con “intención curativa” o con criterios de fragilidad en Recaída Sintomática:

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

Papel del TASPE en segunda línea:

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

Papel del tratamiento post-inducción en segunda línea:

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

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

TERCERA Y ULTERIORES LINEAS DE TRATAMIENTO

Como posibles opciones en 3ª línea, destaca el Idelalisib como agente único a la dosis de 150 mg. v.o./12 horas.

Otras opciones podrían ser T.M.O. Alogénico, la Radioinmunoterapia (Ibritumomab Tiuxetan) o esquemas que contengan Fludarabina (como el R-FC o el R-FCMD).

Otros fármacos en estudio son el Venetoclax, el Nivolumab y el Polatuzumab-vedotin.

El impacto de las CART-cell en esta situación parece altamente prometedor.

SEGUIMIENTO

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

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

LINFOMA FOLICULAR *IN SITU*

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

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

- **R-CHOP:** Rituximab: 375 mg/m² i.v. (ó 1400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo) día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m² i.v. día 1, Adriamicina: 50 mg/m² i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m² v.o. días 1-5.
- **R-CVP:** Rituximab: 375 mg/m² i.v. día 1 (ó 1400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo), Ciclofosfamida: 750 mg/m² i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m² v.o. días 1-5.
- **RB:** Rituximab: 375 mg/m² i.v. día 1 (ó 1400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo), Bendamustina: 90 mg/m² i.v. días 1-2.
- Rituximab en monoterapia: 375 mg/m² i.v. (ó 1400 mg. v.s.c. a partir de la 2ª dosis) días 1, 8, 15 y 22.
- **R2:** Rituximab: 375 mg/m² i.v. días 1, 8, 15 y 22, Lenalidomida: 15 mg. v.o./día (ciclo 1; 20 mg. v.o./día ciclos 2-12) días 1 a 21 (cada 28 días).
- **Bendamustina en monoterapia:** Bendamustina: 120 mg/m² i.v. días 1-2.
- **Obinutuzumab + Bendamustina:** Obinutizumab 1000 mg. i.v. días 1, 8 y 15 (el 1º ciclo) y 1000 mg. i.v. día 1 (resto de ciclos), Bendamustina: 90 mg/m² i.v. días 1-2.
- **R-ESHAP:** Rituximab: 375 mg/m² i.v. día 1 (ó 1400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo), Etopósido: 40 mg/m²/día i.v. días 1-4, 6-Metilprednisolona: 250 mg/día i.v. días 1-4, Cis-Platino: 25 mg/m²/día i.v. en perfusión continua días 1-4 y ARA-C: 2000 mg/m² i.v. día 5.



4

LINFOMA DEL MANTO

VALORACIÓN INICIAL

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

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

VALORACIÓN PRONÓSTICA

Factores pronósticos que deberían estar disponibles en todos los pacientes:

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

Pacientes candidatos a trasplante:

- Puede plantearse la determinación de TP53 por su relevancia pronóstica, sobre todo mutaciones por biología molecular,

también deleciones o sobreexpresión >50% por inmunohistoquímica.

MIPI				
Puntos	Edad (años)	ECOG	LDH	Leucocitos x10 ⁹ /L
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6,7
1	50-59	-	0,67-0,99	6,7-9,9
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10,0-14,9
3	> 70	-	≥ 1,50	≥ 15,0

GRUPO DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Riesgo Bajo	0-3
Riesgo intermedio	4-5
Riesgo alto	6-12
LDH (sobre el límite superior de la normalidad)	

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

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

Nota:

3. Disponible calculador de MIPI y MIPI-c en:

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

TRATAMIENTO

Indicaciones de tratamiento

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

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

- Diagnóstico histológico de linfoma de células del manto, formas clásicas, variante de célula pequeña y variante de zona-marginal. No se aceptan las variantes histológicas agresivas: blásticas y pleomórficas (blastoides).
- Paciente asintomático.
- Presentación no ganglionar con implicación de la médula ósea o sangre periférica principalmente.
- Otras presentaciones clínicas asintomáticas son aceptables en caso de carga tumoral baja, lo que incluye linfoma ganglionar con tamaño de los ganglios linfáticos $\leq 2,5$ cm en el diámetro máximo y con un bajo índice de proliferación (Ki-67 $\leq 30\%$).
- Ausencia de citopenias en relación con el linfoma (neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 100 g/L y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$).
- Enfermedad estable sin criterios de progresión clínica durante un mínimo de 3 meses.

ESTADIOS LOCALIZADOS

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

ESTADIOS AVANZADOS

Pacientes candidatos a tratamientos intensificados (<70 años)

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

Pacientes no candidatos a tratamientos intensificados (>70 años)

- **Tratamiento de inducción:**
 - VR-CAP x 6 ciclos si no se va a optar por rituximab de mantenimiento.
 - R-CHOP x 6 ciclos si se va a optar por rituximab de mantenimiento.
 - Como alternativa no aprobada para esta indicación (uso compasivo), se utilizará R-Bendamustina x 6 ciclos.
- **Tratamiento de mantenimiento:**
 - En base a los resultados de un estudio fase 3, es recomendable el empleo de rituximab de mantenimiento (375 mg/m² cada 2 meses hasta progresión) en los pacientes que han recibido R-CHOP como inducción, aunque aún no está aprobada esta indicación (uso compasivo).
 - El tratamiento de mantenimiento con rituximab en los pacientes que han recibido R-Bendamustina como inducción no parece aportar beneficio (Rummel et al, ASCO 2016, abstract 7503) y no se conoce en el momento actual si aporta beneficio tras VR-CAP.

TRATAMIENTO DE RESCATE

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

Clara recomendación de incluir a los pacientes en ensayos clínicos. Fuera de ensayo, valorar el tratamiento recibido previamente, duración de la respuesta, edad, comorbilidades, perfil de toxicidad de cada fármaco, etc. Estas son las opciones que parecen más recomendables (basadas en estudios prospectivos):

- **Ibrutinib.** Aprobado por la EMA y FDA. Es el fármaco que en monoterapia ofrece el mejor perfil de eficacia y toxicidad. Se han descrito mejores resultados en 2ª línea que en líneas pos-

teriores. Además, ha demostrado ser superior a temsirolimus en un estudio fase 3. Por estas razones, parece el fármaco más recomendable en 2ª línea salvo que existan contraindicaciones para su uso. La combinación con rituximab parece mejorar la tasa de respuestas en un estudio fase 2, por lo que puede ser una buena opción en pacientes candidatos a trasplante alogé- nico.

- **Lenalidomida** está aprobada por la EMA (tras al menos 1 línea) y FDA (tras 2 líneas). Eficacia moderada en monoterapia, aunque las respuestas son duraderas. La combinación con rituximab parece mejorar claramente la eficacia en un estudio fase 2.
- **Bendamustina + rituximab** (uso compasivo). Elevadas tasas de respuesta. Ha mostrado superioridad sobre R-Fludarabina en un estudio randomizado.
- **Esquema que contenga altas dosis de Ara-C**, si no lo han recibido previamente o la respuesta anterior fue duradera, como la combinación de rituximab, bendamustina y Ara-C (R-BAC, uso compasivo), que ha mostrado elevada eficacia en un pequeño estudio fase 2 (N=20). Por su elevada toxicidad hematológica, el grupo italiano ha disminuido la dosis de Ara-C de 800 a 500 mg/m² (R-BAC500) en pacientes >65 años en un estudio posterior en 1ª línea.
- **Combinaciones de gemcitabina**, sobre todo R-GEMOX (uso compasivo). Buena tolerancia y elevadas tasas de respuesta en los análisis preliminares del ensayo GEL-TAMO/R-GemOx-08-04/v2 (López et al, SEHH 2013).
- **Temsirolimus** está aprobado por la EMA. Eficacia moderada en monoterapia con toxicidad significativa. Mayor eficacia si se combina con rituximab, según los resultados de un estudio fase 2.
- **Bortezomib** (uso compasivo), aprobado por FDA. Eficacia moderada en monoterapia. Toxicidad elevada cuando se combina con rituximab en varios estudios fase 2. Buenos resultados de

la combinación CHOP-Bortezomib en un pequeño estudio fase 2 (N=23), podría ser una opción para pacientes que no hayan recibido CHOP en 1ª línea.

- **Venetoclax** (uso compasivo). Elevada eficacia en un estudio fase 1 (n=28).

En los ensayos prospectivos con nuevos fármacos (Ibrutinib, lenalidomida, bortezomib y temsirolimus) la mediana de SG oscila entre 1-3 años, por lo que debería proponerse la realización de un trasplante de consolidación a los pacientes <70 años con linfoma del manto refractario o en recaída, sobre todo en pacientes de alto riesgo. Se consideran factores predictores de peor supervivencia con ibrutinib los siguientes: MIPI de alto riesgo, enfermedad bulky, histología blastoide o índice Ki67 >30%.

- Con trasplante alogénico con acondicionamiento no mieloablativo se han obtenido resultados prometedores en series retrospectivas (30-40% de largos supervivientes), siendo el único tratamiento potencialmente curativo para esta enfermedad. Debe considerarse en pacientes <70 años con donante compatible y enfermedad quimiosensible, especialmente si han tenido remisiones de corta duración con los tratamientos anteriores y en pacientes de alto riesgo, como los mencionados en el párrafo anterior o los que tienen alteraciones de P53.
- El trasplante autólogo ofrece peores resultados que en primera línea y no parece muy recomendable. Se puede ofrecer a pacientes no trasplantados previamente con remisión previa duradera y que alcanzan RC con el tratamiento de rescate. También a pacientes que alcanzan una 1ª RC tras 2 líneas de tratamiento.

SEGUIMIENTO

La evaluación de la respuesta se realizará según los criterios de Lugano (Cheson, 2014) (ver capítulo 1), 4-6 semanas tras la quimioterapia de inducción (salvo sospecha de progresión precoz) y 3 meses

tras el TAPH, con repetición de las pruebas que fueron patológicas al diagnóstico. Se debe realizar PET/TC en los pacientes candidatos a trasplante.

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

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS RECOMENDADOS

INDUCCIÓN

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

MANTENIMIENTO

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

RESCATE

- **Ibrutinib:** 560 mg diarios VO hasta progresión.
- **R-Ibrutinib** (uso compasivo): Ibrutinib 560 mg diarios VO hasta progresión. Rituximab 375 mg/m² IV, semanal x 4 semanas durante el ciclo 1, luego el día 1 de los ciclos 3-8, posteriormente una vez cada 2 ciclos hasta los dos años.
- **R-Bendamustina** (uso compasivo): Ya descrito.
- **R-BAC** (uso compasivo): Rituximab 375 mg/m² IV d1, Bendamustina 70 mg/m² IV d2-3, Citarabina 800 mg/m² (500 mg/m² en pacientes >65 años) IV d2-4, cada 28 días, entre 4-6 ciclos.
- **R-GEMOX** (uso compasivo): Rituximab 375 mg/m² IV d1, Gemcitabina 1000 mg/m² IV d2, Oxaliplatino 100 mg/m² IV d2, Dexametasona 20 mg VO d1-3, cada 2 semanas, 6-8 ciclos.
- **Lenalidomida:** 25 mg VO d1-21, cada 28 días, ciclos hasta progresión de la enfermedad.
- **R-Lenalidomida** (uso compasivo): Rituximab 375 mg/m² IV d1, 8, 15 y 22 solo de ciclo 1, Lenalidomida 20 mg VO d1-21, cada 28 días, ciclos hasta progresión de la enfermedad.
- **Temsirolimus:** 175 mg IV semanal 3 semanas, después 75 mg IV semanal, hasta progresión.
- **R-Temsirolimus** (uso compasivo): Ciclo 1: Temsirolimus 25 mg IV semanal, Rituximab 375 mg/m² IV semanal (4 dosis). Ciclos 2-12: Temsirolimus 25 mg IV semanal, Rituximab 375 mg/m² IV día 1 de los ciclos impares (ciclos 3, 5, 7, 9 y 11). Ciclos cada 28 días. Máximo de 12 ciclos o 2 ciclos tras RC.
- **Bortezomib** (uso compasivo): 1.3 mg/m² SC días 1, 4, 8, y 11 de cada ciclo de 21 días, hasta un máximo de 17 ciclos, o 4 ciclos tras RC.
- **CHOP-Bortezomib** (uso compasivo): CHOP a dosis estándar y Bortezomib a dosis de 1.6 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días, 6-8 ciclos totales.
- **Venetoclax:** 800 mg diarios VO hasta progresión (ascenso de dosis semanal, por ejemplo, 50-100-200-400-800).



5

LINFOMAS EXTRANODALES DE LA ZONA MARGINAL (MALT)

GASTROINTESTINALES

VALORACIÓN INICIAL

- Peticiones generales (ver capítulo 1).
- Gastroscopia y si es posible Ecoendoscopia con biopsias múltiples (8-12 tomas) y visión en fresco de *Helicobacter pylori* (Hp). Si la histología no confirma Hp realizar test no invasivos: test del aliento, serología, detección en heces.
- Determinar t(11;18) (q21; q21), gen BIRC3-MALT1, por FISH en muestra histológica en caso de resistencia a antibióticos.
- En caso de VHC positivo determinar genotipo del mismo y determinar crioglobulinas.
- Examen ORL.
- MALT Intestinal (delgado): *Campilobacter jejuni* en la biopsia del tumor (PCR, inmunohistoquímica o FISH), proteinograma / detección de cadenas pesadas.

ESTADIFICACIÓN

Clasificación de Lugano y/o Ann-Arbor modificado o la más moderna de Paris que podría predecir la respuesta a la erradicación de *H pylori*.

	Lugano	Paris	Extension Tumoral
Estadio I	Confinado al tracto gastrointestinal. Puede ser lesión única o múltiple no contigua	T1m N0 M0 T1sm N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0	Mucosa Submucosa Muscularis propria Serosa
Estadio II	Se extiende al abdomen		
II1	ganglios locales	T1-3 N1 M0	Ganglios perigástricos
II2	ganglios distales	T1-3 N2 M0	Ganglios distales
Estadio IIE	Penetra en la serosa e implica órganos adyacentes o tejidos	T4 N0 – 2 M0	Invasión de estructuras adyacentes con o sin afectación de ganglios
Estadio IV	Diseminación extranodal o implicación supra-infradiafragmática	T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1 T1-4 N0-3 M2	Ganglios extrabdominales distantes. Implicación GI o no GI

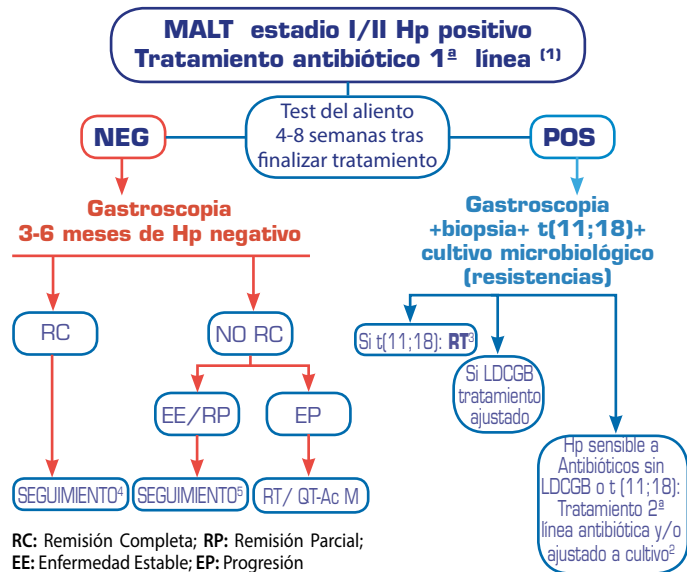
T describe la infiltración de la pared gástrica. N describe la afectación de ganglios regionales. M describe diseminación a distancia. GI gastrointestinal

ÍNDICES PRONÓSTICOS

Los índices comúnmente utilizados (IPI, FLIPI) no son específicos y no reflejan el pronóstico en estos pacientes como en aquéllos para los que habían sido validados. El MALT-IPI, incluye tres factores (edad ≥ 70 , LDH elevada y Ann Arbor III-IV) y permite separar tres grupos pronósticos con supervivencias diferentes.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE MALT GÁSTRICOS

ESTADIOS INICIALES (I/II)



(1) Claritromicina 500 mg /12 horas + Amoxicilina 1 gr/12 horas + Metronidazol 500 /12 horas + Inhibidor de la bomba de protones (IBP) 20 mg /12 horas (14 días). En alérgicos a penicilina usar IBP/12 h + Bismuto 120 mg/6 h o 240 mg/12 h + Doxiciclina 100 mg/12 h + Metronidazol 500 mg/8 h 10 o 14 días o la nueva formulación con todos los antibióticos incluidos en una cápsula (Pylera®). (2) IBP / 12 horas + Amoxicilina 1g/12 h + Levofloxacino 500 mg/24 h + Bismuto 240 mg/12 h 14 días . *Terapia triple /cuadruple intercambiando antibióticos dependiendo de los usados previamente y según resistencia de la zona (Gisbert J. P. Gastroenterología y Hepatología (2016), 39(10), 697-721). (3) Radioterapia (25-30 Gy): a) Si Hp negativo de inicio en estadios iniciales (inusual), b) en pacientes refractarios a 2 líneas de tra-

tamiento antibiótico c) en casos de t(11;18). Si está contraindicada la RT algunas guías aconsejan utilizar Ac monoclonales con buenos resultados (Rituximab) asociados o no a quimioterapia.

(4) Realizar Fibrogastroscoopia cada 6 meses x 2 años y después seguimiento clínico cada 6 meses -1 año durante 5 años. Algunos autores recomiendan seguimiento gastroscópico más intensivo (Zucca E, Bertoni F. *Blood*. 2016;127(17):2082-2092; NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2019). (5) La Respuesta histológica puede retrasarse hasta los 24 meses tras la erradicación de Hp por lo que es aconsejable esperar ese tiempo para considerar refractariedad e iniciar tratamiento sistémico (RT o QT +/- Ac M) gastroscopia cada 3-6 meses.. La RT se impone como tratamiento por excelentes resultados.

ESTADIO AVANZADO (IV)

- El tratamiento es la erradicación de Hp sea este positivo o incluso en los casos en que este no se detecte se debe administrar tratamiento erradicador inicialmente.
- Sólo se iniciará tratamiento en caso de clínica presente (sangrado, progresión, afectación función de órganos, etc...) y ante la falta de consenso y de estudios se puede iniciar tratamiento con agentes únicos como rituximab o Inmunoquimioterápico similar al utilizado en L.marginales nodales o foliculares (clorambucil, bendamustina..).
- En el caso de pacientes asintomáticos el seguimiento se debe hacer con gastroscopia cada 6 meses los dos primeros años y después cada 1-2 años.
- La cirugía sólo esta indicada en casos de las infrecuentes complicaciones (perforaciones, sangrados...).
- Seguimiento no consensuado, semejante a Linfomas foliculares.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE MALT GI NO GÁSTRICOS (INTESTINO DELGADO, COLON)

- En estadios iniciales si es posible la mejor opción es radioterapia (RT). Rituximab es una alternativa a la RT.
- El tratamiento antibióticos contra C. jejuni o H pylori puede ser utilizado pero es necesario tiempo prolongado de administración (Ampicilina 500 mg-1 gr /6 horas o metronidazol - 500 mg/12 horas- o según cultivos) y los resultados son muy variables.
- En los estadios avanzados no hay tratamiento de consenso, se aconseja pauta semejante a los MALT gástricos y/o nodales marginales (Ac-monoclonal monoterapia o asociado a clorambucil, análogos de las purinas, bendamustina), pero el tratamiento de soporte nutricional es básico.
- No hay consenso en como hacer el seguimiento. Semejante a los gástricos.

- En los raros casos de infección concomitante con VHC parece que el tratamiento antiviral induce la remisión del linfoma en una gran mayoría de casos. Esto también afecta a los MALT gástricos. Una posibilidad inicial en estos casos es hacer el tratamiento para VHC como primera línea.
- En el caso de recaída (más frecuente que en el caso de los gástricos) es frecuente constatar la transformación a LNH con histologías más agresivas y en cualquier caso se debe administrar RT y/o Inmuno quimioterapia más tratamiento antibiótico y soporte nutricional.

NO GASTROINTESTINALES

(Afectación cutánea en capítulo de Linfomas Cutáneos)

VALORACIÓN INICIAL

- Peticiones generales (ver capítulo 1).
- Determinación de Chlamydia psittaci (Cp) en caso de MALT de anejos oculares sobre la muestra histológica si es posible o en células mononucleares de sangre periférica (PCR) + examen oftálmico + Resonancia magnética nuclear.
- Pruebas de función pulmonar y broncoscopia en caso de afectación pulmonar o función tiroidea en caso de afectación del mismo con ecografía tiroidea.
- En el caso de la piel determinar Borrelia burgdorferi en la biopsia cutánea.
- Ac anti SSA y SSB en los casos de afectación salivar (descartar Sd. Sjögren) y examen ORL.
- Fibrogastroscoopia.

ESTADIFICACION

Clasificación de Ann Arbor.

TRATAMIENTO

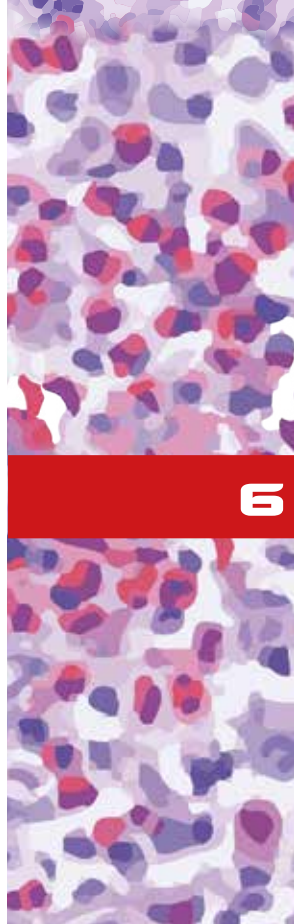
ESTADIOS LOCALIZADOS I-II

(único lugar extralinfático afecto o un ganglio o tejido afectado contiguo al órgano extralinfático):

- RT loco regional (24 Gy fraccionado, aunque se describen casos de hasta 50 Gy; la tendencia es administrar dosis menores sobre todo en ancianos). En caso de MALT ocular vigilar las cataratas y efectos locales adversos de RT.
- La cirugía se reserva en casos de lesión muy localizada y que se pueda realizar escisión completa (en caso de afectación pulmonar lóbulos o lóbulo medio y en afectación cutánea en lesiones solitarias en zonas no radiables).
- Antibióticos como la doxiciclina en el caso de afectación ocular con o sin confirmación de Chlamydia psittaci son una opción en pacientes muy ancianos con resultados variables, así como la adición de cefalosporinas al tratamiento en caso de MALT cutáneos con Borrelia burgdorferi.

ESTADIOS AVANZADOS (III-IV)

- La utilización de antraciclinas esta más en relación con la mejora de la respuesta que con el aumento de la supervivencia, dado que son indolentes.
- La utilización de Rituximab como agente único no está aclarada, pero parece ser eficaz, así como también es eficaz la inmuno-quimioterapia estándar utilizada similar a la de los linfomas nodales marginales y foliculares.



6

LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- No es imprescindible para el diagnóstico la esplenectomía para el estudio del bazo. Puede realizarse en determinados casos integrando el estudio de la morfología y citometría en SP y la histología e inmunohistoquímica en MO.
- Biopsia y aspirado de médula ósea con citogenética y FISH: característica delección 7q.
- Puede ser útil la determinación de MYD88 para diagnóstico diferencial con macroglobulinemia de Waldenström, si tiene diferenciación plasmocitoide.
- Casos determinados: crioglobulinas.
- No es necesario PET salvo sospecha de transformación a alto grado.

ESTADIFICACIÓN

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

Índice pronóstico

Intergrupo italiano*

Factores de riesgo

- Hb < 12 g/dl.
- LDH >normal.
- Albúmina < 3,5 g/dl.

Grupos de riesgo

- Bajo riesgo: ningún factor de riesgo (83% supervivencia a los 5 años).
- Intermedio: un factor de riesgo (72% supervivencia a los 5 años).
- Alto: dos o más factores de riesgo (56% supervivencia a los 5 años).

*No validado por otros grupos.

Índice pronóstico del SMLZSG): HPLL/ABC

Índice pronóstico:

$0,02 \times \text{Hb (g/dl)} + 0,006 \times \text{plaquetas (10}^9\text{/l)} - 1 \times \text{LDH (1 si es alta; 0 si es normal)} - 1 \times \text{adenopatías extrahiliares.}$

(1 si hay; 0 si no hay).

Grupos pronósticos

- A: bajo riesgo: IP > 2,6 supervivencia a los 5 años: 94%.
- B: intermedio: IP >0,9 y < 2,6 supervivencia 5 años: 78%.
- C: alto riesgo: IP < 0,9 supervivencia 5 años: 69%.

HPLLs/ABC

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

- Hb < 9.5g/dL.
- Plaquetas < 80.000/uL.
- Aumento de LDH.
- Presencia de linfadenopatías extrahiliares.

Grupos pronósticos:

- A: Bajo riesgo: ningún factor adverso. Supervivencia a los 5 años: 95%.
- B: Intermedio riesgo: 1 o 2 factores: Supervivencia a los 5 años 87%.
- C: alto riesgo: 3 o 4 factores: Supervivencia a los 5 años: 68%.

TRATAMIENTO

Un tercio de los pacientes no precisan tratamiento al diagnóstico.

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

En el momento del diagnóstico:

- **Si el VHC es positivo:** Consultar con hepatólogo y tratamiento (en el 75% de los casos el linfoma remite paralelamente a la aclaración del ARN viral del VHC).
- **Si el VHC es negativo** o no hay respuesta al tratamiento del VHC o hay contraindicación :
 - Enfermedad asintomática: *watch and wait*.
 - Enfermedad activa o sintomática: (síntomas B, esplenomegalia bulky o sintomática, citopenias importantes, hemólisis).

Rituximab en monoterapia: 375 mg/m² semanal x 4 dosis. Reevaluación a las 6-8 semanas. Si RC no administrar más dosis; si RP administrar dos dosis adicionales de Rituximab.

Esplenectomía: solo considerar en pacientes jóvenes, *fit* para cirugía, refractarios a Rituximab.

Rituximab de mantenimiento: (uso compasivo) Aumenta las respuestas, pero no confirmado si es mejor que el retratamiento en recaída.

La guía GELTAMO recomienda en primera línea inmunoterapia en alto riesgo. (Podría ser R-bendamustina, con buenos resultados preliminares en el estudio BRISMA/IELSG36 en primera línea).

Con cualquier combinación de inmunoterapia, el número de ciclos debe adaptarse a la calidad de la respuesta; se recomienda hacer evaluación después del ciclo 3 y en caso del RC completar con sólo un ciclo hasta un total de cuatro ciclos y en caso de RP completar 6 ciclos de tratamiento.

Recaídas o progresión

- Adaptar el tratamiento al grupo de riesgo.
- Si fue esplenectomizado: rituximab en monoterapia.

- Si recibió monoterapia con rituximab y la duración de la respuesta fue superior al año, volver a administrar Rituximab 4-6 dosis.
- Considerar la esplenectomía en pacientes *fit*, si no se efectuó en 1.ª línea.
- En pacientes de alto riesgo, administrar inmunoterapia. Si se produce recaída tras inmunoterapia, valorar cambio de esquema, especialmente si la duración de la respuesta fue inferior al año.

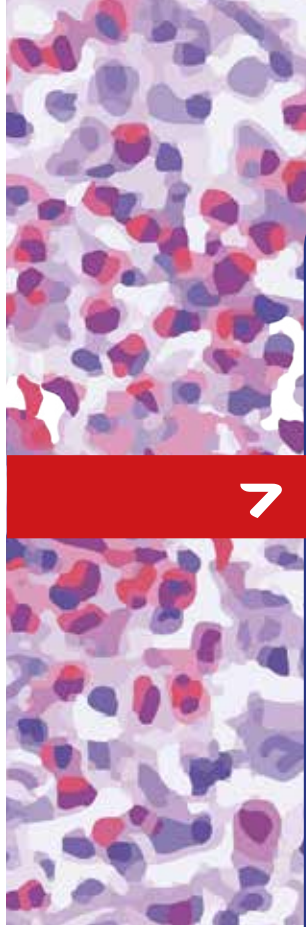
SEGUIMIENTO

Pacientes no tratados

- Si el paciente está asintomático y es de bajo riesgo: cada 6 meses.
- Si el paciente está asintomático, pero el riesgo es intermedio o alto: seguimiento cada 3 meses.

Pacientes tratados

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



**LINFOMA
BURKITT**

VALORACIÓN INICIAL

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

ESTADIFICACIÓN

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

Clasificación de Murphy:

- **Estadio I:** afectación extraganglionar aislada o de una sola cadena ganglionar, con exclusión de mediastino, abdomen o espacio epidural.
- **Estadio II:** afectación extraganglionar única asociada a afectación ganglionar regional. Afectación de dos o más cadenas ganglionares en el mismo lado del diafragma. Dos localizaciones extraganglionares con o sin afectación ganglionar regional, en el mismo lado del diafragma. Tumor gastrointestinal primario, generalmente en la región íleo-cecal, con o sin afectación ganglionar mesentérica.

- **Estadio III:** localización a ambos lados del diafragma. Todas las localizaciones intratorácicas (mediastino, pleura, timo). Todas las localizaciones abdominales extensas. Todas las localizaciones epidurales o paraespinales.
- **Estadio IV:** afectación del SNC o invasión medular inicial, sean cuales sean las otras localizaciones.

VALORACIÓN PRONÓSTICA

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

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

- Puntuación:
 - Edad 40 a 59 años o raza negra: 1 punto.
 - Edad 60 a 79 años o estadio III/IV: 2 puntos.
 - Edad igual o mayor 80 años: 4 puntos.
- Grupos de riesgo:
 - Bajo (supervivencia a 5 años: 71%): 0-1 puntos.
 - Intermedio-bajo (supervivencia a 5 años: 55%): 2 puntos.
 - Intermedio-alto (supervivencia a 5 años: 41%): 3 puntos.
 - Alto (supervivencia a 5 años: 29%): 4 o más puntos.

TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA

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

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

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

TRATAMIENTO EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

- Si es posible ensayo clínico.
- Nueva quimioterapia a altas dosis (R-EPOCH dosis ajustada – pacientes sin afectación SNC-; RICE, RIVAC, RGDP), seguida de trasplante autólogo o alogénico si la enfermedad es quimio-sensible.
- Si la enfermedad es quimiorresistente no parece beneficiarse de trasplante autólogo: tratamiento paliativo o ensayo clínico.

SEGUIMIENTO

- Tras el tratamiento: al mes de finalizar el tratamiento y se realizará:
 - Anamnesis, exploración física.
 - Estudios analíticos.
 - Repetir todas las exploraciones alteradas (PET/TC, TAC torácica, abdominal y pélvica, biopsia medular, etc.).
 - Seguimiento si RC: no hay estudios comparando seguimientos; en líneas generales, hemos de tener en cuenta:
 - La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros 12 meses después de terminar el tratamiento y son raras tras el segundo año.
 - Las recaídas habitualmente son sintomáticas y raramente son solo identificadas por estudios de imagen.
- Así:
- Cada mes: el primer año.
 - Cada tres meses el segundo año,
 - Cada 6 meses tres años más.
 - Anualmente durante 5 años.

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

LINFOMA BURKITT-LIKE con aberración 11q

- Nueva entidad provisional: morfológicamente y fenotípicamente similar a L. Burkitt clásico pero con ausencia de reordenamiento MYC.
- Diferencias con LB clásico: cariotipo más complejo, bajos niveles de expresión MYC, cierto grado de pleomorfismo citológico y frecuente presentación nodal.
- Valoración, tratamiento y seguimiento como Linfoma Burkitt.

LINFOMA B ALTO GRADO, NOS

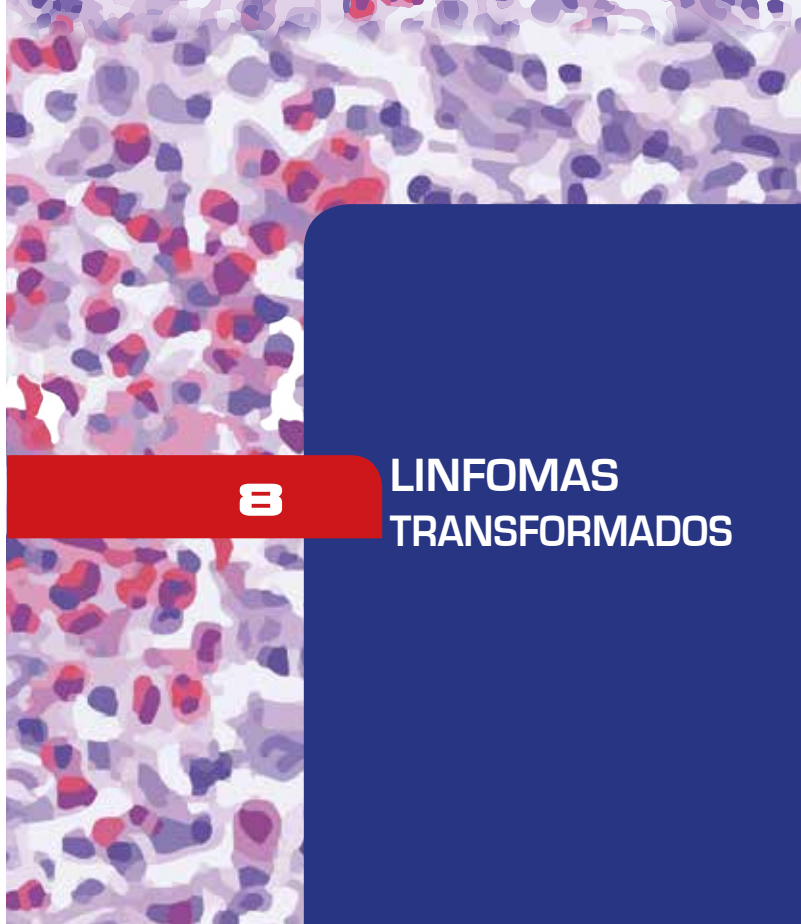
- Incluiría los Linfomas B difusos de apariencia blastoide y ausencia de translocaciones MYC, BCL-2 o BCL-6, que en clasificación OMS 2008, eran incluidos en Linfomas intermedios entre LBCGD y LB.
- Valoración, tratamiento y seguimiento: como Linfoma Burkitt.

ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS

- **R-EPOCH** dosis ajustada: rituximab 375 mg/m² /día, día 1; doxorubicina 10 mg/m² /día, etoposido 50 mg/m² /día y vincristina 0.4 mg/día en infusión continua 1, 2, 3, 4 (96-horas total); ciclofosfamida 750mg/m² en infusión de dos hora, día 5 y pred-

nisona 60 mg/m² cada doce horas (120 mg/m²/día) días 1, 2, 3, 4, 5.

- **RICE:** Tres ciclos. Rituximab 375 mg/m² día 1 y 3 de cada ciclo (día 1 solo en el ciclo 3), con ifosfamida 3,000 mg/m² y etoposido 100 mg/m² días 3, 4 y 5 y carboplatino 635 mg/m², día 3 solo.
- **RIVAC:** Rituximab 375 mg/m² día 1, ifosfamida 1.500 mg/m²/día en infusión continua los días 1,2,3,4 y 5, MESNA 1.500 mg/m²/día los días 1,2,3,4 y 5 en infusión continua, etopóxido 60 mg/m² 7día los días 1,2,3, 4 y 5, citarabina 2000 mg cada 12 horas x 4 dosis.
- **RGDP:** Rituximab 375 mg/m² i.v. día 1; gemcitabine 1.000 mg/m² i.v. días 1 y 8; dexametasona 40 mg I.V. días 1 a 4; cisplatino 25 mg/m² i.v. días 1 a 3 cada 21 días.



8

LINFOMAS TRANSFORMADOS

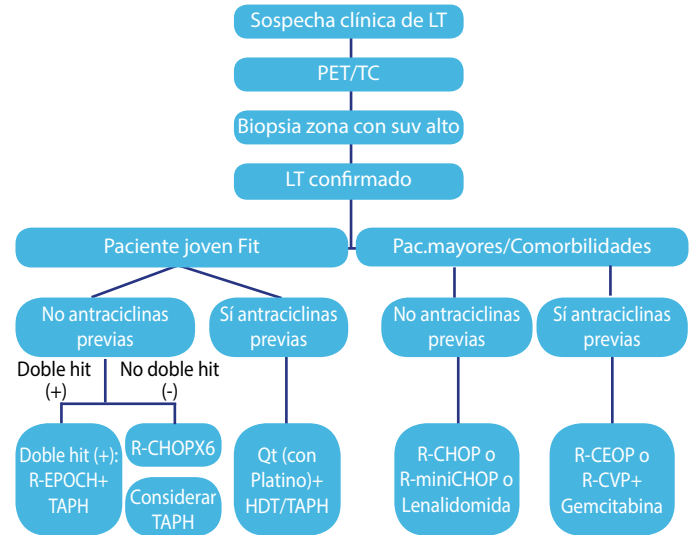
VALORACIÓN INICIAL

- Criterios de sospecha de transformación de un linfoma indolente:
 - Aumento rápido de LDH.
 - Crecimiento rápido de adenopatías.
 - Afectación extraganglionar.
 - Empeoramiento del estado general o aparición de síntomas B.
 - Hipercalcemia.
- El diagnóstico debe realizarse por histopatología siempre que sea posible por biopsia incisional o escisional mejor que por biopsia con aguja. Es aconsejable analizar la muestra del paciente al diagnóstico y a la transformación a nivel molecular (enviar muestras en fresco, congeladas o en parafina al laboratorio de biología molecular del Servicio de Hematología de Salamanca).
- **Papel de la PET/TC:** la realización de PET puede seleccionar regiones con SUV elevado y elegir el sitio a biopsiar por lo que se recomienda su realización siempre que se sospeche transformación o recaída en un linfoma folicular o en otros síndromes linfoproliferativos en los que se sospeche transformación.

PROPUESTA DE TRATAMIENTO

Paciente joven fit:

- **Pacientes que no han recibido antraciclinas:**
R-CHOP x 6 ciclos. A continuación, considerar consolidación con HDT y TAPH para los pacientes más jóvenes, aptos, sobre todo si han tenido tratamiento previo para LF (p.ej. R-Bendamustina).
No hay evidencia del uso del mantenimiento con rituximab en pacientes que responden al tratamiento.



Respecto al trasplante alogénico algunos estudios mostraron resultados inferiores a los del trasplante autólogo, probablemente debido a la mayor mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM). Sí estaría indicado en recaídas tras TAPH.

En los casos de transformación a linfoma doble o triple hit, indicado regímenes intensificados (p.ej. R-EPOCH) y trasplante de consolidación.

- **Pacientes que han tenido exposición a antraciclinas previamente:** regímenes de QT de rescate conteniendo platino y consolidación con TAPH. (R-ESHAP o similar).

Pacientes de edad avanzada y/o unfit:

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

Para los pacientes que no son candidatos para ASCT, existe evidencia de beneficio en la consolidación con RIT con 90Y - ibritumomab tiuxetan.

Lenalidomida representa un candidato interesante para el tratamiento de LT. Lenalidomida mostró una tasa de respuesta general del 57%, con una duración de respuesta media de 13 meses en pacientes con LT. (estudio NHL-003, Czuczman et al. 2011).

SÍNDROME DE RICHTER (SR)

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

La PET puede ayudar a seleccionar pacientes para realizar biopsia (un SUV >5 o 10 es sugerente de SR).

Es importante **determinar la relación clonal** entre la LLC previa y el SR mediante el reordenamiento de los genes de inmunoglobulinas, pues de ello puede depender el pronóstico y el tratamiento.

También importante estudiar la mutación TP53, FISH LLC (del(13q), del(11q), +12, del(17p)).

En el 80 de los casos el SR está relacionado con el clon original de LLC, el cual tiene peor pronóstico con supervivencia media entre 1-2 años. El SR no relacionado clonalmente tiene mejor pronóstico (supervivencia ~ 5 años), comportándose como LDCGB de novo.

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

Propuesta de tratamiento:

- En **SR sin relación clonal** se recomienda la quimioterapia utilizada para tratar los regímenes de LDCGB de novo, (R-CHOP o similares que incluyan antraciclina o platino).
- En **SR relacionado clonalmente** (comparten reordenamientos genéticos de inmunoglobulina idénticos) o en casos con **clonalidad desconocida**, se recomendaría inclusión en ensayo clínico.

Si no hubiera disponibilidad de ensayo clínico, recomendación según terapias previas y factores pronósticos:

- SR sin tratamiento previo, se recomienda la terapia estándar para LDCGB de novo, (descritas supervivencias similares a LD-CGB de novo, el papel de la consolidación con TPH en esta población no está claro por lo que se propone reservarlo en caso de falta de respuesta ó recaída).
- SR tras tratamiento previo inmunquimioterápico dirigido a LLC (FCR, BR, R-CIb,...), recomendación según estado de mutación de TP53 y cariotipo:
 - Si ausencia de mutación de TP53 y de cariotipo complejo: esquema inmunoQt similar a R-CHOP.
 - Si mutación TP53 ó cariotipo complejo valorar combinaciones como:
 - Anti-PD1 (Nivolumab y Pembrolizumab) con inhibidor BTK o inhibidor Bcl-2.
 - Inhibidor de BTK (Ibrutinib) con un inhibidor de BCL-2 (Venetoclax) + anti-CD20.
 - Inhibidor de BTK con metilprednisolona y Ac monoclonal anti-CD20.

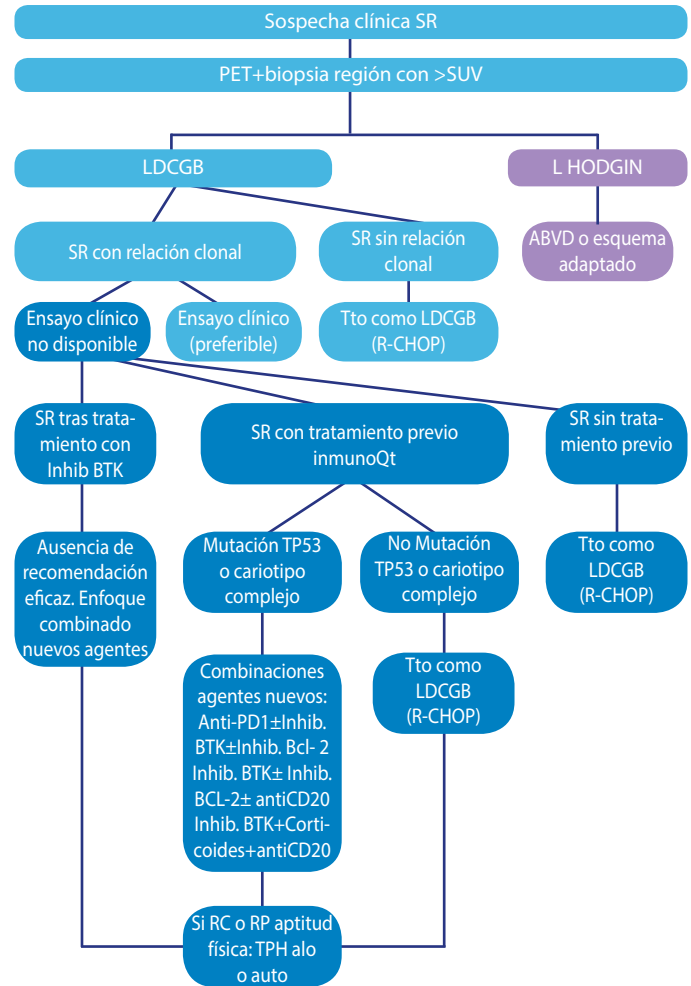
- SR tras tratamiento con inhibidor de BTK: Enfoque combinado (esquemas previos). Resultados pobres con inmunoQt estándar.
- En pacientes que logran RC ó RP se recomienda TPH si hay disponibilidad y condición física.

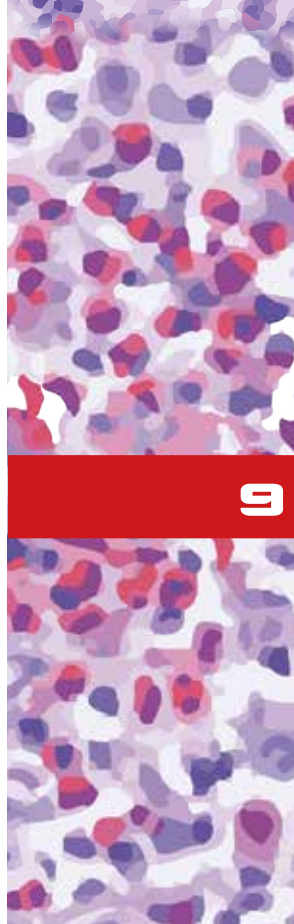
En la actualidad se están realizando ensayos prometedores con inhibidores de check-point (anti-PD1), CAR-T ó blinatumomab.

Síndrome de Richter tipo linfoma de Hodgkin (LH)

ABVD es el régimen más utilizado para el tratamiento del SR de tipo LH, la tasa de respuesta varía de 40% a 60% y la supervivencia global media es de 4 años.

En caso de SR de tipo LH recidivante pueden tratarse de manera similar a los pacientes con LH de novo recidivante (p.ej., Qt de rescate seguida de trasplante autólogo, y valorar brentuximab).





9

LINFOMA PRIMARIO DEL SNC

VALORACIÓN INICIAL

- Peticiones generales (ver el capítulo 1).
- Exploración neurológica (realizada por Neurología).
- RM cerebral (y medular si presentase síntomas que sugieran afectación).
- Biopsia estereotáctica (se recomienda retrasar el tratamiento con corticoides hasta que se haya obtenido la muestra). Además del estudio histológico con los marcadores para definir la célula de origen (CD10, BCL6 y MUM1) se realizarán estudios genéticos dando prioridad a las mutaciones MYD88, CD79B, CARD11, y ganancias de 9p24.
- Exploración oftalmológica.
- Punción lumbar con CMF si no existe contraindicación.
- Estadificación: PET-TC.

VALORACIÓN PRONÓSTICA

Emplearemos la escala del IELSG:

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

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

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

TRATAMIENTO

Pacientes candidatos a consolidación con trasplante autólogo (<70 años)

Tratamiento de inducción

Los regímenes basados en altas dosis de metotrexato (MTX) se consideran en la actualidad el tratamiento estándar. Es crucial su administración en infusión rápida de 2-4 horas a una dosis de al menos 3 gramos/m², para conseguir la máxima concentración terapéutica en LCR.

El grupo IELSG demostró en un primer estudio que la incorporación de citarabina prolongaba significativamente la SLP, y posteriormente en un segundo trabajo, que la adición de tiotepa y rituximab (esquema MATRix) permitía alcanzar una SLP de 61% y una SG de 67% a los 2 años. Estos resultados se han reproducido en “estudios de vida real”. La recomendación actual sería la utilización del esquema MATRix del IELSG puesto que el grado de evidencia corresponde al de un estudio aleatorizado.

Otras alternativas empleadas en la inducción son: R-MPV (rituximab, MTX, procarbazona y vincristina); tras 5 ciclos, efectuar RNM: si RC, proceder a TASPE; si RP o EE, administrar 2 ciclos adicionales y si lo-gran RC o RP, consolidación con TASPE. También R-MBVP (rituximab, MTX, carmustina, etopósido y Ara-C) y R-MT (Rituximab, MTX y temozolomida).

No está indicada la terapia intratecal en los pacientes que comple-tan el tratamiento de inducción.

Tratamiento de consolidación

Se recomienda la consolidación con trasplante autólogo en los pa-cientes que alcancen algún grado de respuesta con el tratamiento

de inducción. Esta estrategia incrementa las tasas de supervivencia sin provocar toxicidades significativas.

El régimen de acondicionamiento debe basarse en dosis altas de tiotepa. El utilizado por el grupo IELSG es: carmustina, 400 mg/m² día -6; y tiotepa 5 mg/kg/12 horas los días -5 y -4 (en el protocolo del grupo GELTAMO, la dosis de tiotepa es cada 24 horas). Si la respuesta al tratamiento es adecuada se recomienda no esperar a movilizar las CPSP al final de la inducción, para evitar fallos de movilización.

El régimen de acondicionamiento BEAM no debe utilizarse.

Si el paciente finalmente no es candidato a trasplante autólogo, la consolidación se puede hacer con radioterapia (36 Gy fraccionada en 20 sesiones). Sin embargo, la neurotoxicidad limita notablemente su utilización. Se podría reducir la dosis a 23,4 Gy si es prioritario minimizar la toxicidad.

Pacientes no candidatos a tratamiento intensivo

Si la función renal y cardíaca son adecuadas se recomienda utilizar también esquemas basados en altas dosis de metotrexato (MTX), combinado con rituximab y un alquilante oral:

R-MP (estudio PRIMAIN): rituximab, MTX y procarbina.

R-MT: rituximab, MTX y temozolomida.

En los pacientes >80 años o que no puedan recibir dosis altas de MTX se puede recurrir a corticosteroides o alquilantes orales como la temozolomida.

Tratamiento de pacientes en recaída o refractarios

El pronóstico tanto de las recaídas como de la enfermedad refractaria es muy pobre y no existe un tratamiento óptimo de rescate. Se debe tener en cuenta el tiempo hasta la recaída y el tratamiento empleado en primera línea. Si la duración de la respuesta a altas dosis de MTX fue superior a 2 años, se puede considerar repetir esquemas

que incluyan altas dosis de MTX. También pueden beneficiarse del trasplante si no se efectuó previamente. En caso contrario, regímenes de inmunoterapia basados en ifosfamida pueden ser una alternativa (R-IE: rituximab, ifosfamida y etopósido; R-ICE: rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido).

- Se han publicado datos alentadores con nuevas drogas, como ibrutinib, nivolumab y lenalidomida.

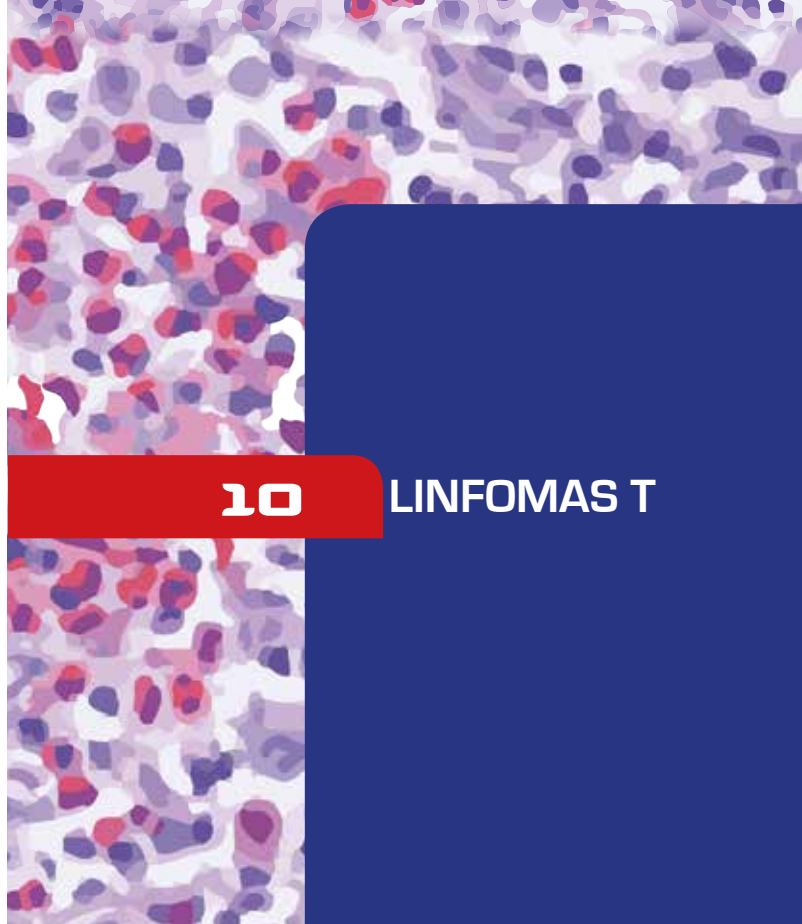
SEGUIMIENTO

Se recomienda un seguimiento con RM durante los 5 primeros años: cada 6 meses los 2 primeros años y anual los años siguientes.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

- **MATRIX:** Rituximab (375 mg/m², los días -5 y 0; la dosis del día -5 se puede trasladar el día -1); MTX (3,5 g/m², día 1, infundiendo 0,5 g/m² en 15 minutos y 3 g/m² en tres horas), citarabina (2 g/m², cada 12 horas, en infusión de una hora, días 2 y 3) y thiotepa (30 mg/m² el día 4). Se administran 4 ciclos, cada 3 semanas.
En aquellos pacientes que presenten mayor riesgo de padecer toxicidades se recomienda utilizar el mismo esquema con reducción de citarabina y/o tiotepa (25% por ejemplo); para el caso de la citarabina se conseguiría omitiendo la última dosis.
- **R-MPV:** día 1, Rituximab 500 mg/m²; día 2, MTX 3.5 mg/m² IV (en 2 horas) y Vincristina 1.4 mg/m² (capado a 2.8 mg); Procarbina 100 mg/m² días 2 a 8 en los ciclos impares. Los ciclos se administran cada 14 días.
- **R-MBVP:** 2 ciclos R-MBVP de 28 días consistentes en Rituximab 375 mg/m² días 0, 7, 14 y 21 en el primer ciclo, y días 0 y 14 en el segundo; MTX 3 g/m² día 1 y 15; VP16 100 mg/m² días 2 y 3; BCNU 100 mg/m² día 4; prednisona 60 mg/m² días 1 a 5. Posteriormente consolidación con 2 ciclos de altas dosis de citarabina (2g/m² /12 h días 1 y 2).

- **R-MT:** Rituximab 375 mg/m² 3 días antes del MTX, que se administra: 3.5 g/m² en las semanas 1, 3, 5, 7 y 9. Temozolomida (150 mg/m², 5 días) en las semanas 4 y 8. Tras completar quimioterapia de inducción, se administra radioterapia. Por último, Temozolomida (150 mg/m², 5 días) en las semanas 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46 y 50 (10 ciclos).
- **PRIMAIN:** protocolo R-MP: rituximab 375 mg/m², día -6 (sólo al inicio del tratamiento) y días 1, 15 y 29; HD-MTX 3 g/m² 4 h días 2, 16 y 30; procarbazona 60 mg/m² v.o. días 2-11. Se administran 3 ciclos cada 42 días, seguido de mantenimiento con procarbazona 100 mg, 5 días (6 ciclos, cada 4 semanas).
- **R-MBVP:** 2 ciclos R-MBVP de 28 días consistentes en rituximab 375 mg/m² días 0, 7, 14 y 21 en el primer ciclo, y días 0 y 14 en el segundo; MTX 3 g/m² día 1 y 15; VP16 100 mg/m² días 2 y 3; BCNU 100 mg/m² día 4; prednisona 60 mg/m² días 1 a 5. Posteriormente consolidación con 2 ciclos de altas dosis de citarabina (2g/m²/12 h días 1 y 2).



10

LINFOMAS T

VALORACIÓN INICIAL

(diagnóstico y estadiaje)

- El diagnóstico de los linfomas T es complejo y siempre debería hacerse una revisión por patólogos expertos. La expresión de CD 30 debe evaluarse en todos los pacientes en la actualidad.
- Es recomendable la realización de biología molecular para análisis de la clonalidad T en la biopsia ganglionar o si infiltración de médula ósea. La interpretación de los estudios de clonalidad también es compleja y es deseable que se haga en laboratorios expertos. Es una técnica difícil de interpretar fuera de la clínica.
- Biopsia ósea con CMF y biología molecular si hay sospecha de infiltración y el paciente es candidato a trasplante.
- La PET/CT es recomendable al diagnóstico y al final del tratamiento en pacientes candidatos a tratamiento con intención curativa. No debe cambiarse el tratamiento precozmente en base a la misma fuera de ensayos clínicos.
- RM en casos de afectación de partes blandas, sobre todo en pacientes con afectación de cabeza y cuello.

VALORACIÓN PRONÓSTICA

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

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

- Grupo 1: puntuación 0
- Grupo 2: puntuación 1

- Grupo 3: puntuación 2
- Grupo 4: puntuación 3-4

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

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

TRATAMIENTO

Tratamiento de Primera Línea

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

Quimioterapia

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

CHOP 21 x 6

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

Hasta ahora ningún tratamiento había demostrado una ventaja en la supervivencia cuando se comparaba con CHOP.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico ECHELON 2 en el que pacientes con LNH T CD 30 positivo fueron randomizados a recibir CHOP vs CHP más brentuximab. El objetivo del estudio era la SLP. No hubo diferencias en toxicidad hematológica ni neurología entre las dos ramas. La SLP fue significativamente mayor en la rama del brentuximab (48.2 meses vs 20.8 en la rama del

CHOP). También se ha demostrado una ventaja en la supervivencia global y en la calidad de vida.

En base a este estudio, brentuximab-CHP debería ser el tratamiento de primera línea en todos los pacientes con LNH T periférico que expresan CD30.

En la actualidad ya está aprobado por FDA y esta pendiente de próxima aprobación por la EMA.

Subtipos específicos

Linfomas T/NK

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

Recomendamos el esquema SMILE.

Linfoma T asociado a Enteropatía

Los resultados reportados por el Grupo Ingles con IVE/MTX seguido de trasplante autólogo son alentadores. Recomendamos este tratamiento

LNH T Anaplásico

El LNH Anaplásico ALK positivo es de mejor pronóstico dentro de los linfomas T, sin embargo los pacientes con IPI elevado tienen peor pronóstico. Quizás en ellos deba plantearse un trasplante autólogo de consolidación. Todos estos pacientes van a ser CD 30 positivos por lo que deberían recibir Brentuxi-CHP si son candidatos a terapia curativa.

Radioterapia

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

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

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

Trasplante Autólogo

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

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

Aunque no existen estudios randomizados, recientemente GELTAMO/FIL ha realizado un estudio comparando la eficacia de TASPE como parte de la primera línea con esquemas sin trasplante. En este estudio retrospectivo se han incluido 286 pacientes; 174 se incluyeron en el análisis final. Los resultados muestran que el trasplante autólogo se asocia a una mejor SLP y es la única variable que influye junto con el estadio en el análisis multivariante para SG.

Trasplante Alogénico

Pacientes que no hacen RC tras dos líneas de QT, en aquellos que recaen tras trasplante autólogo y en algunos pacientes como parte de la terapia de primera línea (linfoma hepatoesplénico y paniculítico gamma delta). La edad límite del trasplante alogénico puede considerarse los 70 años.

Terapia de rescate

En aquellos pacientes en los que la primera RC fue larga y que alcanzan RC tras terapia de rescate puede plantearse un trasplante autólogo si antes no se ha realizado; para el resto de pacientes se recomienda un trasplante alogénico, si se encuentra un donante adecuado. Nuestra recomendación, si no tiene donante emparentado idéntico es valorar el inicio de búsqueda o un trasplante haploidéntico,

Los esquemas de rescate empleados son: ESHAP, Gemcitabina/oxaliplatino, esquemas con MTX/LASN o esquemas con bendamustina .

Nuevos fármacos: pralatrexate, romidepsina, belinostat (aprobados sólo en EEUU) son fármacos que han mostrado eficacia en LNHT refractarios con tasas de respuesta en torno al 30%.

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

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

Respecto al Pralatrexate (estudio PROPEL), 111 pacientes recibieron en tratamiento, con una mediana de líneas previas de 3 (1 a 12). La respuesta fue del 29% (32 de 109) ,incluyendo 12 respuestas completas (11%) y 20 RP (18%), con una mediana de duración de la

respuesta de 10.1 meses y una mediana de SLP y SG de 3.5 y 14.5 meses respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes grados 3-4 fueron trombopenia (32%), mucositis (22%), neutropenia (22%),y anemia (18%).

En cuanto al belinostat en el estudio publicado (fase II) con 129 pacientes la tasa de respuesta fue del 26%, con 11 % de RC. La respuestas en el LNHT angioinmunoblástico alcanzaron el 45%.

