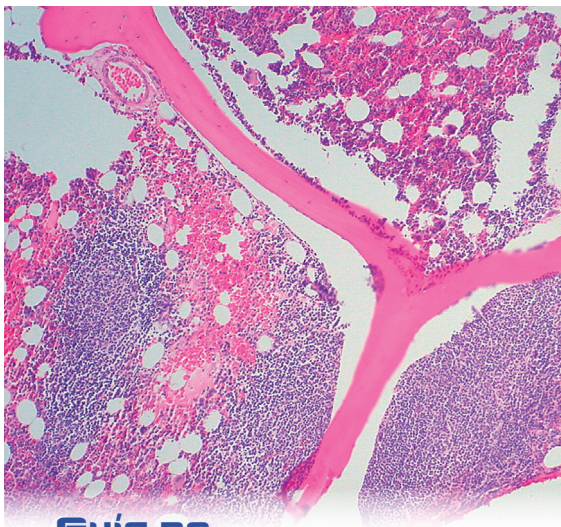




# GUÍA DE **LINFOMAS** 2025



Sociedad Castellano-Leonesa de  
Hematología y Hemoterapia

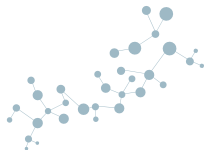
ISBN-13 978-84-09-78422-6

DL: ZA 168-2025

imprentas**santos**. Burgos



# AUTORES



- Abelardo Báñez García  
Complejo Asistencial de Ávila  
Capítulos 2 y 17
- Almudena Cabero Martínez  
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca  
Capítulo 20
- Miguel Cabezudo Moreno  
Complejo Asistencial de Ávila  
Capítulo 13
- Erik de Cabo López  
Hospital El Bierzo de Ponferrada  
Capítulo 10
- Francisco Javier Díaz Gálvez  
Complejo Asistencial Universitario de Burgos  
Capítulo 15
- Ana Belén Dueñas Pérez  
Complejo Asistencial Universitario de Soria  
Capítulo 11



- **Silvia Fernández Ferrero**  
**Complejo Asistencial Universitario de León**  
**Capítulo 9**
- **Ramón García Sanz**  
**Hospital General Universitario Gregorio Marañón**  
**Capítulos 4 y 16**
- **Marcos González Díaz**  
**Complejo Asistencial Universitario de Salamanca**  
**Capítulos 2 y 17**
- **Norma Gutiérrez Gutiérrez**  
**Complejo Asistencial Universitario de Salamanca**  
**Capítulo 9**
- **Roberto Hernández Martín**  
**Complejo Asistencial de Zamora**  
**Capítulo 12**
- **Alejandro Martín García-Sancho**  
**Complejo Asistencial Universitario de Salamanca**  
**Capítulos 7 y 20**
- **Sonia Isabel Martín Pérez**  
**Complejo Asistencial de Ávila**  
**Capítulo 19**
- **M<sup>a</sup> Paz Martínez Badas**  
**Complejo Asistencial de Ávila**  
**Capítulo 19**
- **Marta Megido Lahera**  
**Hospital El Bierzo de Ponferrada**  
**Capítulo 3**

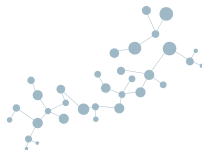


- Almudena Navarro Bailón  
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca  
Capítulos 2 y 17
- Emilia Pardal de la Mano  
Hospital Virgen del Puerto Plasencia  
Capítulo 5
- M<sup>a</sup> Jesús Peñarrubia Ponce  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Capítulos 1, 8 y 14
- José Antonio Queizán Hernández  
Complejo Asistencial de Segovia  
Capítulo 6
- Alicia Smucler Simonovich  
Hospital El Bierzo de Ponferrada  
Capítulos 2 y 17
- Ana Torres Tienza  
Complejo Asistencial de Segovia  
Capítulo 6
- M<sup>a</sup> Jesús Vidal Manceñido  
Complejo Asistencial Universitario de León  
Capítulos 2, 16 