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

SEGUIMIENTO

Si se hizo PET/CT al diagnóstico, se debe realizar PET/CT para evaluar la respuesta en lugar de TAC.

Si no se hizo PET/CT La valoración de respuesta se hará con TAC y las otras pruebas positivas realizadas al diagnóstico.

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

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

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

CHOP (standard).

CHOEP: Ciclofosfamida: 750 mg/ m² i.v. día 1, Adriamicina: 50 mg/m² i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Etopósido 100 mg/m² i.v. días 1-3, Prednisona: 60 mg/m²v.o. días 1-5.

SMILE: MTX 2 grs /m² (iv 6 horas) día 1+ leucovorin 15 mg/m² vo o iv /6h días 2,3,4. IFosfamida 1500 mg/m² días 2,3 y u + MESNA 300 mg /m² vo o iv a las 0,4 y 8 h; dexametasona 40 mg iv o vo días 2,3 y 4.; VP16 100 mg/m² iv días 2,3 y 4. LASN (Ecoli) 6000 UI/M² iv días 8,10,12,14,16,18 y 20. + G-CSF . N° de ciclos 3-6.

Tratamiento IVE/MTX. *CHOP (750 mg/m², iv día1), doxorubicin (50 mg/m², iv, día 1), vincristina (1.5 mg/m²; máximo 2 mg iv día 1), and prednisona (40 mg/m², vo, días 1-5). **IVE (día +21 y +49 y +77) ifosfamida (3000 mg/m², iv, days 1-3) (+ MESNA), epirubicin (50 mg/m², iv, day 1), y etoposido (200 mg/m², iv, days 1-3).Día +42,+70,+98: methotrexate (1500 mg/m², intravenously, day 1) + rescate con ácido fólnico.Recogida de CPSP tras IVE .

Gemcitabina +oxaliplatino (ver Linfoma BDCG).



11

OTROS
LINFOMAS

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST-TRASPLANTE (SLPT)

VALORACIÓN INICIAL

Pruebas de Imagen: PET/TC

Fundamental el estudio de la carga viral de EBV

TRATAMIENTO

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

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

Se reducirá la Inmunosupresión (IS) a lo largo de 2-4 semanas y monitorización de VEB:

- Si NO Remisión Completa (RC) y Enfermedad Localizada: Cirugía o Radioterapia (RT).
- Si NO RC y Enfermedad Avanzada: Rituximab 375 mg/m² x 4 dosis (1 dosis semanal).
- Si PET NEGATIVO: Rituximab 375 mg/m² cada 3 semanas x 4 ciclos.
- Si PET POSITIVO: R-CHOP x 4 ciclos y suspender IS (en caso de Trasplante Renal).
- Si RC en cualquiera de los anteriores supuestos, debemos continuar de forma escalonada la reducción del IS y continuar seguimiento con monitorización VEB.

Lesión más avanzada: polimórfica o monomórfica (histológicamente linfoma difuso de células grandes B CD20+):

Reducción de IS y Rituximab 375 mg/m² x 4 dosis (1 dosis semanal).

- Si RC: Rituximab 375 mg/m² cada 3 semanas x 4 ciclos e ir reduciendo la IS.
- Si NO RC: R-CHOP x 4 ciclos y suspender IS (en caso de Trasplante Renal) o Cirugía/RT si enfermedad localizada.
- Si no RC: terapia de rescate seguida o no de trasplante autólogo. Si EBV positivo y accesible inmunoterapia celular anti EBV, valorar esta opción como alternativa.

Lesión avanzada: monomórfica (histológicamente Linfoma no Hodgkin T).

- CHOP con adición de Etopósido x 4 ciclos cada 3 semanas y reducción de IS.
- Si RC: Seguimiento con reducción de IS.
- Si NO RC: Valorar alternativas terapéuticas tipo ESHAP, GEMOX seguido o no de trasplante autólogo.

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

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

Independientemente del tipo de lesión, si CD 20 +: Rituximab 375 mg/m² x 4 dosis (1 dosis semanal).

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

LINFOMA PLASMABLÁSTICO

Estrategias terapéuticas:

- DA- EPOCH con o sin asociación con Bortezomib x 6 ciclos. Valorar como tratamiento de consolidación autotrasplante en la primera remisión completa.
- La profilaxis de SNC debe seguir las mismas indicaciones del linfoma B difuso de células grandes.
- En pacientes VIH Positivo tratamiento antirretroviral.

LINFOMA INTRAVASCULAR

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

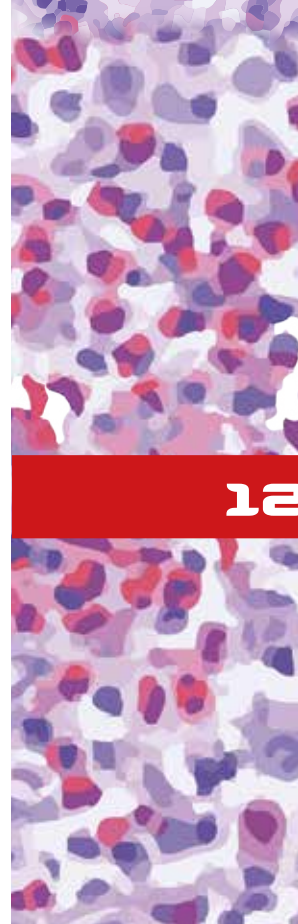
Estrategias terapéuticas:

- R-CHOP. Valorar tratamiento de intensificación con TASPE en 1ª R.C.
- Todo paciente con clínica neurológica debe recibir TIT en primera línea aunque no se logre demostrar infiltración del SNC.

LINFOMA PRIMARIO DE CAVIDADES

Estrategias terapéuticas:

- El esquema más usado es el CHOP.
- Parece que la adición de bortezomib podría ser útil en este tipo de linfomas. En los casos de que expresen CD20 utilizar Rituximab.
- En los pacientes VIH+ es importante el tratamiento antirretroviral (TARGA).



12

LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE LA ZONA MARGINAL Y LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO CENTROFOLICULAR

Valoración inicial

- Se requiere una biopsia representativa que englobe a la piel afecta y la exclusión de enfermedad no cutánea.
- Se prefiere escisión cutánea que un punch, en todo caso si se realizase punch cutáneo se precisaría al menos un diámetro de 4mm.
- Pruebas iniciales ver capítulo 1.
- Serología para Borrelia y/o DNA de Borrelia en la piel afecta en zonas endémicas (Europa).
- La Biopsia de Médula se debe considerar ante la sospecha de afectación sistémica.

Estadaje

Para el estadio se usará el EORTC/International Society for Cutaneous lymphomas (ISCL) TNM (ver capítulo linfomas T cutáneos).

Tratamiento

1. Enfermedad localizada (una sola lesión o lesiones en un sólo campo de radioterapia) T1-2.

- Se recomienda el uso de radioterapia con una dosis de 24 a 30Gy incluyendo margen sano. También se puede valorar la escisión quirúrgica, el tratamiento intralesional con corticoides, tratamiento intralesional con Rituximab (primera dosis iv).
- Tratamiento antibiótico si positividad para Borrelia. Existen casos comunicados con buenos resultados con terapia intralesional con combinaciones de corticoides, imiquimod, mostazas nitrogenadas y bexaroteno sobretodo en población infantil.

2. Enfermedad multifocal T3

- Observación.
- Tratamiento intralesional con corticoides.
- Baja dosis de Radioterapia (4Gy) en caso de intención paliativa.
- Tratamiento con Rituximab (primera dosis iv y subsecuentes con Rituximab-hialurodinasa subcutáneo).
- Tratamiento antibiótico si positividad para Borrelia.
- Siempre que se objetive enfermedad no cutánea se tratará como un linfoma folicular de bajo grado o de la zona marginal. (Ver capítulo correspondiente).
- La tasa de supervivencia libre de progresión a los 10 años es del 90%.

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

Diagnóstico

- Se requiere una biopsia representativa que englobe a la piel afecta y la exclusión de enfermedad no cutánea.
- Un 15% de los pacientes debutarán sin afectación de extremidades Inferiores.

Estadio

- Pruebas iniciales ver capítulo 1.
- Hacer Biopsia de Médula.
- Para el estadio se usará el EORTC/International Society for Cutaneous lymphomas (ISCL) TNM.

Tratamiento

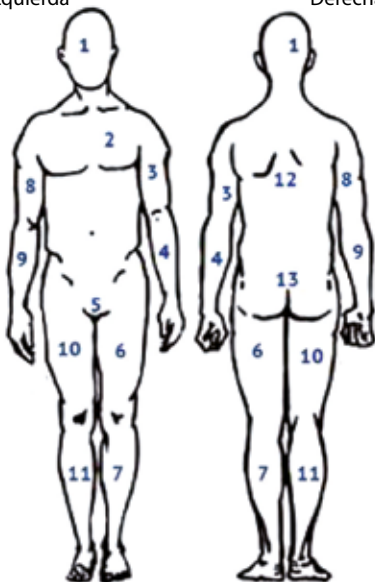
- Se recomienda el uso de Rituximab asociado a esquemas de quimioterapia basado en antraciclina (R-CHOP) +/- radioterapia en campo afecto (36-40Gy).
- Se puede valorar el uso de Radioterapia local asociado al uso de Rituximab o inclusión en Ensayos clínicos.
- En caso e precisar tratamiento de segunda línea hacerlo según esquema del capítulo de LBDCG
- Se ha observado una tasa de recaídas del 50 %; la recaída extracutánea no es infrecuente.

Sistema de clasificación TNM para los linfomas cutáneos primarios que no sean micosis fungoide y síndrome de sézary: propuesta de la sociedad internacional de linfomas cutáneos (ISCL) y el grupo de trabajo del linfoma cutáneo de la organización europea de investigación y tratamiento del cáncer. (EORTC).

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

Izquierda

Derecha



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

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

YOUN H. KIM ET AL. July 15, 2007; *Blood*: 110 (2)

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

13

LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS

INTRODUCCIÓN

Dentro de este capítulo abordaremos la micosis fungoide (MF), el síndrome de Sézary (SS) y el espectro linfoproliferativo primario cutáneo CD30+ con dos zonas polares: el linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario (LCPCG) y la papulosis linfomatoide (PL), lo que constituyen el 75% de los linfomas T primarios cutáneos.

El SS se incluía en la misma categoría que la MF pero en la actualidad se considera como un tipo específico de linfoma cutáneo de células T separado de la MF, en el que la demostración de la misma población monoclonal de linfocitos T en piel y sangre periférica se considera un criterio fundamental para el diagnóstico. Se define la presencia de eritrodermia pruriginosa, afectación de sangre periférica por células de Sézary en un porcentaje igual o superior al 20% y participación ganglionar y/o visceral.

VALORACIÓN INICIAL

Historia clínica

Las manifestaciones clínicas pueden permitir establecer el diagnóstico diferencial entre procesos con una imagen histológica similar o, incluso, inducir una sospecha diagnóstica en el caso de lesiones precoces con hallazgos histopatológicos no específicos.

Diagnóstico: biopsia cutánea

Realizar una amplia biopsia cutánea en huso; y fragmentarla en dos: un trozo se fijará en formol, para estudios mediante microscopía óptica convencional e inmunohistoquímica y el otro fragmento se congelará en fresco para estudios moleculares. Evitar que se seque antes de congelar. En lesiones en parches y formas eritrodermicas puede ser necesario realizar varias biopsias en lesiones/zonas distintas desde la primera inspección.

Siempre se realizará: i) Estudio histopatológico convencional valorando: patrón de infiltración en la dermis e hipodermis, presencia de epidermotropismo, índice proliferativo (Ki67), ii) inmunofenotipo con un panel de linfocitos T cooperadores, supresores, CD30, panel de linfocitos B (para evitar confusiones con linfomas B) (Ver tabla...) y iii) + reordenamiento de los genes del TCR- γ .

Examen físico completo

- **Exploración cutánea:** diferenciando los tipos de lesiones: manchas y/o placas y/o tumores o eritrodermia, tamaño de la lesión más grande, número total y regiones corporales afectadas. Se evaluarán otros signos como refuerzo folicular en las placas, alopecia, presencia de comedones/quistes, ulceración, anetodermia y alteración del pigmento, entre otras, que ayudan al diagnóstico de las diferentes formas clínicas de MF. Hay varios métodos disponibles para calcular el área de superficie corporal afecta (la "regla de los nueve" es un método rápido). Se han desarrollado sistemas de puntuación global (SWAT: Severity Weight Assessment Tool y mSWAT: SWAT modificado) que proporcionan una medida objetiva de la carga de la enfermedad en general y permiten evaluar la eficacia terapéutica. El porcentaje de área de superficie corporal afecta involucrada se multiplica por un valor según el tipo de lesión (mancha x1, placa x2, tumor x4). El uso generalizado de cada uno de estos sistemas de puntuación en la práctica clínica es limitado por la variabilidad interobservador debido a la subjetividad de muchas de las medidas. Idealmente, el mismo clínico debe ser responsable de determinar las puntuaciones para cada paciente
- **Exámenes áreas ganglionares y exploración de posibles visceromegalias.**

Estudios de imagen (TAC de cuello a pelvis con contraste o PET/TC)

El estudio de extensión debe abarcar todas las áreas ganglionares (de cuello a pelvis). El TAC con contraste es la técnica de elección. El PET/TC no se recomienda en el estadiaje de una MF; la excepción es la sospecha de transformación histológica a linfoma de alto grado.

En pacientes con MF precoz (T1-T2aN0B0) sin comorbilidades cualquier estudio de imagen es opcional. Se reservan los estudios de imagen para pacientes con MF estadio \geq T2b, si existen adenopatías palpables, estudios de laboratorio alterados, variantes transformada de célula grande y MF foliculotropa.

La afectación adenopática así como cualquier foco de captación sugestiva de malignidad detectada en pruebas de imagen requiere confirmación histológica mediante biopsia.

Biopsia ganglionar excisional

Se reserva para pacientes con ganglio linfático \geq 1.5 cm de diámetro y/o cuando a la palpación sea firme, irregular, agrupada o fija o con actividad metabólica significativa.

Estudio histopatológico + inmunofenotípico + estudios genéticos y/o moleculares (reordenamiento de los genes del TCR).

Evaluación de sangre periférica

La medición de la carga tumoral en sangre periférica varía entre los centros. Tradicionalmente se ha utilizado el recuento de células de Sézary mediante frotis de sangre periférica informado como porcentaje de linfocitos.

Más recientemente hay una tendencia hacia el uso de citometría de flujo. Se estudian las poblaciones de linfocitos T aberrantes CD4+ CD7+ ó CD4+ CD26+ (en porcentaje y número absoluto). Además, se debe solicitar el reordenamiento del gen del receptor de células T en sangre y correlacionarlo con el clon de la piel. Se desconoce

la relevancia del hallazgo de un clon aislado en la sangre o que no coincida con el clon en la piel.

Punción aspiración y biopsia de médula ósea

Rentabilidad baja. Útil en casos seleccionados para documentar afectación medular (visceral): en B2 o en caso de alteración hematológica de etiología no filiada. Si, en linfomas de grado intermedio o agresivo.

ESTADIAJE Y CLASIFICACIÓN.

Propuesta de consenso según las ISCL/EORTC

ESTADIAJE TNMB para MF y SS	
T (Piel)	
T1	Parches o placas <10% de la superficie cutánea
T1a	Sólo parches
T1b	Parches + placas
T2	Parches o placas \geq 10% de la superficie cutánea
T3	\geq 1 Tumor de \geq 1cm diámetro
T4	Eritrodermia generalizada (\geq 80% de la superficie cutánea)
N (Ganglios)	
N0	No ganglios palpables
Nx	No biopsia disponible
N1	Biopsia NCI LN0-N2 LN0: ganglio normal LN1: ganglio reactivo LN2: <6 células Sézary
N2	Biopsia NCI LN3 (>6 células Sézary)
N3	Biopsia NCI LN4 (ganglio distorsionado)
M (Visceral)	
M0	No afectación visceral
M1	Afectación visceral (especificar órgano afecto, requiere confirmación histológica)
B (células circulantes en sangre periférica)	
B0	\leq 5% linfocitos circulantes ó <250 células Sézary/mcL ó <15% células CD4+ con CD7/CD26- /mcL
B1	No cumple los criterios de B0 o B2
B2	\geq 1000 células Sézary/mcL ó \geq 10% CD4/CD8+ ó \geq 40% células CD4+CD7-/mcL ó \geq 30% células CD4+CD26- /mcL

ESTADIAJE TNMB para linfomas cutáneos T NO MF/SS	
T (Piel)	
T1	Lesión única
T1a	<5 cm de diámetro
T1b	>5 cm de diámetro
T2	Múltiples lesiones limitadas a 1 región corporal ó 2 contiguas
T2a	Área afecta <15 cm de diámetro
T2b	Área afecta >15 cm y <30 cm de diámetro
T2c	Área afecta >30 cm de diámetro
T3	Afectación generalizada
T3a	En 2 regiones corporales no contiguas
T3b	En ≥3 regiones corporales
N (Ganglios)	
N0	No ganglios palpables
N1	Afección región ganglionar que drena el área de piel afecta
N2	Afección ≥ 2 territorios ganglionares periféricos o cualquier región ganglionar que no drene el área de piel afecta
N3	Afección de ganglios no periféricos
M (Visceral)	
M0	No evidencia de enfermedad extracutánea no ganglionar
M1	Afección extracutánea no ganglionar

CLASIFICACIÓN				
ESTADIO	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	1-4	0-2	0	0
IIIB	1-4	0-2	0	1
IVA	1-4	0-2	0	2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

VALORACIÓN PRONÓSTICA

El principal predictor de la supervivencia en la MF es el estadio inicial según lo definido por los criterios TNMB.

La presencia de MF foliculotropa, por considerarse T3 desde el inicio (IIB) tiene un mayor impacto pronóstico que la MF clásica en estadios iniciales (IA-IIA). En la MF avanzada (IIB-IVB)/SS, la transformación a histología de células grandes, LDH elevada y la afectación extracutánea tienen un mayor impacto pronóstico

Las características clínico-patológicas asociadas con una peor supervivencia para el SS incluyeron la edad > 60 años, el aumento de LDH y de beta-2-microglobulina en el momento del diagnóstico, el porcentaje de células de Sézary (CS) circulantes, la afectación nodal (N2/3) y visceral y la transformación histopatológica a células grandes.

La afectación de miembro inferior en pacientes con LCPCG tiene impacto pronóstico negativo. Por otra parte, la afectación ganglionar loco-regional por sí sola no parece indicar un pronóstico adverso.

Índice pronóstico internacional de linfoma cutáneo (CLIPi)

Requiere una validación adicional en cohortes prospectivas antes de que pueda aplicarse a la práctica clínica diaria.

TNMB	Factores de riesgo	CLIPi score	Supervivencia global a 10 años
IA-IIA	Sexo varón	Riesgo bajo (1 factor de riesgo)	90,3%
	Edad >60 años	Riesgo intermedio (2 factores de riesgo)	76,2%
	Placas Foliculotropismo N1-Nx	Riesgo alto (3-5 factores de riesgo)	48,9%
IIB-IVB	Sexo varón	Riesgo bajo (1 factor de riesgo)	53,2%
	Edad >60 años	Riesgo intermedio (2 factores de riesgo)	19,8%
	B1-B2 N2-N3	Riesgo alto (3-5 factores de riesgo)	15%
	M1		

TRATAMIENTO DE LA MF

Bases del manejo terapéutico

La MF clásica es una enfermedad crónica indolente en la mayoría de los casos. Hasta ahora no se ha demostrado que ningún tratamiento sea capaz de curar la enfermedad ni tampoco aumentar la supervivencia de estos pacientes.

Mejorar la calidad de vida de estos pacientes, conseguir eliminar las lesiones y aumentar el periodo libre de enfermedad con la mínima toxicidad posible constituyen los objetivos del tratamiento.

Por otra parte, se trata de una enfermedad muy infrecuente por lo que la mayoría de los estudios son retrospectivos, de cohortes heterogéneas, con un manejo poco uniforme. La evaluación de los resultados y conclusiones de manejo es difícil.

Dado que la mayoría de los agentes tienen una respuesta de corta duración, la terapia de mantenimiento de baja toxicidad y preserva-

ción del sistema inmune, suele ser la opción elegida, incluso si estas terapias tienen un tiempo de respuesta más lento o una tasa de respuesta global más baja que otras drogas más tóxicas.

Bases del uso de citostáticos

La quimioterapia produce respuestas incompletas y de corta duración.

No hay consenso sobre si monoterapia o poli quimioterapia. Los agentes citostáticos en monoterapia son eficaces y mejor tolerados que en combinación y la supervivencia global es similar.

No debe utilizarse nunca en pacientes con MF precoz. Se restringe el uso de poli quimioterapia a casos avanzados y agresivos.

ESTADIOS LOCALIZADOS (IA-IIA)

Terapias dirigidas a la piel en monoterapia o en combinación entre ellos. La radioterapia localizada se puede agregar para el tratamiento adyuvante de lesiones que responden pobremente puesto que la MF es una enfermedad muy radiosensible.

La elección entre las terapias dirigidas a la piel se realiza principalmente en función de la característica de la lesión:

- **Placas de curso indolente:** corticoesteroides tópicos y/o fototerapia (UVB para placas finas; PUVA para placas gruesas) según la extensión y gravedad. Se recomienda la combinación de ambos para respuestas más mantenidas.
- **Placas generalizadas de gran grosor rápidamente progresivas en las que se necesita una respuesta rápida:** baño de electrones (irradiación corporal total) como terapia inicial.
- **Antecedentes de progresión rápida:** baño de electrones (irradiación corporal total) como terapia inicial.

Los pacientes que no responden a una terapia dirigida a la piel, o que progresan después de una respuesta inicial, pueden ser tratados con una alternativa terapéutica tópica o en modalidad combinada con terapias sistémicas (retinoides (retinoide), metotrexate, interferon). No hay evidencia de que el desarrollo de resistencia a una modalidad afecte a la respuesta subsiguiente alternativa.

Las terapias biológicas sistémicas estarán indicadas en caso de:

- Fallo a terapias dirigidas a la piel.
- Afectación de piel extensa/severa.
- Mal pronóstico: MF foliculotropa, transformación a células grandes o afectación de sangre periférica precoz.

Situaciones particulares

- La MF variante foliculotropa desde el comienzo se trata de acuerdo con los regímenes utilizados para la enfermedad en estadio IIB enfermedad limitada.
- El manejo de la MF con transformación de células grandes debe individualizarse de acuerdo con el comportamiento clínico. Los pacientes se tratan de acuerdo con los regímenes utilizados para el estadio IIB, enfermedad tumoral limitada.
- Los pacientes con afectación de sangre periférica requieren la inclusión de una terapia sistémica.

ENFERMEDAD AVANZADA (IIB-IVB)

No hay consenso con respecto a la terapia sistémica óptima para pacientes con MF avanzada. Se encuentran disponibles diversos agentes y en la elección de la terapia puede ayudar los tratamientos previos recibidos, las enfermedades concomitantes, la toxicidad, la vía de administración, la preferencia/conveniencia del paciente y experiencia del médico.

Los pacientes con enfermedad agresiva que limita su calidad de vida deben ser tratados con terapias con un inicio de acción más rápido, incluso si el control a largo plazo no es tan bueno con estos agentes. Los pacientes con enfermedad difícil de controlar se deben considerar para incluir en ensayos clínicos o en trasplante hematopoyético de progenitores.

Tratamiento de los tumores localizados

(<10% del área de la superficie corporal): radiación localizada + terapia dirigida a la piel si fuera necesario por presentar enfermedad de placa-parche concurrente.

Tratamiento de los tumores generalizados

- Baño de electrones seguido por el uso de una terapia adyuvante, ya sea dirigida a la piel o sistémica, durante 6-12 meses para la enfermedad residual. (incluyendo fotoféresis extracorpórea).
- Terapias sistémicas en monoterapia (una alternativa aceptable es el uso de brentuximab vedotin) o en combinación con terapias dirigidas a piel.

Tratamiento de la eritrodermia generalizada sin ningún ganglio linfático, afectación visceral ni compromiso sanguíneo

Terapias dirigidas a la piel, terapias sistémicas o una combinación de ambas (incluyendo fotoféresis extracorpórea). Se debe tener precaución en este grupo porque a menudo tienen prurito severo e inflamación de la piel que puede ser acentuada por muchas terapias tópicas.

Tratamiento de la afectación de sangre periférica

terapia sistémica con o sin terapias dirigidas a la piel. Donde esté disponible se prefiere el uso de fotoféresis extracorpórea que puede combinarse con otras terapias sistémicas (bexaroteno, MTX, interferón, solos o combinados) y con terapias dirigidas a la piel.

Tratamiento de la afectación nodal/visceral

Terapia sistémica aunque la mayoría de los regímenes solo dan como resultado un control paliativo temporal. La radioterapia local se puede usar junto con la terapia sistémica para el control local de la enfermedad.

ENFERMEDAD REFRACTARIA O RECURRENTE

Combinar terapias sistémicas, ya sea con terapias biológicas o una combinación de terapia biológica y quimioterapia, con o sin terapia dirigida a piel.

TRATAMIENTO DEL SS

Bases del manejo terapéutico

El tratamiento es similar al de la MF avanzada, con algunas excepciones distintivas, que incluyen el uso de fotoféresis extracorpórea y alemtuzumab a dosis bajas, así como la necesidad de tratamiento adyuvante para controlar el prurito.

Dado el compromiso sanguíneo leucémico en la SS, generalmente se requieren tratamientos sistémicos.

Si bien muchos pacientes responderán a la terapia inicial, la mayoría tendrán un curso de respuestas transitorias y múltiples recaídas.

Sugerimos considerar un ensayo clínico antes de iniciar la quimioterapia sistémica puesto que la terapéutica actual rara vez logra respuestas duraderas.

ESTADIOS IVA

Se prefiere el uso de fotoaféresis extracorpórea, retinoides (fundamentalmente bexaroteno), interferón, inhibidores de histona deace-

tilasa y metotrexate a dosis bajas. La terapia dirigida a piel se puede agregar a los tratamientos anteriores si es necesario para el alivio de los síntomas.

Aunque ninguna combinación en particular ha demostrado ser superior para todos los pacientes, se recomienda la fotoféresis extracorpórea junto con un agente modificador de respuesta biológica (interferón o retinoide).

Las recomendaciones para el abordaje terapéutico en primera línea se recogen en la siguiente tabla.

TERAPIAS COMBINADAS DEL SS	
Sistémica + Dirigida a la piel	FEC + fototerapia (PUVA o UVB)
	IFN + fototerapia (PUVA o UVB)
	Retinoide + fototerapia (PUVA o UVB)
	FEC + BE (consecutivas)
Sistémica + Sistémica	FEC + IFN
	FEC + retinoide (BXT)
	FEC + retinoide (BXT) + IFN
	Retinoide (BXT) + IFN

Terapias combinadas para el tratamiento del SS. FEC: Fotoféresis extracorpórea. BE: Baño de electrones. BXT: Bexaroteno.

ESTADIOS IVB

Como tratamiento de segunda línea se han recomendado las siguientes alternativas: i) inhibidores de las Histonas Deacetilasas (HDACi) (romidepsina y vorinostat); ii) denileukin diftotox, en enfermedad recidivante con expresión de CD25; iii) quimioterapia con dosis bajas de MTX, CHOP, la combinación de clorambucilo y prednisona, doxorubicina liposomal pegilada, fludarabina o gemcitabina.

También se utilizan las terapias dirigidas con brentuximab vedotin (antiCD30 combinado con un agente anti-tubulina), mogamu-

lizumab y anticuerpos monoclonales como el pembrolizumab, alemtuzumab, nivolumab y bortezomib con diferentes respuestas^{1,4,6,9,23, 27,28,29}.

La combinación de dos o más agentes de los anteriores nombrados puede dar lugar a respuestas más rápidas, pero no hay evidencia de una ventaja a largo plazo para la terapia en combinación cuando se compara con terapias secuenciales de agente único.

Después de completar el régimen sistémico inicial, las terapias que incluyen fotoaféresis extracorpórea, retinoides, interferón, inhibidores de histona deacetilasa, metotrexate a dosis bajas y/o terapias dirigidas a piel se pueden usar como terapia adyuvante para mantener una remisión o mejorar los síntomas.

ENFERMEDAD REFRACTARIA O RECURRENTE

El tratamiento con terapias sistémicas (doxorubicina liposomal pegilada, gemcitabina, palatrexate a dosis bajas, análogos de las purinas, pembrolizumab, brentuximab, mogamulizumab) suele reservarse para pacientes con enfermedad refractaria a las terapias con fotoaféresis extracorpórea y agentes modificadores de la respuesta biológica.

En contraste con el tratamiento de la MF refractaria, bajas dosis de alemtuzumab son eficaces en la SS refractaria.

Los regímenes de quimioterapia en combinación se usan con menos frecuencia debido a una duración corta de la respuesta (≤ 1 año) pero pueden ser necesarios para la enfermedad refractaria/control rápido de la enfermedad.

Los pacientes que han fallado a múltiples terapias sistémicas deben ser considerados para ensayo clínico o trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

Además de estas opciones de tratamiento con intento curativo dirigidas a la enfermedad, el prurito supone un gran problema en pacientes con SS llevándoles en ocasiones incluso a ideaciones suicidas. Se pueden usar para ello terapias locales y/o sistémicas.

TRATAMIENTO DEL LCPCG

Es una enfermedad indolente, la mayoría de los pacientes presentan lesiones aisladas que pueden tratarse con escisión quirúrgica completa o radiación e incluso pueden involucionar espontáneamente o tras corticoides intralesionales. Usando este enfoque se logra la remisión completa, aunque la mayoría recaerá y requerirá terapia posterior.

El manejo de la enfermedad recurrente depende en gran medida de la extensión de la enfermedad, tratamiento previo recibido y toxicidades.

- Lesiones localizadas pueden tratarse con cirugía o radioterapia de nuevo. Dada la tendencia a la regresión espontánea, se pueden vigilar las lesiones si no son molestas para el paciente
- Terapia sistémica a los pacientes con enfermedad más extensa o lesiones múltiples, en quienes la excisión quirúrgica y/o la radiación no es posible. En los pacientes sin afectación extracutánea el metotrexate es una adecuada terapia inicial. Brentuximab vedotin es una alternativa aceptable para la terapia sistémica inicial en pacientes con diseminación extracutánea. Otras alternativas como terapia secuencial de agente único serían: interferón alfa, bexaroteno, romidepsina, pralatrexate, gemcitabina o doxorubicina liposomal pegilada.
- La quimioterapia en combinación y el trasplante de progenitores hematopoyéticos deben reservarse para casos muy raros con enfermedad diseminada sin respuesta a los tratamientos mencionados anteriormente.

TRATAMIENTO DE LA PL

Todas las lesiones son autocurativas por lo que “esperar y ver” es perfectamente aceptable para los pacientes que tienen una enfermedad limitada o asintomática. No hay ningún tratamiento que sea capaz de modificar la historia natural de la enfermedad.

Para los pacientes con enfermedad extensa o sintomática, se sugieren dosis bajas de metotrexato como terapia inicial. Para los pacientes en los que el metotrexato está contraindicado o no responden al mismo, la fototerapia con PUVA, junto a corticoides tópicos, puede ser un tratamiento de primera línea o alternativo.

Hasta un 20% se asocian a linfomas por lo que requieren un seguimiento a largo plazo.

TRATAMIENTO DEL PRURITO

Los pacientes con eritrodermia exfoliativa pueden tener prurito severo, descamación de la piel, fisuras y engrosamiento de las palmas y plantas. Las medidas generales para el manejo del prurito incluyen cremas hidratantes y no irritantes, corticosteroides tópicos y antihistamínicos (a veces altas dosis pueden ser ineficaces y se requieren combinaciones).

TERAPIAS SISTÉMICAS PARA PRURITO EN EL SÍNDROME DE SÉZARY	
PRIMERA LÍNEA	Antihistamínicos H1 (hidroxicina) Gabapentina
SEGUNDA LÍNEA	Aprepitant Mirtazapina Inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina)
TERCERA LÍNEA	Naltrexona

PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES

No se recomienda el uso de profilaxis antibiótica oral.

Para los casos leves: baños con lejía (dilución 1/1000) o sulfato de Zn (sobres de 15-25 gramos en media bañera) combinados con antibióticos tópicos como mupirocina, clindamicina, sulfadiazina argéntica.

Para los casos moderados/graves: antibióticos sistémicos.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS			
TERAPIAS DIRIGIDAS A LA PIEL	TERAPIAS BIOLÓGICAS SISTÉMICAS	OTRAS TERAPIAS SISTÉMICAS	
Emolientes <ul style="list-style-type: none"> Glicerina 	IFN	Gemcitabina5	Nuevos citotáticos: <ul style="list-style-type: none"> Pralatexate³ Forodesina³
Corticosteroides tópicos de alta potencia <ul style="list-style-type: none"> Clobetasol Betametasona dipropionate 	Retinoides <ul style="list-style-type: none"> Bexaroteno 	Doxorrubicina liposomal pegilada5	Inmunomoduladores: <ul style="list-style-type: none"> Lenalidomida⁵
Agentes alquilantes <ul style="list-style-type: none"> Mecloretamina gel¹ Fototerapia.	Inhibidores de histona deacetilasa de nueva generación: <ul style="list-style-type: none"> Vorinostat² Romidepsina² Panobinostat³ Belinostat³ 	Análogos de las purinas: <ul style="list-style-type: none"> Fludarabina5 Cladribina5 Pentostatina5 	Anticuerpos monoclonales: <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab³
<ul style="list-style-type: none"> UVB PUVA 	Metotrexate²	Poliquimioterapia: <ul style="list-style-type: none"> CHOP/CHOEP CVP (± MTX) Ciclofosfamida-Vincristina-Adriamicina-Etopósido 	Inhibidores del proteosoma: <ul style="list-style-type: none"> Bortezomib³
Radioterapia (electrones/fotones superficiales o tangenciales)	Anticuerpos monoclonales: <ul style="list-style-type: none"> Alentuzumab4 Brentuximab vedotin1 Mogamulizumab 	Fotoféresis extracorpórea	Inhibidores del PI3K: <ul style="list-style-type: none"> Duvelisib³
		Trasplante de progenitores hematopoyéticos	

(1) Aprobado por la FDA y la EMA. (2) Aprobado por la FDA. (3) Aprobado para otra indicación, terapia en ensayo para linfoma T primario cutáneo. (4) Retirada su comercialización. Disponible en EEUU, distribución restringida. (5) Aprobado por la AEMs, uso fuera de indicación.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

- **Corticosteroides tópicos de alta potencia** (clobetasol, betametasona dipropionate): 1 ó 2 aplicaciones diarias en zonas afectadas. Interrumpir cuando las lesiones se eliminan por completo o si observamos atrofia cutánea corticoidea; en este caso pasar a corticoides tópicos fluorados. Estos también pueden utilizarse como mantenimiento. Reiniciar en caso de recurrencia.
- **Mecloretamina gel 0.02%**: 1 aplicación diaria. Eficacia y seguridad similar a mostaza nitrogenada que dejó de estar disponible. Aprobada por la FDA y EMA. Coste elevado.
- **UVB** (nbUVB/Excimer Laser): dosis gradual 3-5 veces/semana hasta desaparición de lesiones con posterior mantenimiento disminuyendo la frecuencia hasta su suspensión. Tiempo hasta respuesta: 20-40 sesiones.
- **PUVA** (psoraleno + UVA): 3 veces/semana hasta desaparición de lesiones con posterior mantenimiento disminuyendo la frecuencia hasta su suspensión. Aumentar la frecuencia en caso de recidiva durante el mantenimiento. Tiempo hasta respuesta de 2-6 meses. Máximo 200 sesiones/1.200jul/cm².
- **Radioterapia convencional**: dosis totales de 24-30 Gy se administran durante 3-4 semanas. Dependiendo de la dosis se puede recomendar hasta un máximo de 3 tratamientos.
- **Baño de electrones**: la dosis de radiación total ideal es desconocida. Generalmente dosis 30-36 Gy durante un período de 9-10 semanas, con 1 semana de descanso tras administrar 18-20 Gy. Alternativamente, se puede administrar en incrementos de 12 Gy, con descansos de 1-2 semanas entre cada incremento lo que reduce las complicaciones y permite un tratamiento más fácil. La administración de 8-12 Gy en 6 fracciones para lesiones únicas con margen periférico de hasta 2 cm permite su uso en la recurrencia de forma segura y consigue respuestas más duraderas.

- **Interferón alfa**: 3-5 mUI por vía subcutánea/3 veces/semana. Aumento gradual según respuesta clínica y tolerancia. Para un régimen en combinación con PUVA, se administran simultáneamente, cada uno administrado 3 veces/semana, con dosis de 1.5-3 mUI. Retirar tras desaparición de lesiones y comenzar terapia de mantenimiento con PUVA a una frecuencia reducida.
- **Bexaroteno**: 150mg/m² via oral (máximo 300mg/m²). Ajustar dosis según tolerancia/toxicidad. La mediana hasta respuesta es de 20 semanas. Se combina con terapias dirigidas a piel u otras terapias sistémicas. Aprobado para MF avanzada (estadio IIB-IVB) que son refractarios al menos a una terapia sistémica previa, sin embargo, lo utilizamos en fase placa extensa cuando no está respondiendo a fototerapia y corticoide tópico.
- **Romidepsina**: 14 mg/m² en perfusión intravenosa durante 4 horas en los días 1, 8 y 15 de ciclo cada 28 días. En monoterapia para la MF en mancha/placa; en combinación con metotrexate oral 30-100mg/m²/semana hasta progresión para la MF tumoral. Aprobado por la FDA para el tratamiento de LCCT en pacientes con enfermedad progresiva, persistente o recurrente después de al menos una terapia sistémica previa. Programa de uso expandido desde 2018.
- **Vorinostat**: dosis inicial es de 300-400 mg/día oral según toxicidad. Aprobado por la FDA para el tratamiento de LCCT en pacientes con enfermedad progresiva, persistente o recurrente después de dos terapias sistémicas. Solicitud por medicación a extranjeros.
- **Alentuzumab**: 10-15 mg/3 veces/semana subcutáneo hasta el recuento de Sézary <1000/microL. Retirada su comercialización. Disponible en EEUU, distribución restringida. Uso fuera de indicación para MF eritrodérmica con o sin compromiso sanguíneo (estadios III e IVA).

- **Fotoaféresis extracorpórea:** 2 tratamientos consecutivos diarios cada 2-4 semanas hasta que se alcanza la respuesta máxima durante al menos 3 meses. Posteriormente se reduce gradualmente a un régimen de mantenimiento de 1 ciclo (dos tratamientos consecutivos)/6-12 meses. El tiempo total de tratamiento (recolección, fotoactivación y reinfusión) es de 1.5-4 horas.
- **Metotrexate:** dosis 5-50mg/semana oral ó 25-50mg/m²/semana intravenoso con rescates con ácido fólico. Aprobado por la FDA para el tratamiento de SS.
- **Doxorrubicina liposomal pegilada:** 20-40mg/m²/3-4semanas intravenoso. Uso fuera de indicación
- **Gemcitabina:** 1-1.2g/m² en los días 1, 8 y 15/4 semanas intravenoso. Uso fuera de indicación.
- **Fludarabina:** 25 mg/m² x 5 días/4 semanas intravenoso en combinación con interferón alfa 5-7.5 mUI/3 veces/semana subcutáneo. 18 mg/m² el día 1 intravenoso y ciclofosfamida 250 mg/m² x 3 días/4 semanas. Uso fuera de indicación
- **Cladribina:** 0,1 mg/kg/día en infusión continua durante 5-7 días/28 días. Uso fuera de indicación.
- **Pentostatina:** 4 mg/m²/semana x 3 semanas. Posteriormente cada 2 semanas x 6 semanas y luego mensualmente x 6 meses. Régimen más intensivo con 5 mg/m²/día x 3 días/3 semanas, con un aumento/disminución de la dosis de 1.25mg/m²/día según la tolerabilidad. Uso fuera de indicación.
- **Pralatexate:** 15 mg/m²/semana x3 semanas + 1mg de ácido fólico oral/día + vitamina B12 intramuscular/2 meses. Aprobado por la FDA.
- **Lenalidomida:** 10 mg/día x 21 días/4 semanas. La dosis se incrementa en 5 mg cada ciclo hasta un máximo de 25 mg/día. Uso fuera de indicación.
- **Clorambucilo:** 4-10mg/día en combinación con prednisona 5-20mg/día. Uso fuera de indicación.

- **Brentuximab:** 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta 16 ciclos. Aprobado para LCCT CD30+ que ha recibido terapia previa.
- **Mogalizumab:** 1 mg/kg/semana durante 4 semanas, luego cada 2 semanas. Aprobado por la AEMs (enero 2019) para la MF/SS que han recibido al menos una terapia sistémica previa. Recomendado en MF eritrodérmica y para SS. No recomendado en pacientes que van a recibir un aloTPH por aumento del EICH.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

La evaluación de la respuesta al tratamiento siempre debe incluir:

- Examen completo de la piel y exploración física de ganglios linfático/valoración de organomegalias.
- Recuento sanguíneo completo con diferencial manual y evaluación de células de Sézary.
- Repetir estudios de imagen que antes estuvieran alterados.
- Estudios de imagen más detallados y medidas de la gravedad de la enfermedad (sistemas de puntuación global SWAT/mSWAT) para los pacientes bajo ensayo clínico.

La Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos, el Consorcio de Linfomas Cutáneos de los Estados Unidos y el Grupo de Trabajo sobre Linfomas Cutáneos de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer publicaron una declaración de consenso sobre los criterios de respuesta en 2011 (ver tablas a continuación).

El tiempo de respuesta es variable. En general, se propone mantener la terapia de forma prolongada antes de catalogar la enfermedad de refractaria.

Mientras haya datos de enfermedad estable el tratamiento debe continuarse hasta que se alcance la respuesta máxima, posteriormente se reducirá gradualmente para mantener la respuesta.

Todas las respuestas que sean documentadas permanecerán al menos cuatro semanas. Del mismo modo, en casos de sospecha clínica de recaída o progresión deben reevaluarse después de cuatro semanas.

Los pacientes que logran una respuesta completa se seguirán periódicamente tras la interrupción del tratamiento para detectar recaídas.

CRITERIOS DE RESPUESTA EN MF/SS (OLSEN 2011)				
TIPO DE RESPUESTA	PIEL	GANGLIO LINFÁTICO	VISCERAL	SANGRE PERIFÉRICA
RC	Desaparición total de las lesiones ¹	- Disminución $\leq 1,5$ cm del \emptyset mayor de todos los ganglios linfáticos o biopsia N0 - En N3 con $\leq 1,5$ cm de \emptyset mayor y > 1 cm de \emptyset menor a \emptyset menor ≤ 1 cm o biopsia N0	No aumento del tamaño del órgano afecto por exploración física/prueba de imagen; desaparición de nódulos en bazo e hígado; cualquier masa presente tras tratamiento debe ser negativa para linfoma mediante biopsia	B02
RP	Descenso $\geq 50\%$ de las lesiones sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con sólo afectación cutánea	Descenso $\geq 50\%$ el SPD y no aparición de algún nuevo nódulo de: $> 1,5$ cm en eje mayor ó > 1 cm en eje menor (si eje mayor 1-1,5 cm)	Descenso $\geq 50\%$ de los nódulos de bazo e hígado o del SPD de cualquier órgano afecto; no incremento del tamaño de bazo o hígado y no nueva afectación orgánica	Incremento $\geq 50\%$ de la carga tumoral basal en sangre en B23

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; Prog: progresión; Rec: recaída; \emptyset : diámetro; SPD: suma del producto de los diámetros.

CRITERIOS DE RESPUESTA EN MF/SS (OLSEN 2011)				
TIPO DE RESPUESTA	PIEL	GANGLIO LINFÁTICO	VISCERAL	SANGRE PERIFÉRICA
EE	Incremento $< 25\%$ /descenso $< 50\%$ de las lesiones sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con sólo afectación cutánea	Sin criterios de RC ni RP ni Prog		Sin criterios de RC ni RP ni Prog
PROGR	Incremento $> 25\%$ o aparición de nuevas lesiones (T3) en pacientes con T1, T2 ó T4 con sólo afectación cutánea o pérdida de respuesta en RC/RP: si incremento del score es $>$ score nadir + 50% score basal	Incremento $\geq 50\%$ en la suma del producto de los diámetros (SPD) o aparición de algún nuevo nódulo (N3) de: $> 1,5$ cm en eje mayor ó > 1 cm en eje menor (si eje mayor 1-1,5 cm) o pérdida de respuesta en RP: si incremento $> 50\%$ en el SPD en cualquiera de los nódulos previos	Incremento $\geq 50\%$ del SPD de cualquier órgano afecto o nueva afectación orgánica o pérdida de respuesta en RP: si incremento $> 50\%$ en el SPD nadir en cualquiera de los órganos afectos	B0 a B2 ó incremento $> 50\%$ basal y al menos 5.000 células neoplásicas/ μ L ó pérdida de respuesta en RP y B2 con incremento $> 50\%$ en el SPD nadir en cualquiera de los órganos afectos
REC	Aparición de alguna nueva lesión tras RC	Aparición de algún nuevo nódulo de $> 1,5$ cm de \emptyset mayor tras RC (N3)		Aumento de linfocitos clonales en sangre $\geq B1$ tras RC

- (1) No se requiere confirmación histológica de RC en biopsia de piel. Realizar en caso de sospecha de enfermedad residual (persistencia de eritema o cambios en la pigmentación). Si resultados histopatológicos sugerentes de MF/SS, se considerará RP.
- (2) Si biopsia de médula ósea al diagnóstico compatible con infiltración por linfoma, una segunda biopsia deberá confirmar la desaparición del infiltrado, sino se considerará RP.
- (3) No hay RP en B1 ya que la diferencia del rango de las células neoplásicas que define B1 no se considera significativa y no afecta en la valoración de la respuesta objetiva global.

CRITERIOS DE RESPUESTA EN MF/SS (OLSEN 2011)		
Respuesta global en MF/SS		
TIPO DE RESPUESTA	PIEL	Ganglios linfáticos/sangre periférica/vísceras
RC	RC	Todas las categorías con RC o sin afectación
RP	RC RP	Todas las categorías sin RC y que ninguna sea progr Ninguna categoría con progr y si alguna categoría tuvo afectación al menos 1 con RC/RP
EE	RP EE	Sin progr y sin RC o RP en ninguna de las categorías Sin progresión y cualquier tipo de respuesta
PROGR	Enfermedad en progresión en cualquiera de las categorías	
REC	Recidiva en cualquiera de las categorías)	

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

RC: completa desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad; **RP:** disminución de enfermedad medible; **EE:** sin criterios de RC ni RP ni Prog; **Prog:** enfermedad en progresión; **Rec:** recidiva de la enfermedad tras RC.

CRITERIOS DE RESPUESTA EN LCPCG y PL (KEMPF 2011)	
Piel en PL	
RC	Desaparición total de las lesiones.
RP	Descenso $\geq 50\%$ de la afectación cutánea en ausencia de aparición de nuevos nódulos ¹ grandes y persistentes en quienes presentaban enfermedad papular únicamente
EE	Descenso/incremento $< 50\%$ en ausencia de aparición de nuevos nódulos grandes y persistentes en quienes presentaban enfermedad papular únicamente
PÉRDIDA DE RESPUESTA	Incremento del score $>$ score nadir + 50% score basal en RC/RP
INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD ²	Incremento $> 50\%$ de la afectación cutánea sin aparición de nuevos nódulos grandes y persistentes
PROGR	Aparición de nuevos nódulos grandes (> 2 cm) y persistentes y diseminación extracutánea
REC	Recidiva de la enfermedad tras RC
Piel en LCPCG	
RC	Desaparición total de las lesiones
RP	Descenso $\geq 50\%$ de la afectación cutánea en ausencia de nuevos tumores
EE	Descenso $< 50\%$ e incremento $< 25\%$ de la afectación cutánea
PROGR	Incremento $\geq 25\%$ de la afectación cutánea o pérdida de respuesta: incremento del score $>$ score nadir + 50% score basal en RC/RP
REC	Recidiva de la enfermedad tras RC
Ganglio linfático en LCPCG y PL ³	
RC	- Disminución $\leq 1,5$ cm \varnothing mayor de todos los ganglios linfáticos o biopsia negativa para linfoma - Si afectación ganglionar por biopsia y \varnothing mayor $< 1,5$ cm; \varnothing menor ≤ 1 cm o biopsia negativa para linfoma
RP	Descenso $\geq 50\%$ en la suma del producto de los diámetros (SPD) y no aparición de algún nuevo nódulo de: $> 1,5$ cm en eje mayor ó > 1 cm en eje menor (si eje mayor 1-1,5 cm)

EE	Sin criterios de RC ni RP ni Prog
PROGR	Incremento >50% en la suma del producto de los diámetros (SPD) o aparición de algún nuevo nódulo (con biopsia compatible para linfoma) de: >1,5 cm en eje mayor ó >1 cm en eje menor (si eje mayor 1-1,5 cm) o pérdida de respuesta en RC/RP: si incremento >50% desde nadir en el SPD de los nódulos linfáticos
REC	Aparición de algún nuevo nódulo de >1,5 cm de Ø mayor tras RC
Visceral en LCPCG y PL ³	
RC	No aumento del tamaño del órgano afecto por exploración física/prueba de imagen; desaparición de nódulos en bazo e hígado; cualquier masa presente tras tratamiento debe ser negativa para linfoma mediante biopsia
RP	Descenso ≥50% de los nódulos de bazo e hígado o del SPD de cualquier órgano afecto. No incremento del tamaño de bazo o hígado y no nueva afectación orgánica
EE	Sin criterios de RC ni RP ni Prog
PROGR	Incremento ≥50% del SPD de cualquier órgano afecto o nueva afectación orgánica o pérdida de respuesta en RC/RP: si incremento >50% en el SPD nadir en cualquiera de los órganos afectados
REC	Afectación de un nuevo órgano en RC

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

- (1) Lesiones >2 cm de diámetro. Lesiones persistentes se definen ausencia de regresión espontánea tras 12 semanas
- (2) Aumento del número de lesiones papulonodulares (<2 cm de diámetro) lo que no implica un peor pronóstico
- (3) Es tema de debate la afectación ganglionar y visceral en PL. Existe controversia en si la presencia de un infiltrado linfoide CD30+ en ganglio linfático y víscera se trate realmente de LCPCG, incluso si existe clonalidad para PL.

CRITERIOS DE RESPUESTA EN LCPCG y PL (KEMPF 2011)			
Respuesta global EN LCPCG y PL			
TIPO DE RESPUESTA	PIEL	GANGLIOS LINFÁTICOS	VÍSCERAS
		PLY	
RC	RC	Todas las categorías con RC o sin afectación	No afectación
RP	RC RP	TNo RC pero no Progr No Progr	No afectación No afectación
EE	EE o incremento de la actividad de la enfermedad	No Progr	No afectación
Prog	Progresión en cualquiera de las categorías		
Rec	Recidiva en cualquiera de las categorías		
LCCG			
RC	RC	Ambas categorías con RC o sin afectación	
RP	RC RP	Ambas categorías sin RC/sin afectación pero no progr Ninguna categoría con progr y si alguna categoría tuvo afectación al menos 1 con RC/RP	
EE		RP	
Prog	Progresión en cualquiera de las categorías		
Rec	Recidiva en cualquiera de las categorías		



14

**LEUCEMIA
LINFÁTICA
CRÓNICA
(LLC) Y
LINFOMA DE
CÉLULA
PEQUEÑA**

DIAGNÓSTICO

Más de $5 \times 10^9/L$ linfocitos B monoclonales en sangre periférica con morfología de linfocito pequeño con un fenotipo característico: CD5+, CD23+, FMC7 -, CD22/79b/CD20 -/+, y débil expresión de Inmunoglobulinas de superficie (Score de Matutes) durante al menos 3 meses. Otros antígenos a realizar CD200, CD43, y CD49d.

- FROTIS: Valorar morfología, % de prolinfocitos y % de sombras de Grumpetch.
- Diagnóstico diferencial con otros SLP-B especialmente Linfoma del Manto (CD5+/CD23-/ciclina D1+).
- Entidades afines: Linfocitosis B Monoclonal (LBM) y Linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), en ambas el número absoluto de linfocitos clonales es $< 5 \times 10^9/l$, pero en el LLCP existen síntomas y/o signos dependientes de la enfermedad (adenopatías $> 1,5$ cm y/o hepato-esplenomegalia) y en la LBM no. Hay dos tipos de LBM, uno de bajo recuento ($< 0,5 \times 10^9/l$) que raramente evoluciona a LLC, y otro de alto recuento ($> 0,5 \times 10^9/l$), que puede evolucionar a LLC con una incidencia del 1-2% por año.

ESTADIAJE Y FACTORES PRONÓSTICOS

Estadillaje clínico

TABLA 1: SISTEMAS DE ESTADIAJE CLÍNICO DE RAI Y BINET			
SISTEMA	ESTADIO	CRITERIO	SUPERVIVENCIA
RAI			
BAJO RIESGO	0	Linfocitosis	> 15 años
RIESGO INTERMEDIO	I	Adenopatías	5-8 años
	II	Hepato y/o Esplenomegalia	
ALTO RIESGO	III	Hb < 11 g/dL	3-5 años
	IV	Plaquetas $< 100 \times 10^9/l$	
BINET			
BAJO RIESGO	A	< 3 áreas linfoides	> 15 años
RIESGO INTERMEDIO	B	≥ 3 áreas linfoides	6-8 años
ALTO RIESGO	C	Hb < 10 g/dL o Plaquetas $< 100 \times 10^9/l$	3-5 años

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

Factores /pronósticos de respuesta al tratamiento

Factores asociados a la enfermedad

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

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

- **Citogenética Convencional:** el cariotipo complejo ≥ 3 alteraciones cromosómicas es de pronóstico desfavorable.
- **Mutaciones genéticas:** pronóstico desfavorable: mutaciones de *TP53*, *ATM*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *EGR2*, *BIRC3* y *POT1*.

Pronóstico favorable: Mutaciones de *MYD88*.

Factores dependientes del paciente

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

Respuesta al tratamiento previo y duración de la respuesta al tratamiento anterior

Recaída $< y >$ de 36 meses: pronóstico desfavorable y favorable, respectivamente.

Índice pronóstico internacional: CLL-IPI

Factores predictivos de supervivencia	ESTADIO	PUNTUACIÓN
EDAD >65 AÑOS		1
ESTADIO CLÍNICO RAI>0		1
DEL17P/TP53 MUTADO		4
IGVH NO MUTADO		2
BETA 2 MICROGLOBULINA: >3,5 mg/dL		2
GRUPOS DE RIESGO	Puntuación de factores de riesgo	SG a 5 años
BAJO RIESGO	0-1	93%
INTERMEDIO	2-3	79%
ALTO RIESGO	4-6	64%
MUY ALTO	7-10	23%

TRATAMIENTO

Indicación de tratamiento

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

- Fallo medular progresivo: anemia, trombocitopenia progresiva.
- Síntomas relacionados con la enfermedad: astenia severa (ECOG>2); sudación nocturna (>1 mes); fiebre>38°C (sin infección durante>2 semanas), o pérdida de peso (>10% en 6 meses).
- Esplenomegalia progresiva o masiva (>6cm por debajo del borde costal).
- Conglomerados adenopáticos de gran tamaño (>10cm) o adenopatías de crecimiento progresivo.

- Tiempo de duplicación linfocitario≤6meses o incremento >50% de la linfocitosis en 2 meses (únicamente aplicable si linfocitosis >30x10⁹/l).
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmune refractaria a la corticoterapia.
- Afectación sintomática o funcional de otros órganos o tejidos: piel, riñón, pulmón...

Evaluación al diagnóstico y pre-tratamiento:

ESTUDIO	PRÁCTICA GENERAL
DIAGNÓSTICO	
Hemograma con fórmula leucocitaria y reticulocitos y frotis de SP	Siempre
Inmunofenotipo (SP/MO/adenopatía)	Siempre (recomendable que el panel diagnóstico incluya además AgCD38 y AgCD49d)
PRETRATAMIENTO: No está indicado realizar los estudios biológicos (FISH, Mutaciones etc...) al diagnóstico, solo pre-tratamiento de 1º línea o tras refractariedad /recáida sintomática pre-tratamiento	
Historia clínica, Síntomas B, ECOG, Comorbilidades	Siempre
Exploración física: medición de adenopatías y visceromegalias	Siempre
Bioquímica general (Creatinina con Aclaramiento, LDH, urato, Pruebas de Función hepática)	Siempre
Beta-2 microglobulina	Siempre
Coombs directo	Siempre
Proteinograma, dosificación de Ig; Inmunofijación si CM	Siempre
Serología viral (VHB, VHC, VIH, CMV, VEB)	Siempre
Aspirado /Biopsia de MO	Recomendable en caso de citopenia ^a
Citogenética convencional (Cariotipo)	Recomendable
FISH: del(13q), del(11q), +12, del 17p	Siempre ^b

Estudio de mutaciones TP53 (al menos exones 4-10; eventualmente exones 2-11)	Siempre ^b
Mutaciones de otros genes: <i>ATM</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>ERG2</i> , <i>BIRC3</i> y <i>POT1</i> (mal pronóstico) y <i>MyD88</i> (buen pronóstico)	Solo ensayos clínicos
Estado mutacional de IGVH	Siempre ^c
RX Tórax. Ecografía abdominal. Electrocardiograma	Recomendable
TC+/-PET	No, generalmente ^d

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

Algoritmos terapéuticos

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

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

Tratamiento de 1ª línea:

- **Paciente “fit”, “robusto”, “go-go”:** paciente sin comorbilidad significativa.
- **Paciente “No fit”, “vulnerable”, “slow-go”:** paciente con comorbilidad significativa.
- **Paciente frágil “no go”:** Paciente frágil por comorbilidades y/o factores asociados a la edad que lo hacen inhábil para tratamiento efectivo.
- **Función renal alterada:** No se aconseja la administración de Fludarabina si aclaramiento de creatinina <60 ml/min ni de Bendamustina si aclaramiento de creatinina <40 mL/min.

Tabla 4 TRATAMIENTO DE 1º LÍNEA

Del 17p y/o TP53 mutado	IBRUTINIB VENETOCLAX IDELALISIB-Rituximab (a)			
TP53 normal (No del 17p No TP53 mutado)	IGVH mutado Y No del11q (no ATM mutado)	Menor de 65 años Fit	Mayor de 65 años Fit	Comorbilidad significativa No fit
		<i>Por orden de preferencia:</i> FCR (b) Ibrutinib	<i>Por orden de preferencia:</i> BR (c) Ibrutinib	<i>Por orden de preferencia:</i> Ibrutinib (d) Obi-Clb
	IGVH no mutado y/o del11q (ATM mutado)	Menor de 65 años Fit	Mayor de 65 años Fit	Comorbilidad significativa No fit
		<i>Por orden de preferencia:</i> Ibrutinib (e) FCR	<i>Por orden de preferencia:</i> Ibrutinib (f) BR	<i>Por orden de preferencia:</i> Ibrutinib (g) Obi-Clb
Paciente anciano frágil	Agentes alquilantes (Cloramubicilo, Ciclofosfamida) +/- esteroides dosis bajas			

Obi: Obinutuzumab; **Clb:** Cloramubicilo; **FCR:** Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab; **BR:** Bendamustina, Rituximab.

- (a) MZ FAROOQUI. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):169-176; AW Roberts. *N Engl J Med.* 2016; 374:311–22; RR Furman. *N Engl J Med.* 2014; 370:997–1007;
 (b) K FISCHER ET AL. (Phase 3 -CLL-8) *Blood.* 2016;127 (2):208; CHAI-ADISAKSOPHA ET AL. *Blood.* 2017;130: 2278; S O'BRIEN ET AL. *Am J Hem.* 2019;1;
 (c) B EICHORST ET AL. (Phase 3-CLL-10) *Lancet Oncol.* 2016;17: 928-42; S O'BRIEN ET AL. *Am J Hem.* 2019;1-9;
 (d) C MORENO ET AL. (Phase 3- iLLUMINATE) *Lancet Oncol.* 2019; 20:43-56; A TEDESCHI ET AL. *Blood.* 2017130: 1746;
 (e) TD SHANAFELT ET AL. (Phase 3-ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912), ASH (LBA-4), 2018;
 (f) J Woyac et al. (Phase 3-Alliance North American Intergroup Study A041202), *N Engl J Med.* 2018, 379:2517;
 (g) C MORENO ET AL. (Phase 3- iLLUMINATE) *Lancet Oncol.* 2019; 20:43-56; A TEDESCHI ET AL. *Blood.* 2017;130: 1746.

Tratamiento de la LLC en recaída o refractaria

Definiciones

- **Recaída:** progresión de la enfermedad al menos 6 meses después de conseguir RC o RP.
- **Refractaria:** fallo para conseguir al menos una respuesta parcial con un tratamiento o progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último tratamiento recibido.

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

Algoritmo de tratamiento de la LLC recaída/refractaria:

TABLA 5	
Inmuno-QT previa (FCR, BR, Anti-CD20+Clb) (independientemente del tiempo a la recaída)	IBRUTINIB ^(a) o VENTOCLAX-Rituximab ^(b) IDELALISIB-Rituximab ^(c)
Inhibidor BCR previo (d) (Ibrutinib, Idelalisib)	R/R o intolerante a IDELALISIB-Rituximab → IBRUTINIB o VENETOCLAX-Rituximab R/R o intolerante a IBRUTINIB → VENETOCLAX-Rituximab IDELALISIB-Rituximab
Venetoclax +/- Rituximab previo	IBRUTINIB IDELALISIB-Rituximab

- (a) S O'BRIEN ET AL. *Blood*, 2018;31:1910; S O'BRIEN ET AL. *Am J Hem*, 2019:1-9
 (b) AP KATER ET AL. (Phase 3 MURANO study). *Journal of Clinical Oncology*, 2018. DOI: 10.1200/JCO.18.01580.
 (c) R R FURMAN. *N Engl J Med*. 2014;370:997–1007.
 (d) AR MATO. *Annals of Oncology*, 2017; 28: 1050–1056; JA Jones. *The Lancet Oncology*, 2018; Vol 19:65-75.

Considerar ALO-TPH de intensidad reducida en menores de 65 años y donante HLA idéntico o ensayo clínico, que hayan progresado tras al menos una línea con nuevos agentes (Ibrutinib o Venetoclax) (Recomendación de expertos). Otra alternativa que se está explorando es terapia CAR-T cell.

Valoración de respuesta según el grupo IWCLL

-Para tratamientos de inmunoterapia, la evaluación de la respuesta se hará en torno a los 2 meses de finalizar el tratamiento.

-Para tratamientos continuos (iBCR, iBCL2), la evaluación debe hacerse a los 2 meses de conseguir la máxima respuesta, sin necesidad de suspender el fármaco.

TABLA 6			
Parámetro	Remisión Completa	Remisión Parcial	Enfermedad Progresiva
GRUPO A*			
Adenopatías	Ninguna >1,5 cm	Descenso >50%	Aumento >50%
Hepatomegalia	No	Descenso >50%	Aumento >50%
Esplenomegalia	No	Descenso >50%	Aumento >50%
Linfocitos (SP)	<4 x10 ⁹ /L **	Descenso 50% del basal	Aumento 50% del basal
Médula ósea (MO)	Normocelular; <30% linfocitos; No nódulos linfoides B; MO hipocelular: RCi***	>30% de linfocitos o nódulos linfoides	Aumento de linfocitos >30%
GRUPO B*			
Plaquetas	100 x10 ⁹ /L	>100 x10 ⁹ /L o aumento del 50% del basal	Descenso >50% del basal (por infiltración)
Hemoglobina	>11 g/dL	>11 g/dL o aumento del 50% del basal	Descenso > 2g/dL del basal (por infiltración) --
Neutrófilos	>1.5 x10 ⁹ /L	>1.5 x10 ⁹ /L o aumento del 50% del basal	

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

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

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

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

ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA (EMR)

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

No solicitar de forma rutinaria estudio de EMR.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

• **FCR:** 6 ciclos/28 días. Fludarabina 25mg/m² IV días 1-3 (alternativa: 25mg/m² PO días 1-5), Ciclofosfamida 250mg/m² IV día 1-3 (alternativa: 150mg/m² PO días 1-5), Rituximab 375mg/m² IV día 1 ciclo 1, después 500mg/m² ciclos 2-6.

BR: 6 ciclos/28 días. : 1ª línea: Bendamustina 90 mg/m² IV días 1 y 2, Rituximab 375mg/m² IV días 1, ciclo 1, después 500mg/m² ciclos 2-6. 2ª línea: Bendamustina 70 mg/m², resto del esquema similar a 1ª línea.

- **R-Clb:** Clorambucilo: 10 mg/m²/d PO días 1-7 o 0.5 mg/Kg d1 y 15 de cada ciclo; Rituximab 375mg/m² IV día 1 ciclo 1, después 500mg/m² ciclos 2-8.
- **Obinutumumab-Clorambucilo:** Clorambucilo 0.5 mg/Kg d1 y 15 de cada ciclo.
- **Obinutumumab** 1000 mg días 1, 8 y 15 del 1º ciclo y día 1 de ciclos 2-6, cada 28 días.
- **Clorambucilo:** 0.4-0.8mg/Kg /día, VO cada 15-28 días. Ciclos c/15 días hasta 6 meses y ciclos/28 días hasta 1 año si respuesta.
- **Clorambucilo en monoterapia:** 2-6 mg VO diario para controlar síntomas .
- **Ciclofosfamida:** 50 mg/día VO para controlar síntomas .
- **Ibrutinib:** 420mg/día VO hasta progresión .
- **Idelalisib-Rituximab:** Idelalisib 150 mg/12h VO hasta progresión. Rituximab 375mg/m² 375mg/m² IV día 1 ciclo 1, seguido de 500 mg/m² cada 2 semanas x 4 dosis y cada 4 semanas x3 dosis (total de 8 dosis).
- **Venetoclax:** Rampa semanal iniciando 20 mg/día y duplicando la dosis cada semana hasta 400 mg/día. Profilaxis de síndrome de lisis tumoral (SLT) con rasburicasa en paciente de alto riesgo de SLT.
- **Venetoclax-Rituximab:** Tras completar la rampa, Rituximab 375 mg/m² día 1 de ciclo 1 y 500 mg/m² día 1 ciclos 2 a 6 contando ciclos de 28 días. Completar 2 años de venetoclax desde el día 1 ciclo 1.

PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DURANTE INMUNOQUIMIOTERAPIA

Profilaxis antiinfecciosa:

- **Pneumocystis jirovecii:** Pacientes en tratamiento con esteroides/análogos de purinas/Idelalisib: Trimetropin-Cotrimoxazol

(1 comp c/12 h, dos días a la semana) o alternativas: Pentamidi-
na inhalada (300 mg inhalada al mes) o dapsona (100 mg/día).

- **Reactivación de Herpes simple y Herpes zoster:** Pacientes con serología IgG(+) y análogos de purinas, /Alemtuzumab: Aciclovir 400-800 mg/12h.
- **Monitorización de Citomegalovirus (CMV):** En caso de tratamiento con Idelalisib al menos mensual y semanal en el caso de tratamiento con Alemtuzumab.
- **Antifúngicos:** solo en caso de esteroides, especialmente si se combina con Alemtuzumab: Fluconazol: 200mg/día.
- **Inmunoglobulinas Intravenosas:** 0.3-0.5 g/Kg mensual, solo si infecciones de repetición graves e IgG <500 mg/dL.
- **Tuberculosis:** Profilaxis durante 6 meses si tuberculina/Immunoforon positivo. Cimidón B6 (300mg/d)
- **Hepatitis B:** Profilaxis si HBsAg y/o HBcAC y ADN viral positivo o HBsAg negativo con anticore positivo. Monitorizar la carga viral si Ac anticore positivo: Tenofovir (200mg/dia) o Entecavir (0.5 mg/d)
- **Vacunaciones:** Seguir el calendario vacunal correspondiente a su edad: influenza anual y anti-neumocócica 13-valente.

Tratamiento de las complicaciones:

- **Anemia Hemolítica Autoinmune:**
 - **1ª línea:** Predisona 1mg/Kg/día. 2ª línea: Rituximab, ciclosporina, Inmunoglobulinas, Ibrutinib.
- **Trombocitopenia Inmune:**
 - **1ª línea:** Predisona 1mg/Kg/día. 2ª línea: Rituximab, ciclosporina, Inmunoglobulinas.
- **Trombocitopenia central y/o refractaria:**
 - Agonistas de la trombopoyetina: Romiplostin/Eltrombopag
- **Anemia no hemolítica:** Eritripoyetina (Ej. Darbopoyetina 500 U subcutáneas C/15 días).
 - Transfundir Productos irradiados en caso de Tratamiento con análogos de purinas, bendamustina y alemtuzumab.



15

LINFOMA DE HODGKIN

VALORACIÓN INICIAL

VALORACIÓN GENERAL

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

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ANALÍTICAS

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

Pruebas de imagen

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

Otras pruebas

- Biopsia de MO: No se requiere de forma rutinaria. Sólo será necesaria para aclarar citopenias o lesiones dudosas. Las captaciones focales del PET se consideran positivas. La captación difusa no se considera infiltrativa sino hiperplasia reactiva.

- Electrocardiograma y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecografía o por Ventriculografía. En caso dudoso, se hará una RMN cardíaca.
- Espirometría y DLCO si tabaquismo / enfermedad respiratoria previa.
- Test de embarazo en mujeres jóvenes.
- Preservación de la fertilidad según disponibilidad y urgencia. Para pacientes que vayan a ser tratados con ABVD no se considera necesario.

ESTADIFICACIÓN

Se utilizará el Sistema de estadiaje de Ann Arbor, revisión de Cos-towolds y criterios actuales de Cheson 2014. Ver el apartado adecuado de esta guía.

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

PRONOSTICO CLÍNICO

Estadios localizados

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

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

FACTORES DE RIESGO	ESTADIO CLÍNICO			
	IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Ninguno	Precoz favorable	Precoz bajo riesgo	Avanzado	Avanzado
≥ 3 áreas linfoides afectadas	Precoz Intermedio	Precoz Intermedio	Avanzado	Avanzado
VSG elevada	Precoz Intermedio	Precoz Intermedio	Avanzado	Avanzado
Gran masa mediastínica	Precoz Intermedio	Avanzado	Avanzado	Avanzado
Enfermedad extranodal	Precoz Intermedio	Avanzado	Avanzado	Avanzado

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

Estadios localizados

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

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

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

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO-TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

Estadio localizado de pronóstico favorable

La recomendación actual de nuestro grupo:

- Opción A (GHSg): 2 ciclos de ABVD + RT de campos afectos (IFRT) 20 Gy
- Opción B (RAPID)*: 3 ciclos ABVD y tratamiento guiado por PET:
 - PET Deauville 1-2: fin de tratamiento.
 - PET Deauville 3-5: 4º ciclo ABVD y RT en campo afectado (IFRT) 30Gy.

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

Estadios localizados de pronóstico desfavorable

También se plantean dos posibilidades:

- Opción A (GHSg): 4 ciclos de ABVD seguido de RT de campos afectos (IFRT) 30 Gy.
- Opción B (RAPID)*: 3 ciclos ABVD y tratamiento guiado por PET:

- PET Deauville 1-2: fin de tratamiento.
- PET Deauville 3-5: 1 ciclo más de ABVD y RT en campo afectado (IFRT) 30Gy.

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

Los casos de recaída local en el sitio de afectación inicial en los pacientes tratados inicialmente con QT sola, pueden tratarse con RT reservando el tratamiento sistémico de rescate solamente si es necesario.

Estadios avanzados

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

Hay varias posibilidades:

- 1. ABVD o BEACOPPescalado x6.** Hay que tener en cuenta que es muy importante mantener la intensidad de dosis sin retrasos de tratamiento. Se recomienda G-CSF como profilaxis secundaria para reducir retrasos.
- 2. AVD x6 +/- inmunoterapia.** Desde febrero de 2019 está aprobada por la EMA el uso de inmuoquimioterapia con Brentuximab-AVD en los pacientes con estadio IV, aunque no parece que aporte ventajas en pacientes mayores de 60 años, salvo la omisión de la Bleomicina. Está pendiente de aprobación precio de financiación en España y requiere usar G-CSF en profilaxis primaria y control exhaustivo de posible neuropatía periférica asociada.

Tratamiento adaptado a la respuesta

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

ABVD x2:

1. PET Deauville 1-3: seguir hasta completar 6 ciclos (suprimiendo la Bleomicina tras el 2º ciclo en caso de ABVD).
2. PET Deauville 5: pasar a QT de rescate y autotrasplante
3. PET Deauville 4: se plantean 2 posibilidades:
 - 3.1) Escalar a BEACOPP-escalado, hasta 6 ciclos
 - 3.2) Seguir hasta 4 ciclos y repetir el PET:
 - PET Deauville 1-3: ABVD hasta 8 ciclos
 - PET Deauville 4-5: pasar a 2ª línea y trasplante

BEACOPP- escalado x2:

1. PET Deauville 1-3:
 - Añadir BEACOPP- escalado x2 hasta completar 4 ciclos
 - Bajar a ABVD x4 (total 6 ciclos)
2. PET Deauville 4-5: seguir con BEACOPP- escalado x4 hasta completar 6 ciclos y añadir RT en zonas PET positivas

Radioterapia complementaria (30gy)

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

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO: TRATAMIENTO EN RECAÍDA/RESISTENCIA

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

Quimioterapia de rescate y trasplante de progenitores hematopoyéticos (tph)

ESHAP

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

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

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

Brentuximab vedotin (anti CD30) (Bv)

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

Auto TPH acondicionado con BEAM

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

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

Factores predictores de recaída post TPH: enfermedad refractaria primaria o recaída previa precoz (<12 meses), respuesta previa al trasplante menor de RC, 2 o más tratamientos de rescate previos, afectación extranodal y síntomas B. Sin embargo, hoy día una PET positiva pre-trasplante es el principal factor predictivo de fallo terapéutico.

En aquellos pacientes con PET-positiva pre-trasplante o con dos o más de los factores antes listados se recomienda consolidación post-TPH con Brentuximab vedotin, iniciándolo a los 30-45 días post-trasplante (1.8 mg/Kg cada 3 semanas x16 ciclos).

Inhibidores *check-point* (anti PD1)

Nivolumab y Pembrolizumab logran respuestas globales del 53-87%, incluyendo un 17-20% de completas, en pacientes muy tratados. En España Nivolumab ya está aprobado en pacientes en recaída/refractarios tras auto-TPH y Brentuximab vedotin, o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a Brentuximab vedotin.

TPH alogénico

Se recomienda para pacientes jóvenes en recaída post auto-TPH con enfermedad sensible al tratamiento de rescate. También se puede considerar en estos casos en los que el TPH no se ha podido llevar a cabo. En casos de enfermedad muy resistente, se puede considerar el Tandem Auto-Alo como una posibilidad. En la actualidad, el donante de progenitores más recomendable es el haploidéntico.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN EN EDAD AVANZADA

TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA

Estadios localizados

Es recomendable usar PET. El tratamiento inicial es:

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

Estadios avanzados

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

En los pacientes no candidatos a poliquimioterapia se podría utilizar Brentuximab vedotín en monoterapia o asociado a DTIC, aunque al igual que otras combinaciones de quimioterapia y brentuximab en recaída no está en ficha técnica y se requiere una aprobación específica.

TRATAMIENTO SIN INTENCIÓN CURATIVA

Ciclofosfamida/Prednisona, ChlVPP, Bendamustina

LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCÍTICO-NODULAR

Tratamiento de 1ª línea

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

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

Tratamiento de las recaídas

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

SEGUIMIENTO

Durante el tratamiento:

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

Tras la remisión completa:

- Anamnesis y exploración física y biología completa cada 3 meses los 2 primeros años, cada 6 meses los 3 años siguientes y posteriormente de forma anual.
- No se recomienda TC secuencial salvo que hubiera masa residual o sospecha de recaída.
- No está indicado el seguimiento con PET, salvo sospecha de recaída. Vigilancia de toxicidad a largo plazo:
 - Control de factores de riesgo cardiovascular (antraciclinas, radioterapia mediastínica).
 - Vigilancia de neoplasia mamaria en mujeres irradiadas (empezar a 8 años de acabar el tratamiento).
 - Vigilancia de neo de pulmón en pacientes que han recibido RT pulmonar.
 - Vigilancia anual de hipotiroidismo en pacientes que han recibido RT en cuello y/o mediastino superior.
 - Si precisan, transfusión de componentes irradiados de por vida.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

- **ABVD**: Adriamicina i.v.(25 mg/m², d 1 y 15); Bleomicina iv (10 mg/ m², d 1 y 15); Vimblastina i.v. (6 mg/ m², d 1 y 15); Dacarbacina i.v. (DTIC) (375 mg/ m², d 1 y 15).

- **Bv-AVD:** Adriamicina i.v.(25 mg/m², d 1 y 15), Vimblastina i.v. (6 mg/ m², d 1 y 15); Dacarbacina i.v.; (DTIC) (375 mg/ m², d 1 y 15). Brentuximab vedotin: 1.2 mg/Kg en 30 minutos a la hora de cada AVD.
- **BEACOPP escalado:** Bleomicina i.v. (10 mg/ m², d 8); Etopósido i.v. (200 mg/ m², d 1 a 3); Adriamicina i.v. (35 mg/ m², d 1); Ciclofosfamida i.v. (1.200 mg/ m², d 1); Vincristina i.v. (1.4 mg/ m², máximo 2 mg, d 8); Procarbicina p.o. (100 mg/m²/d) d 1 a 7); Prednisona p.o. (40 mg/m²/d d1 a 14).
- **ESHAP:** Etopósido i.v. (40 mg/m², d 1 a 4); Metilprednisolona i.v. (500 mg/ m², d 1 a 4); Cisplatino i.v.(25 mg/ m², d 1 a 4); Citarabina i.v. (2.000 mg/ m², d 5).
- **ADCETRIX (Brentuximab Vedotina):** 18 mg/Kg (máximo 180 mg) iv cada 3 semanas.
- **VEPEMB:** Vimblastina i.v. (6 mg/m², d 1); Ciclofosfamida i.v. (500 mg/ m², d 1); Procarbicina p.o. (100 mg/ m², d 1 a 5); Prednisolona p.o. (30 mg/ m², d 1 a 5); Etopósido p.o. (60 mg/ m², d 15 a 19); Mitoxantrone i.v. (6 mg/ m², d 15) Bleomicina i.v. (10 mg/ m², d 15).
- **ChIVPP:** Clorambucilo p.o. (6 mg/m², d 1 a 14); Procarbicina p.o.(100 mg/ m², d 1 a 14); Prednisona p.o. (40 mg, d 1 a 14); Vimblastina i.v. (6 mg/ m², d 1 y 8)
- **PVAG:** Prednisona p.o. (40 mg/m², d 1 a 5); Vimblastina iv (6 mg/ m², d 1), Adriamicina i.v. (50 mg/ m², d 1), Gemcitabina iv (1.000 mg/ m², d 1).
- **BRENTUXIMAB-DTIC:** Brentuximab vedotin (BV) 1.8 mg/Kg y Dacarbacina 375 mg/m², cada 3 semanas durante 12 ciclos seguido de 4 ciclos más de BV. En casos de Aclaramiento de Creatinina <30mL/min: reducción de dosis de BV a 1.2 mg/Kg y de Dacarbacina a 260 mg/m².
- **OPDIVO (Nivolumab):** 3 mg/kg mg i.v cada 2 semanas



16

MANEJO DE LOS NUEVOS FÁRMACOS

ASPECTOS PRÁCTICOS EN EL MANEJO DE LOS FÁRMACOS DIANA e INHIBIDORES PD-1

IBRUTINIB:

1. Linfocitosis por redistribución compartimental (liberación de linfocitos desde ganglios y bazo a sangre periférica): Generalmente transitoria al inicio del tratamiento, aunque puede durar meses. A pesar de casos de linfocitosis masiva (>500.000 linfocitos/mcL) son extremadamente raros los casos de leucostasis y síndrome de lisis tumoral; Tampoco se han descrito complicaciones en casos de cifras de linfocitos muy elevadas previas al inicio del tratamiento. Ninguna de las dos situaciones precisa medidas profilácticas específicas.

2. Patología cardiovascular: Ibrutinib es arritmógeno, probablemente por inhibición "off target" de otras kinasas, como la vía ATK: lo más frecuente es fibrilación auricular (incidencia 6-20%), pero se han descritos casos aislados de arritmias ventriculares y muerte súbita. Las complicaciones cardiacas son más frecuentes en pacientes con patología cardiovascular previa.

- 2.1. Realizar electrocardiograma previo al inicio de Ibrutinib; Recomendable realizar también ecocardiograma.
- 2.2. En pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular (calculadora www o app de riesgo cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología): intentar controlar factores de riesgo (TA, diabetes, dislipemia...) previo al inicio del tratamiento con Ibrutinib.
En casos de FA y/o necesidad de tratamiento anticoagulante previos: valorar otra alternativa de tratamiento a Ibrutinib.
En caso de afectación cardiaca grado 3-4: valorar otra alternativa de tratamiento a Ibrutinib.
En caso de síncope de origen no aclarado, valorar otra alternativa de tratamiento a Ibrutinib.

2.3. La aparición de Fibrilación Auricular (FA) durante Ibrutinib no contraindica el tratamiento con el mismo. En casos leve- moderados (grado 1-2) no se requiere interrupción de Ibrutinib; en casos severos (grado 3-4) interrumpir Ibrutinib y reiniciarlo una vez que se haya controlado la FA. En caso de no conseguir buen control de la FA y/o sintomatología 2º valorar otra alternativa de tratamiento a Ibrutinib.

2.4. Tratamiento de la FA: Se prefiere el control de la frecuencia cardiaca con betabloqueantes al uso de anti-arrítmicos. En caso de precisar digoxina administrar con una separación de al menos 6h de la toma de Ibrutinib y monitorizar los niveles de forma estrecha. No se recomienda usar diltiazem, verapamilo ni amiodarona de forma conjunta con Ibrutinib por interacción medicamentosa.

3. Riesgo hemorrágico: Ibrutinib interfiere con la agregación plaquetaria a varios niveles: disminuye la agregación plaquetaria mediada por colágeno y factor von Willebrand, así como la adhesión plaquetaria al fibrinógeno y la activación de CLEC-2 (estabilidad del trombo plaquetario). El riesgo relativo de hemorragia de cualquier grado durante tratamiento con Ibrutinib es de 2.7 y el de hemorragia mayor es de 1.66.

3.1. Trombopenia: en casos de trombopenia moderada-severa, sobre todo al inicio del tratamiento con Ibrutinib, pueden observarse equimosis que pueden ser extensas pero que no requieren suspender el tratamiento ni disminución de dosis, a no ser que acompañen de sintomatología hemorrágica a otros niveles.

3.2. Sangrado: en casos de hemorragia grado 3-4 se recomienda transfusión de Plaquetas (en cantidad suficiente para asegurar un 50% de plaquetas frescas). Existe controversia actual en el beneficio de realizar transfusión de plaquetas en cualquier caso de sangrado en SNC en paciente anti-agregado.

3.3. Cirugía programada: suspender Ibrutinib 3-7 días antes y después de la intervención según sea cirugía menor o mayor. Atención: al retirar Ibrutinib puede existir un efecto de rebote (*tumor-flare*) que se trataría con esteroides. **Cirugía urgente,** transfusión de Plaquetas (en cantidad suficiente para asegurar un 50% de plaquetas frescas).

3.4. Antiagregación: En prevención 2º de IAM o ictus se recomiendan dosis bajas de AAS (81-100 mg/d). En pacientes que precisen doble anti-agregación valorar otra alternativa de tratamiento a Ibrutinib.

Evitar uso continuado de complementos de vitamina E o aceite de pescado.

Evitar uso continuado de anti-inflamatorios no esteroides (AINE) no selectivos; Los AINE COX-1 selectivos como Celecoxib (no interfiere con la agregación plaquetaria) y Meloxicam (interfiere mínimamente) pueden usarse junto a Ibrutinib.

3.5. Anticoagulación: En pacientes que precisen iniciar anticoagulación, usar anticoagulantes de acción directa (ACODS); No hay consenso en cuál es el mejor y generalmente se recomienda usar la menor dosis eficaz (Ibrutinib aumenta los niveles de los ACODS). Apixaban y Rivaroxaban parecen los más adecuados por mínima interacción con Ibrutinib. Algunos expertos prefieren Dabigatran por la posibilidad de antídoto (Idarucizumab) en caso de hemorragia mayor, sin embargo parece que es el ACOD que más podría verse afectado por Ibrutinib por ser sustrato de gp-P (administrarlo con una separación de al menos 6h de la toma de Ibrutinib).

Los pacientes previamente anticoagulados con anti-vitámicos K (AVK) con niveles muy estables y sin complicaciones hemorrágicas previas, podrían seguir con el tratamiento aunque con una vigilancia muy estrecha. En ficha

técnica no se recomienda el uso de anti-vitámicos K y se han excluido de la mayoría de los ensayos clínicos.

4. Clínica infecciosa: La inhibición de BTK afecta la inmunidad innata (reconocimiento antigénico por receptores Toll-like, maduración y función de neutrófilos y macrófagos, función de IL-2 inducible tirosin kinasa...).

Son frecuentes las infecciones, más en pacientes tratados previamente con inmuno-QT que en 1º línea. Generalmente aparecen en los primeros 6-12 meses de tratamiento. La neumonía es la complicación infecciosa grave más frecuente.

4.1. Hepatitis B Hepatitis pasada (HBsAg negativo, HBcAc positivo, DNA indetectable): monitorización de serología y carga viral cada 3 meses o profilaxis con Entecavir (0.5 mg/d) o Tenofovir (200 mg/d).
Hepatitis crónica (HBsAg positivo): profilaxis con Entecavir (0.5 mg/d).

4.2. Vacunación anti-neumocócica (preferible la 13-valente) antes del inicio de Ibrutinib. Vacunación anti-gripal estacional anual, aunque Ibrutinib parece afectar de forma importante la respuesta serológica.

4.3. Pneumocystis jirovecii: parece que existe aumento de incidencia en los 6-12 primeros meses de tratamiento con Ibrutinib incluso en pacientes en 1º línea sin factores de riesgo clásicos (no esteroides prolongados previos, cifras elevadas de LT-CD4 >200/mcL); Realizar profilaxis con Trimetoprim/sulfametoxazol (1 cp/12 h dos días a la semana) los 6-12 primeros meses de tratamiento y posteriormente valorar continuar en pacientes de alto riesgo para padecer esta infección.

4.4. Hongos: riesgo aumentado de aspergilosis invasiva en pacientes con Ibrutinib y tratamiento prolongado esteroideo (especialmente linfoma cerebral). En caso de precisar

profilaxis en pacientes de alto riesgo (esteroides prolongados, infección fúngica previa...) valorar Isavuconazol.

4.5. Virus: En pacientes con inmuno-quimioterapia previa y/o antecedentes de herpes zoster, se recomienda profilaxis oral o vacuna recombinante. No se precisa monitorización de CMV. Descritos casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en pacientes tratados con Ibrutinib que habían recibido tratamiento inmunosupresor previo o concomitante.

5. Otras complicaciones:

5.1. Diarrea: aparece al inicio del tratamiento (3-4 primeras semanas) y suele ser leve y autolimitada: no precisa suspender Ibrutinib. En caso de ser de mayor intensidad (una vez descartada la etiología infecciosa) asociar Loperamida.

5.2. Artralgias y mialgias: poco frecuentes; generalmente son leves-moderadas, aparecen al inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente. En caso de precisar tratamiento valorar paracetamol y si no hay respuesta: Celecoxib, Meloxicam o Metamizol.

5.3. Rash: poco frecuente, generalmente leve y autolimitado; más frecuente en pacientes con historia de hipersensibilidad a otros fármacos. En caso de precisar tratamiento: esteroides tópicos y antihistamínicos.

5.4. Citopenias autoinmunes previas activas o resueltas: no son contraindicación para inicio de Ibrutinib, que generalmente ayuda en el control de las mismas. Ocasionalmente puede aparecer "flare" transitorio. En caso de citopenia autoinmune emergente durante el tratamiento con Ibrutinib (muy baja frecuencia), se puede iniciar tratamiento dirigido a la citopenia inmune (esteroides, Rituximab), valorando riesgo infeccioso añadido.

5.5. Enfermedad Intersticial pulmonar (EPI): interrumpir de forma transitoria Ibrutinib; en caso de no resolución o reaparición de síntomas, valorar alternativa de tratamiento a Ibrutinib.

5.6. Cáncer cutáneo diferente al melanoma: aumento de incidencia en pacientes bajo Ibrutinib.

6. Interacciones medicamentosas:

- Ibrutinib se metaboliza a través del citocromo CYP3A4, por lo que hay que vigilar la interacción de fármacos de uso frecuente que también se metabolizan por esta vía (Quinolonas, Macrólidos, Azoles, Amiodarona, Verapamilo, Diltiazem, antiretrovirales, etc.) para ajustar la dosis de Ibrutinib. (Consultar ficha técnica de Ibrutinib en <http://cima.aemps.es>).
- Se recomienda no comer pomelo, fruta de la estrella ni la variedad de naranja amarga (naranja de Sevilla).
- También inhibe la gp-P, por lo que aumenta los niveles de fármacos que se metabolizan por esta vía (p.e. Digoxina, Dabigatran...) y se recomienda separar su administración de Ibrutinib al menos 6 horas.

7. Ibrutinib debe interrumpirse en caso de cualquier toxicidad extrahematológica grado > 3 y en caso de neutropenia grado 3 con infección y/o fiebre. En cuanto remitan los síntomas extrahematológicos hasta un grado 1 o hasta su situación basal, reanudar Ibrutinib de la siguiente manera:

EPISODIO DE TOXICIDAD	MODIFICACIÓN DE DOSIS
Primero	Reanudar con 420 mg/d
Segundo	Reanudar con 280 mg/d
Tercero	Reanudar con 140 mg/d
Cuarto	Suspender

8- En caso de progresión de la LLC, el paciente debe continuar el tratamiento con ibrutinib al menos hasta el inicio de la siguiente línea de tratamiento, pues se describen casos de “flare” (recrescimiento) brusco de la enfermedad al suspenderlo.

IDELALISIB:

1. Infecciones: riesgo alto de infecciones oportunistas, recomendándose de forma sistemática profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* (hasta 2-6 meses tras suspender Idelalisib) y controles de carga viral de CMV por PCR cada 4 semanas; en caso de carga viral positiva: suspender temporalmente Idelalisib e iniciar tratamiento anticipatorio con Ganciclovir i.v. o Valganciclovir (Valcyte[®]) oral.

2. Reactividad del sistema inmune: Colitis, neumonitis, hepatitis, tiroiditis. Especialmente frecuentes cuando se usa en primera línea y en pacientes jóvenes:

2.1. Diarrea: Descartar siempre causa infecciosa. **Diarrea leve-moderada** (4-6 deposiciones/día): no suspender Idelalisib; **Diarrea severa** (>7 deposiciones/día u hospitalización por la diarrea): suspender temporalmente Idelalisib; **Diarrea grave** (grado 4): suspender Idelalisib de forma definitiva.

2.1.1. Diarrea temprana (8 primeras semanas de tratamiento): generalmente leve-moderada (grado 1-2) y autolimitada; buena respuesta a loperamida.

2.1.2. Diarrea tardía (>5-6 meses de tratamiento): mala respuesta a antidiarreicos (loperamida); Iniciar tratamiento esteroideo intestinal (budesonida) y esteroide sistémico (oral o i.v.). En caso de no resolución en 1-2 semanas o aparición de componente hemorrágico, realizar colonoscopia para descartar otras causas.

2.2. Transaminitis: control GOT/GPT cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y luego cada 3 meses

de forma indefinida: **GOT/GPT < 3 xVN (valor normal)**: no modificar dosis; **GOT/GPT >3-5 xVN**: controlar semanalmente y no modificar dosis; **GOT/GPT 5-20 xVN**: suspender temporalmente Idelalisib y reiniciar a 100 mg/12h cuando los niveles de transaminasas sean <1; **GOT/GPT >20 xVN**: suspender Idelalisib definitivamente.

2.3. Neumonitis: suspender Idelalisib en cualquier caso de tos, disnea, infiltrados intersticiales o disminución >5% en la saturación basal de O₂; Descartar causa infecciosa; Valorar esteroides empíricos. Valorar tratamiento alternativo a Idelalisib en neumonitis de cualquier grado.

3. Idelalisib debe interrumpirse en caso de toxicidad hematológica y extra-hematológica grado 3 y reiniciarse a dosis de 100 mg/d en cuanto la toxicidad sea grado 1-0 y posteriormente intentar escalar dosis a 150 mg/12h.

VENETOCLAX:

1- Síndrome de lisis tumoral: factores de riesgo: linfocitosis (>25.000/mcL), adenopatías (>5 cm) (valorar realizar TAC o ecografía abdominal) e insuficiencia renal.

1.1. Escalada progresiva de dosis según rampa de 5 semanas iniciando 20 mg/día durante una semana y duplicar la dosis cada semana hasta 400 mg/día. (20-50-100-200-400).

1.2. Otras medidas preventivas de lisis tumoral:

OTRAS MEDIDAS PREVENTIVAS DE LISIS TUMORAL:		
RIESGO DE LISIS	PROFILAXIS	MONITORIZACIÓN ANALÍTICA*
BAJO		
Ganglios < 5 cm y Linfocitos <25.000/Mm	Hidratación oral 1,5-2 litros/d	Alopurinol** Ambulante: -Pre-dosis y a las 6-8 h y 24 h (1 ^o dosis de 20 y 50 mg) -Pre-dosis en las siguientes escaladas de dosis.

INTERMEDIO			
Algún ganglio entre 5-10 cm o Linfocitos >25.000/Mm	1,5 -2 l/d oral Considerar S.Fisio IV adicional	Alopurinol**	Ambulante: -Pre-dosis y a las 6-8 h y 24 h (1º dosis de 20 y 50 mg) -Pre-dosis en las siguientes escaladas de dosis. Considerar hospitalización si: CrCl < 80 mL/min para la primera dosis de 20 y 50 mg
ALTO			
Algún ganglio > 10 cm o Linfocitos >25.000/Mm + algún ganglio >5 cm	1.5-2 L/d oral + S.Fisio IV (150-200 mL/h)	Alopurinol** Considerar Rasburicasa si ac.úrico basal elevado	Hospitalizado la 1º dosis de 20 y 50 mg -Pre-dosis y a las 4, 8, 12 y 24 horas de la 1º dosis de 20 y 50 mg Ambulante escalada de dosis siguientes: -Pre-dosis y a las 6-8h y 24h de cada dosis de escalada

*Analítica: creatinina, Na, K, Ca, fósforo y urato; ** Iniciar el alopurinol 2-3 días antes de Venetoclax.

2. Infecciones: El riesgo infeccioso por Venetoclax parece asociado a neutropenia, que ocurre generalmente en los primeros meses de tratamiento.

3. Modificación de dosis de Venetoclax:

TOXICIDAD		MODIFICACIÓN DE DOSIS
S.Lisis tumoral (cualquier grado)	Analítico	Suspender la dosis del día siguiente. -Si se resuelve en 24-48h, reiniciar a la misma dosis; -Si requiere >48h para resolverse reducir un nivel la dosis.
	Clínico [§]	Suspender la dosis del día siguiente. -Reiniciar cuando se resuelva la clínica y reducir un nivel la dosis.
Toxicidad No-hematológica Grado 3-4		1º episodio: suspender hasta toxicidad grado 1 y reiniciar a la misma dosis. > 2º episodio: suspender hasta toxicidad grado 1 y reducir 1 nivel de dosis al reiniciar (reducciones mayores según criterio médico)

Neutropenia grado 2-4 Sin fiebre ni infección	No requiere suspender Venetoclax. Asociar GCSF
Neutropenia Grado 3-4 + infección o fiebre	1º episodio: suspender hasta toxicidad grado 1 y asociar GCSF. Reiniciar a la misma dosis. > 2º episodio: suspender hasta toxicidad grado 1, asociar GCSF y reducir 1 nivel de dosis al reiniciar.
Anemia-Trombopenia Grado 4	>2º episodio: suspender hasta toxicidad grado 1 y reducir 1 nivel de dosis al reiniciar.

& : Datos analíticos de SLT con consecuencias clínicas como insuficiencia renal, arritmia, convulsiones, muerte súbita.

REDUCCIÓN NIVEL DE DOSIS POR TOXICIDAD:	
400 mg → 300 mg	100 mg → 50 mg
300 mg → 200 mg;	50 mg → 20 mg
200 mg → 100 mg;	20 mg → 10 mg

Considerar suspender el tratamiento si precisa reducciones a menos de 100 mg/d durante más de dos semanas.

4. Interacciones medicamentosas:

- Venetoclax, al igual que Ibrutinib, se metaboliza a través del citocromo CYP3A4, por lo que hay que vigilar la interacción de fármacos de uso frecuente que también se metabolizan por esta vía (Quinolonas, Macrólidos, Azoles, Amiodarona, Verapamilo, Diltiazem, antiretrovirales, etc.) para ajustar la dosis de Venetoclax. (Consultar ficha técnica de Venetoclax en <http://cima.aemps.es>).
- Se recomienda no comer pomelo, fruta de la estrella ni la variedad de naranja amarga (naranja de Sevilla).
- Inhibe la gp-P, por lo que aumenta los niveles de fármacos que se metabolizan por esta vía (p.e. Digoxina, Dabigatran...) y se recomienda separar su administración de Venetoclax al menos 6 horas.
- También inhibe el OATP1B1: vigilar toxicidad de estatinas, ya que se metabolizan por esta vía.

INHIBIDORES DE CHECK-POINT anti PD1: NIVOLUMAB y PEMBROLIZUMAB

Síntomas Generales:

- **Fatiga:** el síntoma más frecuente (16-24%), generalmente leve-moderada (1-2% G3-4). No se asocia a otros síntomas (p.e. flu-like); Mecanismo desconocido. No dosis- relacionado. Manejo: Descartar hipotiroidismo latente; Medidas generales.
- **Fiebre, escalofríos, reacciones infusionales:** Muy poco frecuentes (1-2%).

Manejo: grado 1-2 (leve-moderado): Paracetamol o AINE; Grado 3-4: Corticoide y/o antihistamínico IV

Síntomas órgano-específicos inmune-relacionados:

1. DERMATOLÓGICOS:

1.1. Cutáneos:

- Rash maculopapular (lo más frecuente) (con/sin síntomas): prurito, quemazón, tirantez.
- Vitíligo, alopecia areata, fotosensibilidad, xerosis.
- Otros poco frecuentes: rash papulo-pustular, Síndrome de Sweet, dermatitis urticarial, dermatitis liquenoide; reacciones bullosas (pernigoide bulloso Sd Steven-Johnson, Necrosis epidérmica tóxica).

1.2. Mucosos (poco frecuentes): -Mucositis, gingivitis, síndrome seco, mucositis liquenoide.

TRATAMIENTO:

Extensión y síntomas Grado 1 (maculo- pápulas <10% BSA; síntomas que No interfieren con las ABVD)

- No interrumpir el anti-PD1.

- Corticoides tópicos (potencia baja), emolientes, +/- antihistamínicos orales.

Rash Grado 2 (máculo-pápulas 10-30% BSA)

Síntomas Grado 1 (No interfieren ABVD instrumentales):

- No interrumpir el anti-PD1.
 - Corticoides tópicos (potencia media-alta) +/- antihistamínicos orales, cremas emolientes.
- Re-evaluación semanal.
- Si persiste: Interrumpir el anti-PD1 y reiniciarlo cuando la toxicidad pase a Grado 1.

Rash Grado 3 (>30% BSA y/o rash exfoliativo, ulcerado, bulloso);

Síntomas Grado 2 (Si interfieren ABVD instrumentales):

- Interrumpir el anti-PD1.
- Corticoides tópicos +/- antihistamínicos orales.
- PRD oral 0.5-1 mg/Kg/d : Cuando pase a Grado-1 retirada progresiva en 1-2 semanas.
- Empeoramiento en 48h: Metil-prednisolona iv (1-2 mg/K/g); Cuando pase a Grado-1 pasar el equivalente a vía oral y descender el corticoide en 2-4 semanas.
- Si no hay respuesta: asociar Infliximab o Micofenolato mofetil o Ciclofosfamida.

Rash Grado 4 (eritrodermia, rash purpúrico, necrosis epidérmica, Steven Johnson).

Síntomas Grado >3 (Interfieren con auto-cuidado, amenazantes para la vida)

- Suspender el anti-PD1.
- Corticoides tópicos +/- antihistamínicos orales.
- Metilprednisolona IV 1-2 mg/Kg/d ; Cuando pase a Grado-1 pasar el equivalente a vía oral y retirada progresiva en 2-4 sem.
- Si Empeoramiento en 48h: asociar Infliximab o Micofenolato mofetil o Ciclofosfamida.

Prurito persistente a pesar de corticoides y antihistamínicos: GABA agonistas (diazepam), inhibidores NK1 (aprepitant), antaidepressivos (Seroquel)

BSA (área de superficie corporal)

2. DIARREA/COLITIS: Poco frecuente (10%), generalmente leve (G3-4: 1%);

Descartar causa infecciosa.

TRATAMIENTO:

Grado 1 (<4 deqs/d; no moco ni sangre):

Seguir con el anti-PD1.

Medidas dietéticas +/- Loperamida

- Si Empeoramiento o diarrea persistente > 14 días: interrumpir el anti-PD1 y asociar PRD oral (0.5-1 mg/Kg/d)
- La Budesonida oral puede ayudar a controlar síntomas.

Grado 2: Interrumpir el anti-PD1.

Medidas dietéticas +/- Loperamida

- Si Empeoramiento o diarrea persistente > 3 días: asociar PRD oral (0.5-1 mg/Kg/d): cuando pase a grado 1 retirada progresiva en 2-4 semanas.
- La Budesonida oral (9 mg/d) puede ayudar a controlar síntomas (si no hay sangre en heces).

Grado 3-4: Interrumpir el anti-PD1.

Metil-prednisolona IV (1-2 mg/K/d); cuando pase a grado 1 retirada progresiva en 4-8 semanas

- Colonoscopia + biopsias.
- Si empeoramiento o No mejoría en 3 días: asociar anti TNF (infliximab 5 mg, a repetir en 2 semanas según evolución), Otros inmunosupresores: Micofenolato mofetil (500-1000 mg/12h) o Tacrolimus.

3. TRASTORNOS ENDOCRINOS: Poco frecuentes (1-6%) y pueden tener sintomatología muy inespecífica (fatiga, cefaleas): Hipofisitis; Hipo-hipertiroidismo; Tiroiditis; Diabetes tipo 1 o 2; Insuficiencia suprarrenal.

Manejo: Tratamiento de sustitución hormonal; Antitiroideos, Anti-diabéticos

4. HEPATITIS: Poco frecuente (5-6%) y leve moderada G 3-4: 1-2%). Descartar otros fármacos tóxicos e infecciones.

TRATAMIENTO:

Grado 1 (Ez <2.5 xVN; Brr <1.5 xVN): -No suspender anti-PD1; no medidas adicionales; monitorizar.

Grado 2 (Ez 2.5-5 xVN; Brr 1.5-3 xVN):

- Interrumpir anti-PD1.
- PRD oral (1 mg/Kg/d): Cuando pase a Grado 1 reiniciar la inmunoterapia y retirada progresiva en 1 mes.

Grado 3-4 (Ez > 5xVN; Brr >x3VN):

- Suspender el anti-PD1.
- Metil-prednisolona IV (1-2 mg/K/d): Cuando pase a Grado 1 reiniciar la inmunoterapia y retirada progresiva en 1 mes.
- Si no mejora en 3 días: Asociar Micofenolato Mofetil (1000 mg/12h); Otros inmunosupresores: Infliximab, Ciclofosfamida).

5-. NEUMONITIS: Poco frecuente (10%); Tardío (7-24 meses tras inicio de tto);

- **RX no patognomónica:** neumonitis intersticial; vidrio deslustrado, neumonía organizativa criptogenética.
- **Síntomas:** tope inspiratorio, tos, fiebre, dolor torácico, hipoxia; Con estos síntomas valorar siempre TAC AR. Descartar infección: si no se puede descartar con certeza, asociar antibiótico al tratamiento inmunosupresor, especialmente si síntomas Grado 3-4).

TRATAMIENTO:

Grado 1 (asintomático; solo cambio RX):

- No suspender anti-PD1. Monitorizar síntomas c/3d; Repetir RX en cada ciclo.

Grado 2 (síntomas que limitan ABVD instrumentales; Hipoxemia de esfuerzo: Sat O2<88%):

- Interrumpir anti-PD1.
- PRD oral (1 mg/Kg/d)
 - Si G1 en <3d: reiniciar la inmunoterapia y retirada progresiva de los corticoides en 1 mes.
 - Si no mejora en 48h: manejar como Grado 3-4.

Grado 3-4 (afectación auto-cuidado, síntomas severos; Hipoxemia de reposo: Sat O2 <88% o PaO2 <55 mmHg):

- Suspender anti-PD1.
- Metil-prednisona (2-4 mg/Kg/d)
 - Cuando pase a Grado 1 reiniciar la inmunoterapia y retirada progresiva de los corticoides en 6 semanas.
 - Si empeoramiento en 48h: valorar inmunosupresión adicional (Infliximab, Ciclofosfamida, Micofenolato mofetil)

6-. OTRAS TOXICIDADES RARAS DESCRITAS:

- **Neurológicas:** Miastenia gravis (anti PD1/PDL1 en combinación con anti-CTLA4), polineuropatía, desmielinización, Guillain-Barré, PRESS, Mielitis transversa, encefalitis, meningitis aséptica.
- **Oculares:** Inflamación ocular (Queratitis, Uveitis); inflamación orbitaria; enfermedad coroidea/retiniana.
- **Nefrológicas** (Nefritis intersticial); **Cardiopatía** (Miocarditis, pericarditis, arritmia, alteración de la función ventricular); **Pancreatitis;**
- **Hematológicas:** AHA1, PTI; Neutropenia por Ac anti-neutrófilo.

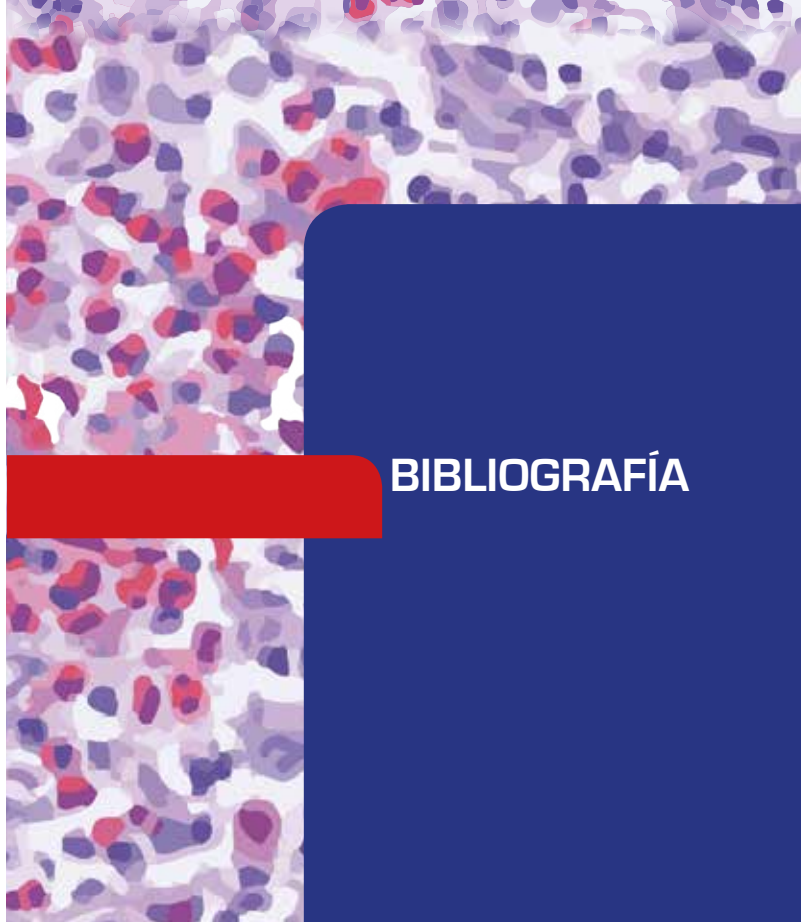
Generalmente responden a tratamiento esteroideo, aunque algunas de estas complicaciones precisen medidas más específicas (Inmunoglobulinas +/- plasmaféresis en Guillain-Barré; anti-VEGF en alteraciones coroideas...).

Infecciones oportunistas:

En aquellos casos en los que se precisa un tratamiento inmunosupresor para controlar las toxicidades aumenta el riesgo de infección oportunista (aprox. 7.5%: Pneumocystis, TBC, Listeriosis, Histoplasma...).

Se recomienda asociar TMP/SMX si la duración del tratamiento inmunosupresor es mayor de 3 semanas.

No está definido el papel de los antivirales y antifúngicos profilácticos.



BIBLIOGRAFÍA

CAPÍTULO 1. VALORACIÓN INICIAL EN TODOS LOS LINFOMAS

CHESON BD, FISHER RI, BARRINGTON SF, ET AL. *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.* J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3059-68.

SWERDLOW SH, CAMPO E, STEFANO A, ET AL. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 127:2375-2390.

SWEDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL, ET AL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva, Switzerland, WHO Press, 2008.

ADAMS HJ, KWEE TC, DE KEIZER B, ET AL. *FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis.* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41: 565.

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

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

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

SCHÖLLKOPF C, SMEDBY KE, HJALGRIM H, ET AL. *Hepatitis C infection and risk of malignant lymphoma.* Int J Cancer 2008; 122:1885.

D'ADDARIO G, DIETERLE A, TORHORST J, ET AL. *HIV-testing and newly-diagnosed malignant lymphomas.* The SAKK 96/90 registration study. Leuk Lymphoma 2003; 44:133.

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

LISTER TA, CROWTHER D, SUTCLIFFE SB, ET AL. *Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting.* J Clin Oncol 7:1630-1636, 1989.

CHESON BD, PFISTNER B, JUWEID ME, ET AL. *Revised response criteria for malignant lymphoma.* J Clin Oncol 25:579-586, 2007.

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

ELSTROM R, GUAN L, BAKER G, ET AL. *Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification.* Blood. 101:3875-3876, 2003.

BARRINGTON SF, MIKHAEL NG, KOSTAKOGLU L, ET AL. *Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group.* J Clin Oncol 32:3048-3058, 2014.

JUWEID ME, WISEMAN GA, VOSE JM, ET AL. *Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria (IWC) and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.* J Clin Oncol 23:4652-4661, 2005.

CERCI JJ, PRACCHIA LF, LINARDI CC, ET AL. *18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma.* J Nucl Med 51:1337-1343, 2010.

DUPUIS J, BERRIOLO-RIEDINGER A, JULIAN A, ET AL. *Impact of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: A prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS.* J Clin Oncol 30:4317-4322, 2012.

MICALLEF IN, MAURER MJ, WISEMAN GA, ET AL. *Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma.* Blood 118:4053-4061, 2011.

BIGGI A, GALLAMINI A, CHAUVIE S, ET AL. *International validation study for interim PET in 119 ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers.* J Nucl Med 54:683-690, 2013.

PREGNO P, CHIAPPELLA A, BELLO M, ET AL. *Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP.* Blood 119:2066-2073, 2012.

KOBE C, KUHNERT G, KAHRAMAN D, ET AL. *Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma.* J Clin Oncol 32:1776-1781, 2014.

GHIELMINI M, VITOLO U, KIMBY E, ET AL. *ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL).* Ann Oncol 24:561-576, 2013.

JERUSALEM G, BEGUIN Y, FASSOTTE MF, ET AL. *Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease.* Ann Oncol. 14:123-130, 2003.

CHESON BD: HODGKIN LYMPHOMA. *Protecting the victims of our success.* J Clinical Oncology 30:4456-4457, 2013.

CAPÍTULO 2. LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

BONNET,C., FILLET,G., MOUNIER,N., GANEM,G., MOLINA,T.J., THIEBLEMONT,C., FERME,C., QUESNEL,B., MARTIN,C., GISSELBRECHT,C., TILLY,H., & REYES,F. (2007) *CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.* J.Clin.Oncol., 25, 787-792.

COIFFIER,B., LEPAGE,E., BRIERE,J., HERBRECHT,R., TILLY,H., BOUABDALLAH,R., MOREL,P., VAN DEN NESTE,E., SALLES,G., GAULARD,P., REYES,F., LEDERLIN,P., & GISSELBRECHT,C. (2002) *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma.* N.Engl.J.Med., 346, 235-242.

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

DELARUE R, TILLY H, SALLES G ET AL. *R-CHOP14 Compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL): results of the second interim analysis of the LNHO3-6B GELA study.* Ann Oncol 2011; 22: 117-117

DUNLEAVY,K., MIKHAEL,G., SEHN,L.H., HICKS,R.J., & WILSON,W.H. (2010) *The value of positron emission tomography in prognosis and response assessment in non-Hodgkin lymphoma.* Leuk. Lymphoma, 51 Suppl 1, 28-33.

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

GHIELMINI,M., VITOLO,U., KIMBY,E., MONTOTO,S., WALEWSKI,J., PFREUNDSCHUH,M., FEDERICI,M., HOSKIN,P., MCNAMARA,C., CALIGARIS-CAPPIO,F., STILGENBAUER,S., MARCUS,R., TRNENY,M., DREGER,P., MONTERRATE, & DREYLING, M. (2012) *ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL).* Ann. Oncol.

Guía GELTAMO para diagnóstico, prevención y manejo terapéutico de la afectación del Sistema Nervioso Central en pacientes con linfoma B difuso de célula grande. https://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2016/PCSN_C_LDCGB.pdf.

HOHAUS S, TISI MC, BELLESI S, MAIOLO E, ALMA E, TARTAGLIA G, CORRENTE F, CUCCARO A, D'ALO'F, BASILE U, LAROCCA LM, DE STEFANO V. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med*. 2018 Jan;7(1):270-281.

HOLLENDER, A., KVALOY, S., NOME, O., SKOVLU, N. D., LOTE, K., & HOLTE, H. (2002) Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann. Oncol.*, 13, 1099-1107.

LIU Y, BARTA SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2019 May;94(5):604-616.

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

MARTELLI ET AL. Primary mediastinal lymphoma: diagnosis and treatment options. *Expert Rev Hematol* (2015) 8(2) 173- 186.

MILLER, T.P., DAHLBERG, S., CASSADY, J.R., ADELSTEIN, D.J., SPIER, C.M., GROGAN, T.M., LEBLANC, M., CARLIN, S., CHASE, E., & FISHER, R.I. (1998) *Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma*. *N Engl J Med*, 339, 21-26.

OKI Y, NOORANI M, LIN P, DAVIS RE, NEELAPU SS, MA L, AHMED M, RODRIGUEZ MA, HAGEMEISTER FB, FOWLER N, WANG M, FANALE M, NASTOUPIL L, SAMANIEGO F, LEE HJ, DABAJA BS, PINNIX CC, MEDEIROS LJ, NIETO Y, KHOURI I, KWAK LW, TURTURRO F, ROMAGUERA JE, FAYAD LE, WESTIN JR. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014 Sep;166(6):891-901

PETTINGELL, R., SEBBAN, C., ZINZANI, P.L., DERIGS, H.G., KRAVCHENKO, S., SINGER, J.W., THEOCHAROUS, P., WANG, L., PAVLYUK, M., MAKHLLOUFI, K.M., COIFFIER, B. *Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a post-hoc analysis from a phase III trial*. *Br J Haematol*. 2016 Sep;174(5):692-9.

PEYRADE, F., JARDIN, F., THIEBLEMONT, C., THYSS, A., EMILE, J.F., CASTAIGNES, COIFFIER, B., HAIQUN, C., BOLOGNA, S., FITOUSSI, O., LEPEU, G., FRUCHART, C., BORDESSOULE, D., BLANC, M., DELARUE, R., JANVIER, M., SALLES, B., ANDRE, M., FOURNIER, M., GAULARD, P., & TILLY, H. (2011) *Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial*. *Lancet Oncol.*, 12, 460-468.

PFREUNDSCHUH, M., KUHN, T.E., TRUMPER, L., OSTERBORG, A., TRNENY, M., SHEPHERD, L., GILL, D.S., WALEWSKI, J., PETTINGELL, R., JAEGER, U., ZINZANI, P.L., SHPILBERG, O., KVALOY, S., DE NULLY, B.P., STAHEL, R., MILPEDI, N., LOPEZ-GUILLERMO, A., POESCHEL, V., GRASS, J., LOEFFLER, M., & MURAWSKI, N. (2011) *CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group*. *Lancet Oncol.*, 12, 1013-1022.

PFREUNDSCHUH, M., SCHUBERT, J., ZIEPERT, M., SCHMITS, R., MOHREN, M., LENGFELDER, E., REISER, M., NICKENIG, C., CLEMENS, M., PETER, N., BOKEMEYER, C., EIMERMACHER, H., HO, A., HOFFMANN, M., MERTELSMANN, R., TRUMPER, L., BALLEISEN, L., LIERSCH, R., METZNER, B., HARTMANN, F., GLASS, B., POESCHEL, V., SCHMITZ, N., RUEBE, C., FELLER, A.C., & LOEFFLER, M. (2008) *Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients*

with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.*, 9, 105-116.

RIEDEL, PA, SMITH SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer*. 2018 Dec 15;124(24):4622-4632.

SARKOZY ET AL. *Double hit and double protein expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas*. *Lancet Oncology* 2015; 16: e555- 67

SARKOZY C, SEHN LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018 Sep;31(3):209-216.

SAVAGE KJ, SLACK GW, MOTTOK A, ET AL. The impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*. 2016;127(18):2182-9

SCHMITZ N, ZEYNALOVA S, NICKELSEN M, KANSARA R, VILLA D, SEHN LH, GLASS B, SCOTT DW, GASCOYNE RD, CONNORS JM, ZIEPERT M, PFREUNDSCHUH M, LOEFFLER M, SAVAGE KJ. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):3150-6.

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

TOMITA N, YOKOYAMA M, YAMAMOTO W, WATANABE R, SHIMAZU Y, MASAKI Y, TSUNODA S, HASHIMOTO C, MURAYAMA K, YANO T, OKAMOTO R, KIKUCHI A, TAMURA K, SATO K, SUNAMI K, SHIBAYAMA H, TAKIMOTO R, OHSHIMA R, TAKAHASHI H, MORIUCHI Y, KINOSHITA T, YAMAMOTO M, NUMATA A, NAKAJIMA H, MIURA I, TAKEUCHI K. The standard international prognostic index for predicting the risk of CNS involvement in DLBCL without specific prophylaxis. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jan;59(1):97-104.

VITOLO, U., SEYMOUR, J.F., MARTELLI, M., ILLERHAUS, G., ILLIDGE, T., ZUCCA, E., CAMPO, E., & LADETTO, M. On behalf of the ESMO Guidelines Committee *Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 27(Supplement 5): v91-v102, 201

CAPÍTULO 3. LINFOMA FOLICULAR

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. Versión 3.2019. (www.nccn.org).

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

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

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

BACHY E. Y COLS.: *A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy*. *Blood* 2018; 132 (1): 49-58

BOUGHAN K.M. AND CAIMI P.F.: *Follicular Lymphoma: Diagnostic and Prognostic considerations in initial treatments approach*. *Current Oncology Reports* 2019; 21. Doi: 10.1007/s11912-019-0808-0.

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

- CAMPBELL B.A. Y COLS.: *Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: Involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy*. Cancer 2010; 116: 3797-806.
- CASULO C AND BARR P.M.: How I treat early-relapsing Follicular Lymphoma. *Blood* 2019; 133 (14): 1540-7. Hematol 2019. Doi: 10.1111/bjh.16011 Clinical Practice Guideline LYHE-002. Alberta Health Services. Revised Dec. 2011.
- COLOMBAT P.Y COLS.: Rituximab (Anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with FL with a low tumor burden: Clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 97: 101-6.
- CZUCZMAN M.S. Y COLS.: *Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma*. J.C.O.2005; 23: 694-704.
- CZUCZMAN M.S Y COLS.: *Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular NHL treated with Rituximab plus CHOP-chemotherapy: 9-year follow-up*. J.C.O. 2004; 22: 4711-6.
- DREYLING M. WG *Newly diagnosed and relapsed FL: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. On behalf of the ESMO Guidelines. Ann. Oncol. 2009; 20 (sup. 4): iv19-iv20.
- DREYLING M.Y COLS. *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. ESMO Guidelines Lymphomas 2016 (Ann. Oncol. 2016; 27 (sup. 5): v83-90.
- FEDERICO M. Y COLS.: *Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by IFLPFP*. J.C.O. 2009; 27: 4555-62.
- FEDERICO M. Y COLS.: *R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLLO5 ILL Trial*. Ann. Oncol. 2011; 22 (suppl. 4): Abs. 135.
- FOSTPOINTNER R. Y COLS.: The addition of rituximab to a combination FCM significantly increases the OR and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory FKL and MCL: Results of a prospective randomized study of the GLGSG. *Blood*. 2004; 104: 3064-71.
- FOWLER N. Y COLS.: *Bortezomib, bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: The phase II VERTICAL study*. J.C.O. 2011; 29:3389-95.
- FREEDMAN A.: *Follicular lymphoma: 2015update on diagnosis and management*. Am. J. Hematol. 2015; 90 (12): 1172-8.
- FREEDMAN A.S. Y COLS.: Long-term follow up of autologous bone marrow transplantation in patients with FL. *Blood* 1999; 94: 3325-33.
- FRIEDBERG J.W. Y COLS.: *Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed NHL: Results from a phase II multicenter, single-agent study*. J.C.O. 2008; 26: 204-10.
- FRIEDBERG J.W. Y COLS.: The combination of bendamustine, bortezomib and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and MCL. *Blood* 2011; 117: 2807-12.
- GHIELMINI M. Y COLS.: Prolonged treatment with rituximab in patients with FL significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weeklyx4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416-23.
- GOPAL A.K. Y COLS.: *Pi3K δ inhibition by Idelalisib in patients with relapsed indolent lymphomas*. N.E.J.M. 2014; 370: 1008-18.
- HIDDEMANN W. Y COLS.: Frontline therapy with Rituximab added to CHOP significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of GLGSG. *Blood* 2005; 106: 3725-32.
- HOCHSTER H. Y COLS.: *Maintenance rituximab after CVP prolongs PFS in advanced indolent lymphomas: Results of the randomized phase III ECOG 1496 study*. J.C.O. 2009; 27: 1607-14.
- JACOBSON A.A. Y FREEDMAN A.S.: *Is there a best initial treatment for a new patient with low grade follicular lymphoma*. Curr. Hematol. Malig. Rep. 2016; 11: 218-223.
- JURINOVIC V. Y COLS.: Clinicogenetic risk models predict early progression of FL after first-line immunochemotherapy. *Blood* 2016; 128 (8): 1112-20.
- KAHL B. S. Y YANG D.T.: Follicular Lymphoma: Evolving therapeutic strategies. *Blood* 2016; 127 (17): 2055-63.
- KARUBE K. Y COLS.: *Monoclonal B cell lymphocytosis and "in situ" lymphomas*. Sem. Cancer Biol.2014; 24: 3-14.
- KOCH K. Y COLS.: *Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: A joint of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL*. Ann. Oncol. 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw185.
- KURUVILLA J.: The role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in the management of indolent B-cell lymphomas. *Blood* 2016; 127 (17): 2093-2100.
- LEONARD J.P. Y COLS.: *Randomized trial of Lenalidomide versus Lenalidomide plus Rituximab in patients with recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance)*. J. Clin. Oncol. 2015; 33 (31): 3635-40.
- LEONARD J.P. Y COLS.: *AUGMENT: A phase III study of Lenalidomide plus Rituximab versus Placebo plus Rituximab in relapsed or refractory indolent lymphomas*. J.C.O. 2019; doi.org/10.1200/JCO.19.00010.
- MARCUS R. Y COLS.: CVP chemotherapy plus Rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced FL. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
- MARCUS R. Y COLS.: *Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular LYMPHOMA*. N.E.J.M. 2017; 377: 1331-44.
- MCNAMARA C. Y COLS.: *Guidelines on the investigation and management of FL – British Committee for Standards in Haematology*. 2011 (www.bscguidelines.com).
- MONDELLO P. Y COLS.: *Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: Evidence from a multicenter, retrospective study*. Ann. Hematol. 2016; 95: 1107-14.
- MORSCHAUSER F. Y COLS.: *Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular NHL with high tumor burden: A multicenter phase 2 trial by GELA and GOELAMS*. Cancer 2010; 116: 4299-308.
- MORSCHAUSER F. Y COLS.: *Rituximab plus Lenalidomide in advanced untreated Follicular Lymphoma*. N.E.J.M. 2018; 379 (10): 934-47.
- NY A. Y COLS.: *The majority of transformed lymphomas have high SUVs on PET scanning similar to DLBCL*. Ann. Oncol. 2009; 20: 508-12.
- PASTORE A. Y COLS.: *Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: A retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry*. Lancet Oncology 2015; 16 (9): 1111-22.
- RUMMEL M.J. Y COLS.: *Bendamustine plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label multicentre randomised phase 3 non inferiority trial*. [www.thelancet.com http://dx.doi.org/10.1016/S1014-6736\(12\)61763-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1014-6736(12)61763-2)
- ROSCHESWSKI M AND HILL B.T.: *One sizes does not fit all: Who benefits from maintenance after front-line therapy for Follicular Lymphoma?*. 2019 ASCO Educational Book: 467-476. https://doi.org/10.1200/EDBK_239065
- RUMMEL M.J. Y COLS.: Bendamustine plus rituximab is superior in respect progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of

patients with advanced follicular, indolent and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the SGIL-Germany. *Blood* 2009; 114: Abs, 405.

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

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

SCHOUTEN H.C. Y COLS.: *High-dose therapy improves PFS and survival in relapsed follicular NHL: Results from the randomized European CUP trial*. *J.C.O.* 2003; 21: 3918-27.

SEBBAN C. Y COLS.: *Impact of rituximab and/or high-dose with autotransplant at time of relapse in patients with FL: A GELA study*. *J.C.O.* 2008; 26: 3614-20.

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

SOLAL-CELIGNY P. Y COLS.: *Doxorubicin containing regimen with or without IFF alfa2b for advanced follicular lymphomas: Final analysis of survival and toxicity in the GELF 86 trial*. *J.C.O.* 1998; 16: 2332-38.

SOLAL-CELIGNY P. Y COLS.: *Follicular lymphoma International Prognostic Index*. *Blood* 2004; 104: 1258-65.

STEFFANONI S. Y COLS.: *Chemotherapy and treatment algorithms for follicular lymphoma: A look to all options*. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2015; 13 (11): 1337-49.

SWERDLOW S.H. Y COLS. (ed.) (IARC): *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th edition. Lyon, 2008: 220-226.

SWERDLOW S.H. Y COLS.: *The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms*. *Blood* 2016, 127 (20): 2375-90.

VAN BESIEEN K. Y COLS.: *Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for FL*. *Blood* 2003; 102: 3521-9.

VAN OERS M.H.J. Y COLS.: *Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular NHL: Long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study*. *J.C.O.* 2010; 28: 2853-8.

WITZIG T.E. Y COLS.: *Treatment with ibrutinib plus rituximab in patients with rituximab-refractory follicular NHL*. *J.C.O.* 2002; 20: 3262-9. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional (NCI) (rev. 08/14/2012).

YOUNG R.C. AND COLS.: *The treatment of indolent lymphomas: Watchful waiting versus aggressive combined modality treatment*. *Semin. Hematol.* 1988; 25: 11-6.

CAPÍTULO 4. LINFOMA DEL MANTO

ANSELL, S.M., TANG, H., KURTIN, P.J., KOENIG, P.A., INWARDS, D.J., SHAH, K., ZIESMER, S.C., FELDMAN, A.L., RAO, R., GUPTA, M., ERLICHMAN, C. & WITZIG, T.E. (2011). *Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study*. *Lancet Oncol*, 12, 361-368.

AUKEMA SM, HOSTER E, ROSENWALD A, CANONID, DELFAU-LARUE MH, RYMKIEWICZ G, THORNS C, HARTMANN S, KLUIN-NELEMANS H, HERMINE O, DREYLING M, KLAPPER W. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood*. 2018 Jan 25;131(4):417-420

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

DAVIDS MS, ROBERTS AW, SEYMOUR JF, PAGEL JM, KAHL BS, WIERDA WG, PUVVADA S, KIPPS TJ, ANDERSON MA, SALEM AH, DUNBAR M, ZHU M, PEALE F, ROSS JA, GRESSICK L, DESAI M, KIM SY, VERDUGO M, HUMERICKHOUSE RA, GORDON GB, GERECITANO JF. *Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma*. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 10;35(8):826-833.

DELFALU-LARUE MH, KLAPPER W, BERGER F, JARDIN F, BRIERE J, SALLES G, CASASNOVAS O, FEUGIER P, HAIOUN C, RIBRAG V, THIEBLEMONT C, UNTERHALT M, DREYLING M, MACINTYRE E, POTT C, HERMINE O, HOSTER E; European Mantle Cell Lymphoma Network. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2015 Jul 30;126(5):604-11.

DREYLING M, CAMPO E, HERMINE O, JERKEMAN M, LE GOUILL S, RULE S, SHPILBERG O, WALEWSKI J, LADETTO M; ESMO Guidelines Committee. *Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv62-iv71.

DREYLING M, JURCZAK W, JERKEMAN M, SILVA R.S., RUSCONI C., TRNENY M., OFFNER F., CABALLERO D., JOAO C., WITZENS-HARIG M., HESS, G., BENCE-BRUCKER I., CHO, S.G., BOTHOS, J., GOLDBERG, J.D., ENNY, C., TRAINA, S., BALASUBRAMANIAN, S., BANDYOPADHYAY, N., SUN, S., VERMEULEN, J., RIZO, A. & RULE, S. (2016) *Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study*. *Lancet*, 387, 770-778.

ESKELUND CW, DAHL C, HANSEN JW, WESTMAN M, KOLSTAD A, PEDERSEN LB, MONTANO-ALMENDRAS CP, HUSBY S, FREIBURGHUS C, EK S, PEDERSEN A, NIEMANN C, RÄTY R, BROWN P, GEISLER CH, ANDERSEN MK, GULDBERG P, JERKEMAN M, GRØNBÆK K. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017 Oct 26;130(17):1903-1910.

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

KLUIN-NELEMANS HC, HOSTER E, HERMINE O, ET AL. (2012) *Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma*. *N Engl J Med*, 36, 520-31.

FISHER, R.I., BERNSTEIN, S.H., KAHL, B.S., DJULBEGOVIC, B., ROBERTSON, M.J., DE VOS, S., EPNER, E., KRISHNAN, A., LEONARD, J.P., LONIAL, S., STADTMAUER, E.A., O'CONNOR, O.A., SHI, H., BORAL, A.L. & GOY, A. (2006) *Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. *J Clin Oncol*, 24, 4867-4874.

FURTADO, M., JOHNSON, R., KRUGER, A., TURNER, D. & RULE, S. (2015) *Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma*. *Br J Haematol*, 168, 55-62.

GOY, A., SINHA, R., WILLIAMS, M.E., KALAYOGLU BESISIK, S., DRACH, J., RAMCHANDREN, R., ZHANG, L., CICERO, S., FU, T. & WITZIG, T.E. (2013) *Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study*. *J Clin Oncol*, 31, 3688-3695.

HESS, G., HERBRECHT, R., ROMAGUERA, J., VERHOEF, G., CRUMP, M., GISSELBRECHT, C., LAURELL, A., OFFNER, F., STRAHS, A., BERKENBLIT, A., HANUSHEVSKY, O., CLANCY, J., HEWES, B., MOORE, L. & COIFFIER, B. (2009) *Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. *J Clin Oncol*, 27, 3822-3829.

HOSTER, E., ROSENWALD, A., BERGER, F., BERND, H.W., HARTMANN, S., LODDENKEMPER, C., BARTH, T.F., BROUSSE, N., PILERI, S., RYMKIEWICZ, G., KODET, R., STILGENBAUER, S., FORSTPOINTNER, R., THIEBLEMONT, C., HALLEK, M., COIFFIER, B., VEHLING-KAISER, U., BOUABDALLAH, R., KANZ, L., PFRUNDSCHUH, M., SCHMIDT, C., RIBRAG, V., HIDDEMANN, W., UNTERHALT, M., KLUIN-NELEMANS, J.C., HERMINE, O., DREYLING, M.H. & KLAPPER, W. (2016). *Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network*. *J Clin Oncol*, 34, 1386-1394.

LE GOUILL S, THIEBLEMONT C, OBERIC L, MOREAU A, BOUABDALLAH K, DARTIGES C, DAMAJ G, GASTINNE T, RIBRAG V, FEUGIER P, CASASNOVAS O, ZERAZHI H, HAIOUN C, MAISONNEUVE H, HOUOT R, JARDIN F, VAN DEN NESTE E, TOURNILHAC O, LE DÜ K, MORSCHHAUSER F, CARTRON G, FORNECKER LM, CANIONI D, CALLANAN M, BÉNÉ MC, SALLES G, TILLY H, LAMY T, GRESSIN R, HERMINE O; LYSA Group. *Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma*. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1250-1260

LIN RJ, HO C, HILDEN PD, BARKER JN, GIRALT SA, HAMLIN PA, JAKUBOWSKI AA, CASTRO-MALASPINA HR, ROBINSON KS, PAPADOPOULOS EB, PERALES MA, SAUTER CS. *Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations*. *Br J Haematol*. 2018 Dec 11. doi: 10.1111/bjh.15721. [Epub ahead of print]

ROBAK, T., HUANG, H., JIN, J., ZHU, J., LIU, T., SAMOILOVA, O., PYLYPENKO, H., VERHOEF, G., SIRITANARATKUL, N., OSMANOV, E., ALEXEEVA, J., PEREIRA, J., DRACH, J., MAYER, J., HONG, X., OKAMOTO, R., PEI, L., ROONEY, B., VAN DE VELDE, H. & CAVALLI, F. (2015). *Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma*. *N Engl J Med*, 372, 944-953.

RULE S, DREYLING M, GOY A, HESS G, AUER R, KAHL B, CAVAZOS N, LIU B, YANG S, CLOW F, GOLDBERG JD, BEAUPRE D, VERMEULEN J, WILDGUST M, WANG M. *Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies*. *Br J Haematol*. 2017 Nov;179(3):430-438.

RUMMEL, M., KAISER, U., BALSER, C., STAUCH, M., BRUGGER, W., WELSLAU, M., NIEDERLE, N., LOSEM, C., BOECK, H.P., WEIDMANN, E., VON GRUENHAGEN, U., MUELLER, L., SANDHERR, M., HAHN, L., VERESHCHAGINA, J., KAUFF, F., BLAU, W., HINKE, A. & BARTH, J. (2016). *Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 17, 57-66.

TRNENY, M., LAMY, T., WALEWSKI, J., BELADA, D., MAYER, J., RADFORD, J., JURCZAK, W., MORSCHHAUSER, F., ALEXEEVA, J., RULE, S., AFANASYEV, B., KAPLANOV, K., THYSS, A., KUZMIN, A., VOLOSHIN, S., KULICZKOWSKI, K., GIZA, A., MILPIED, N., STELTANO, C., MARKS, R., TRUMPER, L., BIYUKOV, T., PATTURAJAN, M., BRAVO, M.L. & ARCAINI, L. (2016) *Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle*

cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 17, 319-331.

VISCO, C., FINOTTO, S., ZAMBELLO, R., PAOLINI, R., MENIN, A., ZANOTTI, R., ZAJA, F., SEMENZATO, G., PIZZOLO, G., D'AMORE, E.S. & RODEGHIRO, F. (2013) *Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation*. *J Clin Oncol*, 31, 1442-1449.

VISCO C, CHIAPPELLA A, NASSI L, PATTI C, FERRERO S, BARBERO D, EVANGELISTA A, SPINA M, MOLINARI A, RIGACCI L, TANI M, ROCCO AD, PINOTTI G, FABBRI A, ZAMBELLO R, FINOTTO S, GOTTI M, CARELLA AM, SALVI F, PILERI SA, LADETTO M, CICCONE G, GAIDANO G, RUGGERI M, MARTELLI M, VITOLO U. *Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi*. *Lancet Haematol*. 2017 Jan;4(1):e15-e23.

WANG, M.L., LEE, H., CHUANG, H., WAGNER-BARTAK, N., HAGEMEISTER, F., WESTIN, J., FAYAD, L., SAMANIEGO, F., TURTURRO, F., OKI, Y., CHEN, W., BADILLO, M., NOMIE, K., DELA ROSA, M., ZHAO, D., LAM, L., ADDISON, A., ZHANG, H., YOUNG, K.H., LI, S., SANTOS, D., MEDEIROS, L.J., CHAMPLIN, R., ROMAGUERA, J. & ZHANG, L. (2016) *Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 17, 48-56.

WANG, M.L., RULE, S., MARTIN, P., GOY, A., AUER, R., KAHL, B.S., JURCZAK, W., ADVANI, R.H., ROMAGUERA, J.E., WILLIAMS, M.E., BARRIENTOS, J.C., CHMIELOWSKA, E., RADFORD, J., STILGENBAUER, S., DREYLING, M., JEDRZEJCZAK, W.W., JOHNSON, P., SPURGEON, S.E., LI, L., ZHANG, L., NEWBERRY, K., OU, Z., CHENG, N., FANG, B., MCGREIVY, J., CLOW, F., BUGGY, J.J., CHANG, B.Y., BEAUPRE, D.M., KUNKEL, L.A. & BLUM, K.A. (2013) *Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma*. *N Engl J Med*, 369, 507-516.

WANG M, FAYAD L, WAGNER-BARTAK N, ZHANG L, HAGEMEISTER F, NEELAPU SS, SAMANIEGO F, MCLAUGHLIN P, FANALE M, YOUNES A, CABANILLAS F, FOWLER N, NEWBERRY KJ, SUN L, YOUNG KH, CHAMPLIN R, KWAK L, FENG L, BADILLO M, BEJARANO M, HARTIG K, CHEN W, CHEN Y, BYRNE C, BELL N, ZELDIS J, ROMAGUERA J. (2012) *Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial*. *Lancet Oncol*, 13, 716 - 723.

CAPÍTULO 5. LINFOMAS EXTRANODALES DE LA ZONA MARGINAL (MALT)

ARCAINI L, PAULLI M, BURCHERI S, ROSSI A, SPINA M, PASSAMONTI F, LUCIONI M, MOTTA T, CANZONIERI V, MONTANARI M, BONOLDI E, GALLAMINI A, UZIEL L, CRUGNOLA M, RAMPONI A, MONTANARI F, PASCUTTO C, MORRA E, LAZZARINO M, INTERGRUPPO ITALIANO LINFOMI. *Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: clinical features and prognostic assessment of a rare disease*. *Br J Haematol*. 2007;136(2):301

CAMPO E, CHOTT A, KINNEY MC, LEONCINI L, MEIJER CJ, PAPADIMINTRIQUO CS, ET AL. *Update on extranodal lymphomas*. *Conclusions of the Workshop held by the EAHF and the SH in Thessaloniki, Greece*. *Histopathology* 2006; 48:481-504.

DECAUDIN D, DE CREMOUX P, VINCENT-SALOMON A, ET AL. *Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options*. *Blood* 2006; 108:1451.

GERAMI P, WICKLESS SC, QUERFELD C, ET AL. *Cutaneous involvement with marginal zone lymphoma*. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:142.

GILL H, CHOR-SANG CHIM CS, AU WY, LOONG F, TSE E, ANSKAR. *Non-gastric marginal zone B cell lymphoma: clinicopathologic features and treatment results.* Ann Hematol (2011) 90:1399-1407

GISBERT J. P, MOLINA-INFANTE J, AMADOR J, ET AL. *IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori.* Gastroenterología y Hepatología (2016), 39(10), 697-721.

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

KUPER-HOMMEL MJ, VAN DE SCHANS SA, VREUGDENHIL G ET AL. *Trends in incidence, therapy and outcome of localized nodal and extranodal marginal zone lymphomas: declining incidence and inferior outcome for gastrointestinal sites.* Leuk Lymphoma 2013; 54:1891

LECUIT M, ABACHIN E, MARTIN A, POYART C, POCHART P, SUAREZ F, ET AL. *Immunoproliferative small intestinal disease associated with Campylobacter jejuni.* N Eng J Med 2004; 350:239-248.

MALFERTHEINER P, MEGARUD F, O'MORANIN C, ATHERTON J, AXON ATR, BAZZOLI F, GENSINI GF, GISBERT JP, GRAHAM DY, ROKKAS T, EL-OMAR E, KUIPERS EJ, *Management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht IV/Florence Consensus Report.* Gut 2012; 61:646-664

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Non-Hodgkin's Lymphomas.* Version 1.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

PARSONNET J, ISAACSON PG. *Bacterial infection and MALT lymphoma.* N Eng J Med 2004;350:213-215

RUSKONÉ-FOURMESTRAUX A, FISCHBACH W, ALEMAN BM, BOOT H, DU MQ, MEGRAUD F, MONTALBAN C, RADERER M, SAVIO A, WOTHERSPOON A; *EGILS group EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT.* Gut. 2011 Jun; 60(6):747-58. Epub 2011 Feb 11

SWERDLOW SH, C.E., HARRIS NL, JAFFE ES, PILERI SA, STEIN H, THIELE J (EDS) (2017) *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (Revised 4th edition). IARC, Lyon.

WOTHERSPOON AC, DOGLIONI C, DISS TC, PAN L, MOSCHINI A, DE BONI M, ET AL. *Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori.* Lancet 1993; 342:575-577.

ZUCCA E, *Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Onc 2020; 31 (1): 17-29.

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

CAPÍTULO 6. LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL

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

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

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

KALPADAKIS C1, PANGALIS GA2, ANGELOPOULOU MK3, SACHANAS S4, VASSILAKOPOULOS
Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? Pract Res Clin Haematol. 2018 Mar;31(1):65-72.

KALPADAKIS C, PANGALIS GA, SACHANAS S, ET AL. *Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance.* Blood 2018; 132:666..

MONTALBÁN C, ABRAIRA V, ARCAINI L, DOMINGO-DOMENECH E, GUIASADO-VASCO P, IANNITTO E, ET AL. *Risk stratification for splenic Marginal Zone Lymphoma based on Haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase and extrahilar lymphadenopathy.* Br J Haematol. 2012;159(2):164-71.

MONTALBÁN C, ABRAIRA V, ARCAINI L, ET AL; *Best practice in lymphoma diagnosis and reporting.* BCSH guidelines.

CARLOS MONTALBAN, VICTOR ABRAIRA, LUCA ARCAINI, EVA DOMINGO-DOMENECH, PABLO GUIASADO-VASCO, EMILIO IANNITTO, MANUELA MOLLEJO, ESTELLA MATUTES, ANDRES J. M. FERRERI, ANTONIO SALAR, SARA RATTOTTI, ANDREA CARPANETO, RICARDO PEREZ, JOSE-LUIS BELLO, MIGUEL HERNANDEZ, DOLORES CABALLERO, FELIX CARBONELL, MIGUEL A. PIRIS & FOR THE SPLENIC MARGINAL ZONE LYMPHOMA STUDY GROUP (SMZLSG). (2014) *Simplification of risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use, Leukemia & Lymphoma, 55:4, 929-931, DOI: 10.3109/10428194.2013.818143 Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group (SMZLSG). Leuk Lymphoma. 2014; 55(4):929-931. University of Iowa College of Medicine, Department of Internal Medicine, 200 Hawkins Drive, Iowa City, IA 52242, USA*

LUCA ARCAINI, DAVIDE ROSSI, AND MARCO PAULLI; *Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management, Blood. 28 april 2016 VOL 127, N 1.*

CAPÍTULO 7. LINFOMA BURKITT

LAWRENCE D KAPLAN. *Up to date.* AIDS-related lymphomas: Treatment of systemic lymphoma.
Up to date: Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Burkitt lymphoma.

Up to date: Treatment of Burkitt lymphoma.

ALBERT ORIOL, ET AL. *High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma.* Cancer. 2008;117:117-125.

LASCASSE, ET AL. *Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity.* A Leuk-lymphoma. 2004; 45(4):761-767. Guia NCCI. www.mdanderson.org

J. SANS-SABRAFEN. *Hematología Clínica.* 5ª edición. Editorial Elsevier.

MIGUEL A SANZ, ENRIC CARRERAS. *Manual práctico de Hematología Clínica.* 3ª Edición. Editorial Antares.

SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL, ET AL. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, (Eds),* IARC Press, Lyon 2008.

DAN L. LONGO. *Harrisons Hematology and Oncology.* Ed. McGraw-Hill. 2010.

JESUS F SAN MIGUEL, FERMIN M SANCHEZ-GUIJO. *Hematología. Manual básico razonado.* 3ª edición. Editorial Elsevier.

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

CARRILLO-CRUZ E1, MARÍN-OYAGA VA, SOLÉ RODRÍGUEZ M, BORREGO-DORADO I, DE LA CRUZ VICENTE F, QUIROGA CANTERO E, MANZANARES PÉREZ M, CAPOTE FJ, RAMÍREZ SÁNCHEZ MJ, ESPIGADO TOCINO I, PÉREZ-VEGA H, VÁZQUEZ-ALBERTINO R, PÉREZ-SIMÓN JA. *EUR J HAEMATOL. Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of Burkitt lymphoma.* 2015 Jan;94(1):23-30.

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

SWERDLOW SH, CAMPO E, ET AL. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2375-90

DUNLEAVY K1, PITTALUGA S, SHOVLIN M, STEINBERG SM, COLE D, GRANT C, WIDEMANN B, STAUDT LM, JAFFE ES, LITTLE RF, WILSON WH. *N ENGL J MED. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma.* 2013 Nov 14;369(20):1915-25

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

GRIFFIN TC1, WEITZMAN S, WEINSTEIN H, CHANG M, CAIRO M, HUTCHISON R, SHIRAMIZU B, WILEY J, WOODS D, BARNICH M, GROSS TG; *A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer.* 2009 Feb;52(2):177-81.

CAPÍTULO 8. LINFOMAS TRANSFORMADOS (LT)

University of Iowa College of Medicine, Department of Internal Medicine, 200 Hawkins Drive, Iowa City, IA 52242, USA. Link BK. Transformation of follicular lymphoma - Why does it happen and can it be prevented?. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018 Mar;31(1):49-56. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521692617300567?via%3Dihub#>

GODFREY J, LEUKAM MJ, SMITH SM. *An update in treating transformed lymphoma. Best Pract Res Clin Haematol.* 2018 Sep;31(3):251-261.

MINOIA C, ZUCCA E, CONCONI A. *Novel acquisitions on biology and management of transformed follicular lymphoma. Hematological Oncology.* 2018;1-7.

REDDY NM. *Management of Patients With Histologic Transformation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017 Jul;17S:100-104.

FISCHER T. ET AL. *Transformed follicular lymphoma. Ann Hematol* (2018) 97:17-29

ROSSI D, SPINA V, GAIDANO G. *Biology and treatment of Richter syndrome. Blood.* 2018;131(25):2761-2772.

KHAN M, SIDDIQI R, THOMPSON PA. *Approach to Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. Ann Hematol.* 2018;97(1):1-15.

DING, W. ET AL. *Richter transformation in the era of novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30;2018(1):256-263.

ALLAN JN, FURMAN RR. *Current trends in the management of Richter's syndrome. Int J Hematol Oncol.* 2019 Jan 8;7(4)

WAŚIK-SZCZEPANEK E, ET AL. *Richter syndrome: A rare complication of chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Adv Clin Exp Med.* 2018 Aug 29.

CONDOLUCI A, ROSSI D. *Treatment of Richter's Syndrome. Curr Treat Options Oncol.* 2017 Nov 21;18(12):75.

DING, W. ET AL. *Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. Blood* 129, 3419-3427 (2017).

JAIN, N. ET AL. *Nivolumab combined with ibrutinib for CLL and Richter transformation: a Phase II trial. Blood* 128, 59 (2016).

AGBAY RL, ET AL. *Histologic transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Am. J. Hematol.* 91:1036-1043, 2016

CASULO C, BURACK WR, FRIEDBERG JW. *Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. Blood.* 2015 Jan 1;125(1):40-7.

VITALE C, FERRAJOLI A. *Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep.* 2016 Feb;11(1):43-51.

WAGNER-JOHNSTON ND, ET AL. *Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). Blood.* 2015 Aug 13;126(7):851-7.

CAPÍTULO 9. LINFOMA PRIMARIO DEL SNC

DUNLEAVY K, ET AL. *Phase I/II study of TEDDI-R with Ibrutinib in untreated and relapsed / refractory primary CNS lymphoma. Hematol Oncol* 2015; 33: 100-180.

FERRERI AJ, ET AL. *Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol* 2016;3: e217-27

FERRERI AJ, ET AL. *Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. Lancet Haematol* 2017 Nov;4(11):e510-e523

FRITSCH K, ET AL. *High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). Leukemia* 2017; 31,846-852.

GLASS J, ET AL. *Phase I and II study of induction chemotherapy with methotrexate, rituximab, and temozolomide, followed by whole-brain radiotherapy and postirradiation temozolomide for primary CNS lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. J Clin Oncol* 2016 34:1620-1625.

GROMMES C, ET AL. *Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. Blood* 2019; 133(5):436-445

GHESQUIERES H ET AL. *Lena en refractario. Rituximab-Lenalidomide (REVRI) in Relapse or Refractory Primary Central Nervous System (PCNSL) or Vitreo Retinal Lymphoma (PVRL): Results of a "Proof of Concept" Phase II Study of the French LOC Network. Blood* 2016;128:785.

NAYAK L, ET AL. *PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. Blood* 2017; 129(23):3071-3073.

PULCZYNSKI EJ, ET AL. *Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. Haematologica.* 2014;100(4):534-540.

RUBENSTEIN JL, ET AL. *Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. Blood Adv* 2018; 10;2(13):1595-1607.

CAPÍTULO 10. LINFOMAS T (LT)

- ANDERSON JR, ARMITAGE JO, WIESENBERGER DD. *Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.* Ann Oncol 1998; 9: 717–20.
- HORWITZ SM, ZELENETZ AD, GORDON LI, ET AL. *NCCN Guidelines insights: non-Hodgkin's lymphomas, version 3.1* J Natl Compr Canc Netw 2016; 14: 1067–79.
- D'AMORE F, GAULARD P, TRUMPER L, ET AL. *Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 2015; 26 (suppl 5): v108–15.
- FEDERICO M, BELLEI M, MARCHESELLI L, ET AL. *Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T-cell Project Network.* Br J Haematol 2018; 181: 760–69.
- COTTEREAU AS, EL-GALALY TC, BECKER S, BROUSSAIS F, PETERSEN LJ, BONNET C, ET AL. *Predictive value of PET response combined with baseline metabolic tumor volume in peripheral T-cell lymphoma patients.* J Nucl Med. 2018;59(4):595.
- KIM SJ, CHOI JY, HYUN SH, KI CS, OH D, AHN YC, ET AL. *Risk stratification on the basis of Deauville score on PET-CT and the presence of Epstein-Barr virus DNA after completion of primary treatment for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a multicentre, retrospective analysis.* Lancet Haematol. 2015;2(2):e66–74.
- HORWITZ, S. ET AL. *Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHOLON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial.* Lancet. 2019 Jan 19;393(10168):229–240. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2. Epub 2018 Dec 4. Erratum in: Lancet. 2019 Jan 19;393(10168):228.
- PRO B, ADVANI R, BRICE P, ET AL. *Brentuximab vedotin (sgn-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma: results of a phase ii study.* J Clin Oncol. 2012.
- LÓPEZ-PARRA M, BELLEI M, RAMBALDI A, NOVELLI S, PANIZO C, MARTELLI M, DLOUHY I, BASTOS M, GUTIÉRREZ A, SANCHO JM, RAMÍREZ MJ, MORALEDA JM, CARRILLO E, JIMÉNEZ UBIETO A, JARQUE I, VITTOLO U, ARRANZ R, LÓPEZ-JIMÉNEZ J, MONTALBÁN C, PASCUAL M, CORRADINI P, BOBILLO S, GARCÍA-TORRES E, CONDE E, SPINA M, ROSSI G, MANNI M, FEDERICO M, CABALLERO MD, MARTÍN A. *Autologous Stem Cell Transplantation as part of first-line therapy in patients with Peripheral T-cell Lymphoma: A multicenter GELTAMO/FIL study.* 15-ICML meeting. OP. 15-18 june 2019.
- COIFFIER B, PRO B, PRINCE HM, FOSS F, SOKOL L, GREENWOOD M, CABALLERO D, BORCHMANN P, MORSCHHAUSER F, WILHELM M, ET AL: *Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy.* J Clin Oncol 2012; 30(6):631–636
- O'CONNOR OA, PRO B, PINTER-BROWN L, BARTLETT N, POPPLEWELL L, COIFFIER B, LECHOWICZ B, SAVAGE KJ, SHUSTOV AR, GISSELBRECHT C, ET AL. *Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study.* J Clin Oncol 2011; 29(9):1182–1189.
- O'CONNOR OA, HORWITZ S, MASSZI T, VAN HOOFF A, BROWN P, DOORDUIJN J, HESS G, JORCZAK W, KNOBLAUCH P, CHAWLA S, BHAT G, CHOI MR, WALEWSKI J, SAVAGE K, FOSS F, ALLEN LF, SHUSTOV A. *Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study.* J Clin Oncol. 2015 Aug 10;33(23):2492-9.

CAPÍTULO 11. OTROS LINFOMAS

- DAAN DIERICKX, THOMAS TOUSSEYN AND OLIVIER GHEYSSENS 4. *How I treat posttransplant lymphoproliferative disorder.* Blood. 2015;126(20):2274-2283).
- HUTCHINGS M, LADETTO M, BUSKE C, DE NULLY BROWN P, FERRERI AJM, PFREUNDSCUHM M, SCHMITZ N, BALARI AS, VAN IMHOFF G, WALEWSKI J; ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. *ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients.* Ann Oncol. 2018; 29(8):1687-1700.
- JORGE J. CASTILLO.1 MICHELE BIBAS, 2 AND ROBERTO N. MIRANDA; 3 1 DIVISION OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES, DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, HARVARD MEDICAL SCHOOL, BOSTON, MA; 2DEPARTMENT OF CLINICAL RESEARCH, HEMATOLOGY, LAZZARO SPALLANZANI NATIONAL INSTITUTE FOR INFECTIOUS DISEASES, ROME, ITALY; AND 3DEPARTMENT OF HEMATOPATHOLOGY, THE UNIVERSITY OF TEXAS MD ANDERSON CANCER CENTER, HOUSTON, TX. *The biology and treatment of plasmablastic lymphoma.* Blood. 2015;125(15):2323-2330.
- FERRERI AJ, CAMPO E, SEYMOUR JF, WILLEMZE R, ILARIUCCI F, AMBROSETTI A, ZUCCA E, ROSSI G, LÓPEZ-GUILLERMO A, PAVLOVSKY MA, GEERTS ML, CANDONI A, LESTANI M, ASIOLI S, MILANI M, PIRIS MA, PILERI S, FACCHETTI F, CAVALLI F, PONZONI M; *Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'.* International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Br J Haematol. 2004 Oct;127(2):173-83.
- MEISSNER J, FINEL H, DIETRICH S, BOUMENDI A, KANFER E, LABOURE G, ABECASIS M, CORNELISSEN J, DELAGE J, FINKE J, HESS U, LUDWIG H, MOHTY M, PABST T, PIOLTELLI P, ROBINSON S, SAMARAS P, MONTOTO S, DREGER P. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation for intravascular large B-cell lymphoma: the European Society for Blood and Marrow Transplantation experience.* Bone Marrow Transplant. 2017 APR;52(4):650-652.
- CHEN YB, RAHEMTULLAH A, HOCHBERG E. *Primary effusion lymphoma.* Oncologist. 2007 May;12(5):569-76.
- CASTILLO JJ, GUERRERO-GARCIA T, BALDINI F, TCHERNONOGE E, CARTRON G, NINKOVIC S, ET AL. *Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma.* Br J Haematol. 2019; 184: 679-82.

CAPÍTULO 12. LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS B

- R. WILLWMZE, E. HODAK. *Primary cutaneous lymphomas . ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, treatment and Follow-up.* Guías ESMO 6 de Junio del 2018. NCCN Guidelines Version 2.2019 - Diciembre 2018. Primary Cutaneous Lymphoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx

CAPÍTULO 13. LINFOMAS T PRIMARIOS CUTÁNEOS

- OLSEN EA, WHITTAKER S, KIM YH, DUVIC M, PRINCE HM, LESSIN SR ET AL. *Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer.* J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2598-607.

- KEMPFF W, PFALTZ K, VERMEER MH, COZZIO A, ORTIZ-ROMERO PL, BAGOT M ET AL. *EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma.* *Blood.* 2011 Oct 13;118(15):4024-35.
- SCARISBRICK JJ, PRINCE HM, VERMEER MH, ET AL. *Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model.* *J Clin Oncol* 2015; 33:3766.
- BENTON EC, CRICHTON S, TALPUR R, ET AL. *A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLPI) for mycosis fungoides and Sézary syndrome.* *Eur J Cancer* 2013; 49:2859.
- DANISH HH, LIU S, JHAVERI J, FLOWERS CR, LECHOWICZ MJ, ESIASHVILI N, KHAN MK. *Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index (CLPI) for mycosis fungoides and Sézary syndrome.* *Leuk Lymphoma* 2016 Dec;57(12):2813-2819.
- BENNER MF, JANSEN PM, VERMEER MH, WILLEMZE R. *Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases.* *Blood.* 2012 Feb 16;119(7):1643-9.
- KIM YH, LIU HL, MRAZ-GERNHARD S, ET AL. *Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression.* *Arch Dermatol* 2003; 139:857.
- AGAR NS, WEDGEWORTH E, CRICHTON S, ET AL. *Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal.* *J Clin Oncol* 2010; 28:4730.
- TALPUR R, SINGH L, DAULAT S, ET AL. *Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009.* *Clin Cancer Res* 2012; 18:5051.
- TRAUTINGER F, EDER J, ASSAF C, BAGOT M, COZZIO A, DUMMER R, GNIADECKI R, KLEMKE CD, ORTIZ-ROMERO PL, PAPADAVID EO, PIMPINELLI N, QUAGLINO P, RANKI A, SCARISBRICK J, STADLER R, VÁKEVÁ L, VERMEER MH, WHITTAKER S, WILLEMZE R, KNOBLER R. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017.* *Eur J Cancer.* 2017 May;77:57-74.
- HORWITZ SM, ANSELL SM, AI WZ, BARNES J, BARTA SK, CHOI M, CLEMENS MW, DOGAN A, GREER JP, HALWANI A, HAVERKOS BM, HOPPE RT, JACOBSEN E, JAGADEESH D, KIM YH, LUNNING MA, MEHTA A, MEHTA-SHAH N, OKI Y, OLSEN EA, PRO B, RAJGURU SA, SHANBHAG S, SHUSTOV A, SOKOL L, TORKA P, WILCOX R, WILLIAM B, ZAIN J, DWYER MA, SUNDAR H. *NCCN Guidelines Insights: T-Cell Lymphomas, Version 2.2018.* *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Feb;16(2):123-135.
- WILCOX RA. *Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management.* *Am J Hematol.* 2017 Oct; 92(10):1085-1102.
- ZINZANI PL, BONTHAPALLY V, HUEBNER D, LUTES R, CHI A, PILERI S. *Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Cutaneous T-cell lymphomas.* *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Mar;99:228-40.
- ZACKHEIM HS, KASHANI-SABET M, AMIN S. *Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients.* *Arch Dermatol.* 1998 Aug;134(8):949-54.
- LESSIN SR, DUVIC M, GUITART J, PANDYA AG, STROBER BE, OLSEN EA, HULL CM, KNOBLER EH, ROOK AH, KIM EJ, NAYLOR MF, ADELSON DM, KIMBALL AB, WOOD GS, SUNDRAM U, WU H, KIM YH. *Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides.* *JAMA Dermatol.* 2013 Jan;149(1):25-32.
- HERRMANN JJ, ROENIGK HH JR, HURRIA A, KUZEL TM, SAMUELSON E, RADEMAKER AW, ROSEN ST. *Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up.* *J Am Acad Dermatol.* 1995 Aug;33(2 Pt 1):234-42.
- GÖKDEMİR G, BARUTCUOĞLU B, SAKIZ D, KOŞLÜ A. *Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes.* *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2006 Aug;20(7):804-9.
- MICAILY B, MIYAMOTO C, KANTOR G, LESSIN S, ROOK A, BRADY L, GOODMAN R, VONDERHEID EC. *Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Sep 1;42(2):361-4.
- DUVIC M, HYMES K, HEALD P, BRENNEMAN D, MARTIN AG, MYSKOWSKI P, CROWLEY C, YOCUM RC; *Bexarotene Worldwide Study Group.* *Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results.* *J Clin Oncol.* 2001 May 1;19(9):2456-71.
- OLSEN EA, ROSEN ST, VOLLMER RT, VARIAKOJIS D, ROENIGK HH JR, DIAB N, ZEFFREN J. *Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma.* *J Am Acad Dermatol.* 1989 Mar;20(3):395-407.
- KUZEL TM, ROENIGK HH JR, SAMUELSON E, HERRMANN JJ, HURRIA A, RADEMAKER AW, ROSEN ST. *Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome.* *J Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):257-63.
- KAYE FJ, BUNN PA JR, STEINBERG SM, STOCKER JL, IHDE DC, FISCHMANN AB, GLATSTEIN EJ, SCHECHTER GP, PHELPS RM, FOSS FM, ET AL. *A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides.* *N Engl J Med.* 1989 Dec 28;321(26):1784-90.
- ABBOTT RA, WHITTAKER SJ, MORRIS SL, ET AL. *Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome.* *Br J Dermatol* 2009; 160:1299.
- OLSEN EA, ROSEN ST, VOLLMER RT, ET AL. *Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma.* *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:395.
- ZHANG C, RICHON V, NI X, ET AL. *Selective induction of apoptosis by histone deacetylase inhibitor SAHA in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action.* *J Invest Dermatol* 2005; 125:1045.
- O'CONNOR OA, HEANEY ML, SCHWARTZ L, ET AL. *Clinical experience with intravenous and oral formulations of the novel histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in patients with advanced hematologic malignancies.* *J Clin Oncol* 2006; 24:166.
- DUVIC M, TALPUR R, NI X, ET AL. *Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL).* *Blood* 2007; 109:31.
- DUVIC M, ZHANG C. *Clinical and laboratory experience of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma.* *Br J Cancer.* 2006; 95(51):S13.
- BERNENGO MG, QUAGLINO P, COMESSATTI A, ET AL. *Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients.* *Haematologica* 2007; 92:784.
- KIM YH, TAVALLAE M, SUNDRAM U, ET AL. *Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project.* *J Clin Oncol* 2015; 33:3750.
- PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM, ET AL. *Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial.* *Lancet* 2017.

DUVIC M, EVANS M, WANG C. *Mogamulizumab for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: recent advances and clinical potential*. Ther Adv Hematol 2016; 7:171.

KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L, ET AL. *Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol 2018; 19:1192.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761051s000lbl.pdf (Accessed on December 14, 2018).

FUJI S, INOUE Y, UTSUNOMIYA A, ET AL. *Pretransplantation Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab Against Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Is Associated With Significantly Increased Risks of Severe and Corticosteroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease, Nonrelapse Mortality, and Overall Mortality*. J Clin Oncol 2016; 34:3426.

DAI J, ALMAZAN TH, HONG EK, ET AL. *Potential Association of Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab and Graft-vs-Host Disease in Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome*. JAMA Dermatol 2018; 154:728.

INOUE Y, ENDO S, MATSUNO N, ET AL. *Safety of mogamulizumab for relapsed ATL after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 2019; 54:338.

GOTTLIEB SL, WOLFE JT, FOX FE, ET AL. *Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution*. J Am Acad Dermatol 1996; 35:946.

ARULOGUN S, PRINCE HM, GAMBELL P, ET AL. *Extracorporeal photopheresis for the treatment of Sézary syndrome using a novel treatment protocol*. J Am Acad Dermatol 2008; 59:589.

HEALD P, ROOK A, PEREZ M, ET AL. *Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis*. J Am Acad Dermatol 1992; 27:427.

ZACKHEIM HS, KASHANI-SABET M, HWANG ST. *Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients*. J Am Acad Dermatol 1996; 34:626.

PULINI S, RUPOLI S, GOTERI G, ET AL. *Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas*. Haematologica 2007; 92:686.

ZINZANI PL, VENTURINI F, STEFONI V, ET AL. *Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome*. Ann Oncol 2010; 21:860.

QUAGLINO P, FIERRO MT, ROSSOTTO GL, ET AL. *Treatment of advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome with fludarabine and potential adjunctive benefit to subsequent extracorporeal photopheresis*. Br J Dermatol 2004; 150:327.

HO AD, SUCIU S, STRYCKMANS P, ET AL. *Pentostatin in T-cell malignancies--a phase II trial of the EORTC Leukemia Cooperative Group*. Ann Oncol 1999; 10:1493.

HORWITZ SM, KIM YH, FOSS F, ET AL. *Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma*. Blood 2012; 119:4115.

QUERFELD C, ROSEN ST, GUITART J, ET AL. *Results of an open-label multicenter phase 2 trial of lenalidomide monotherapy in refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome*. Blood 2014; 123:1159.

ZINZANI PL, MUSURACA G, TANI M, ET AL. *Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma*. J Clin Oncol 2007; 25:4293.

KHODADOUST M, ROOK AH, PORCU P, ET AL. *Pembrolizumab for Treatment of Relapsed/Refractory Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Clinical Efficacy in a CITN Multicenter Phase 2 Study*. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2016; 128:181.

BIGLER RD, CRILLEY P, MICAILY B, BRADY LW, TOPOLSKY D, BULOVA S, VONDERHEID EC, BRODSKY I. *Autologous bone marrow transplantation for advanced stage mycosis fungoides*. Bone Marrow Transplant. 1991 Feb;7(2):133-7.

VIRMANI P, ZAIN J, ROSEN ST, MYSKOWSKI PL, QUERFELD C. *Hematopoietic Stem Cell Transplant for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome*. Dermatol Clin. 2015 Oct;33(4):807-18.

HOSING C, BASSETT R, DABAJA B, TALPUR R, ALOUSI A, CIUREA S, POPAT U, QAZILBASH M, SHPALL EJ, OKI Y, NIETO Y, PINNIX C, FANALE M, MAADANI F, DONATO M, CHAMPLIN R, DUVIC M. *Allogeneic stem-cell transplantation in patients with cutaneous lymphoma: updated results from a single institution*. Ann Oncol. 2015 Dec;26(12):2490-5.

KUNISHIGE JH, MCDONALD H, ALVAREZ G, JOHNSON M, PRIETO V, DUVIC M. *Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients*. Clin Exp Dermatol. 2009 Jul;34(5):576-81.

CAPÍTULO 14. LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC) Y LINFOMA LINFOCÍTICO

M HALLEK ET AL. *iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*. Blood, 2018; 31(25):2745-2760.

Guía Nacional de Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico. 3ª Edición. Febrero de 2019. <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2019/06/03/Guia-Clinica-LLC-con-Aval.pdf>

SWERDLOW SH ET AL. *Guía NCCN de Leucemia Linfática crónica y linfoma linfocítico*. Vs3.2019.

STEVEN H. SWERDLOW, ELIAS CAMPO, STEFANO A. PILERI, NANCY LEE HARRIS, HARALD STEIN, REINER SIEBERT, RANJANA ADVANI, MICHELE GHIELMINI, GILLES A. SALLES, ANDREW D. ZELENETZ, ELAINE S. JAFFE. *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016; 127: 2375-2390. <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2019/06/03/Guia-Clinica-LLC-con-Aval.pdf>

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

INTERNATIONAL CLL-IPI WORKING GROUP. *An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data*. Lancet Oncol. 2016 May 13.

pii: S1470-2045(16)30029-8. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8. [Epub ahead of print]. PMID: 27185642.

KIRSTEN FISCHER, JASMIN BAHLO, ANNA MARIA FINK ET AL. *Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial*. Blood. 2016;127(2):208-215.

CHATREE CHAI-ADISAKSOPHA AND JENNIFER R. BROWN. *FCR achieves long-term durable remissions in patients withGHV-mutated CLL*. Blood. 2017;130 (21):2278-2282.

EICHHORST B ET AL (2016) *First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial*. Lancet Oncol 2016 ;17:928-42.

FURMAN RR ET AL. *Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med. 2014; 370:997-1007.

A. R. MATO, B. T. HILL, N. LAMANNA ET AL. *Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients.* *Annals of Oncology*, 2017; 28: 1050–1056.

JEFFREY A JONES, ANTHONY R MATO, WILLIAM G WIERD ET AL. *Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial.* *The Lancet Oncology*, 2018; Vol 19:65–75.

STEVEN COUTRE, MICHAEL CHOI, RICHARD R. FURMAN ET AL. *Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy.* *Blood*. 2018;131 (15):1704-1711.

ROBERTS AW ET AL. *Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia.* *N Engl J Med*. 2016; 374:311–22.

STILGENBAUER S, EICHHORST B, SCHELTELIG ET AL. *Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study.* *Lancet Oncology* 2016;17(6):768-78.

CHESON BD ET AL. *Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia.* *J Clin Oncol*. 2012; 30:2820-2.

DREGER P ET AL. On behalf of the European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents?* *Blood*. 2014; 124:3841–9.

JG GRIBBEN. *How and when I do allogeneic transplant in CLL.* *Blood*. 2018;132(1):31-39.

FAROQU MZ, VALDEZ J, MARTYR S, ET AL. *Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial.* *Lancet Oncol*. 2015;16(2):169-176.

SUSAN O'BRIEN, JEFFREY A JONES, STEVEN E COUTRE ET AL. *Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study.* *The Lancet Oncology*, 2016; Vol 17:1409.

S O'BRIEN ET AL. *Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience.* *Blood*, 2018 31(17):1910-1919.

SUSAN M. O'BRIEN, JOHN C. BYRD, PETER HILLMEN ET AL. *Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis.* *Am J Hematol*. 2019;1–9.

JC Byrd. *Long-Term Follow-Up of the RESONATE™ Phase 3 Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab.* *Blood*, Marzo, 2019. DOI 10.1182/blood-2018-08-870238.

THOMAS J. KIPPS, PETER HILLMEN, FATIH DEMIRKAN ET AL. *11q Deletion (del11q) Is Not a Prognostic Factor for Adverse Outcomes for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) Treated with Ibrutinib: Pooled Data from 3 Randomized Phase 3 Studies.* *ASH*, 2016. Abst. 2042.

TD SHANAFELT ET AL. *A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912).* *ASH*, 2018 (LBA-4).

WOYACH JA, RUPPERT AS, HEEREMA NA, ET AL. *Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL.* *Results of Alliance North American Intergroup Study A041202* *N Engl J Med*. 2018, 379:2517-2528.

GOEDE V ET AL. *Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study.* *EHA Congress*, 2018; Abstract S151.

ALESSANDRA TEDESCHI, CAROLYN JANE OWEN, TADEUSZ ROBAK ET AL. *Prolonged Improvement in Patient-Reported Outcomes (PROs) and Well-being in Older Patients With Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib (Ibr): 3-Year Follow-up of the RESONATE-2 Study.* *Blood*, 2017;130: 1746.

MORENO C, GREIL R, DEMIRKAN F ET AL. *Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.* *Lancet Oncol*. 2019;20:43-56.

AP KATER ET AL. *Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the Murano phase III estudy.* *Journal of Clinical Oncology*, 2018. DOI: 10.1200/JCO.18.01580.

CAPÍTULO 15. LINFOMA DE HODGKIN

SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL, ET. *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.* *Blood*, 2016; 127: 2375-2390.

MARTÍNEZ MC, FERRER S, GARCÍA-SANZ R ET AL. *Guía de práctica clínica del grupo GELTAMO para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin.* <http://www.geltamo.com/dmdocs/Guia LH GELTAMO 2014.pdf>2013. (accessed 17-Mar-2015).

HOPPE RD, ADVANI R, WEIYUN Z ET AL. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma.* *NCCN Guidelines*™ 2018.

CHESON BD, FISHER RI, BARRINGTON SF, ET AL. *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.* *Journal of Clinical Oncology.* Official journal of the American Society of Clinical Oncology 2014; 32(27): 3059-68.

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

CRUMP M, HERST W, BALDASSARRE F, ET AL. *Evidence-based focused review of the role of radiation therapy in the treatment of early-stage Hodgkin lymphoma.* *Blood* 2015. 125(11): 1708-16.

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

RADFORD J, ILLIDGE T, COUNSELL N, ET AL. *Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's Lymphoma.* *The New England journal of medicine.* 2015; 372(17): 1598-607.

BARRINGTON SF, KIRKWOOD AA, FRANCESCHETTO A, ET AL. *PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study.* *Blood* 2016; 127(12): 1531-8.

MOUNIER N, BRICE P, BOLOGNA S, ET AL. *ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles >= 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial.* *Annals of oncology.* Official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2014; 25(8): 1622-8.

MERLI F, LUMINARI S, GOBBI PG, ET AL. *Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin*

Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *Journal of clinical oncology*. Official journal of the American Society of Clinical Oncology 2016; 34(11): 1175-81.

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

LABRADOR J, CABRERO-CALVO M, PEREZ-LOPEZ E, ET AL. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Annals of hematology*. 2014; 93(10): 1745-53.

GOPAL AK, CHEN R, SMITH SE, ET AL. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125(8): 1236-43.

LACASSE AS, BOCIEK G, SAWAS A, ET AL. Brentuximab Vedotin Plus Bendamustine: A Highly Active Salvage Treatment Regimen for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2018;132(1):40-48).

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

GARCIA-SANZ R, SUREDA A, ALONSO-ALVAREZ S, ET AL. Evaluation of the Regimen Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) in Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients: Preliminary Results of a Phase I-II Trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood* 2015; 126(23): 582.

CRAIG H, MOSKOWITZ, JAN WALEWSKI, AUAYPORN NADEMANEE, ET AL. Five-year PFS from the AETHERA Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma at High Risk of Progression or Relapse. *Blood*, 2018; DOI/10.1182/blood-2018-07-861641.

ANSELL SM, LESOKHIN AM, BORRELLO I, ET AL. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine* 2015; 372(4): 311-9.

ARMAND P, SHIPP MA, RIBRAG V, ET AL. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *Journal of clinical oncology*. 2016, epub ahead of print.

BOLL B, GOERGEN H, BEHRINGER K, ET AL. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; 127(18): 2189-92.

MCKAY P, FIELDING P, GALLOP-EVANS E, ET AL. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology* 2016; 172(1): 32-43.

MICHAEL FUCHS, HELEN GOERGEN, CARSTEN KOBE ET AL. PET-Guided Treatment of Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase 3 Trial HD16 By The German Hodgkin Study Group. *Blood* 2018 132:925; DOI.org/10.1182/blood-2018-99-114519.

DEBORAH M. STEPHENS, HONGLI LI, HEIKO SCHODER ET AL. Long-Term Follow-up of SWOG S0816: Response-Adapted Therapy for Stage III/IV Hodgkin Lymphoma Demonstrates Limitations of PET-Adapted Approach. *Blood* 2018 132:929; DOI.org/10.1182/blood-2018-99-113034.

DAVID J. STRAUS, SIN-HO JUNG, PH.D, BRANDELYN PITCHER, M.S ET AL. CALBG 50604: Risk-Adapted Treatment of Non-Bulky Early Stage Hodgkin Lymphoma based on Interim PET. *Blood*, 2018; DOI 10.1182/blood-2018-01-827246.

J.M. CONNORS, W. JURCZAK, D.J. STRAUS ET AL. for the ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 2018, 378: 331-44.

ANDREW M. EVENS, JOSEPH M.CONNORS, E ANAS YOUNES ET AL. Older Patients (pts) with Previously Untreated Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): A Detailed Analysis from the Phase 3 ECHELON-1 Study. *Blood* 2018 132:1618; DOI.org/10.1182/blood-2018-99-112178.

J.M. CONNORS, W. JURCZAK, D.J. STRAUS ET AL. For the ECHELON-1 Study Group. "Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma". *New England Journal of Medicine*, 2018, 378: 331-44.

ANDREW M. EVENS, JOSEPH M.CONNORS, ANAS YOUNES ET AL. Older Patients (pts) with Previously Untreated Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): A Detailed Analysis from the Phase 3 ECHELON-1 Study. *Blood* 2018 132:1618; DOI.org/10.1182/blood-2018-99-112178.

PJ. BRÖCKELMANN, S SASSE AND A ENGERT. Balancing risk and benefit in early-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2018; 131(15):1666-1678.

S Ansell. "Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management". *Am J Hematol*. 2018; 93:704-715.

A M Carella, P Corradini, A. Mussetti et al. "Treatment of classical Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin and immune checkpoint inhibitors". *Annals of Hematology* (2018) 97:1301-1315.

JONATHAN W. FRIEDBERG, ANDRES FORERO-TORRES, RODOLFO E. BORDONI ET AL. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged >60 years with HL. *Blood*. 2017;130(26):2829-2837.

CAPÍTULO 16. MANEJO DE LOS NUEVOS FÁRMACOS

D CALDEIRA. *Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis*. PLoS ONE 14(2); doi.org/10.1371/journal.pone.0211228.

B LAMPSON. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood*, 2017; vol 129: 2581.

T SHANAFELT. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia & Lymphoma*, 2016; dx.doi.org/ 10.1080/10428194.2016.1257795.

R LENTZ. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leukemia & Lymphoma*, 2019; doi.org/ 10.1080/10428194.2018.1533129.

A VRONTIKIS. Proposed Algorithm for Managing Ibrutinib-Related Atrial Fibrillation. *Oncology*, 2016; TheOncologyJournal.com.

JOSEPH J. SHATZEL Y COL. *Ibrutinib-associated bleeding; pathogenesis, management, and risk reduction strategies*. *J Thromb Haemost*. 2017 May; 15(5): 835-847.

KHAI LI CHAI Y COL. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib. *Leukemia & Lymphoma*, 2017. vol. 58, no. 12, 2811-2814.

JENNIFER BROWN Y COL. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*. 2018;131(4):379-386.

FRANCESCA R. MAURO Y COL. "Balancing efficacy and toxicity of targeted agents currently used for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia". *Expert Review of Hematology*, 2018, vol. 11, no. 8, 601-611.

JG GRIBBEN Y COL. "Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice" *British Journal of Haematology*, 2018, 180, 666-679.

- TALIL HILA Y COL. "Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections". *Blood Reviews* 32 (2018) 387–399.
- STEVEN COUTRÉ Y COL. "Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinión". *Leukemia & Lymphoma*, 2015. DOI: 10.3109/10428194.2015.1022770.
- MATTHEW S. DAVIDS Y COL. "Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia". AACR, 2018. www.aacrjournals.org; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3761.
- BENJAMIN W TEH Y COL. "Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Mitigating risk in the era of targeted therapies". *Blood Reviews*, 2018; 32:499-507.
- BENJAMIN L. LAMPSON Y COL. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood*, 2017; 129(18): 2581-2584.
- J NAIDOO , DB PAGE Y COL. "Toxicities of anti-PD1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies". *Annals of Oncology*, 2015; 26: 2375–2391 doi:10.1093/annonc/mdv383.
- JB HAANEN Y COL. "Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up". *Annals of Oncology*, 2017; 28 (supl.4):iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225.
- G MASCHMEYER Y COL. (ECIL)." Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)". *Leukemia*, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0388-x>.

Con la colaboración de:

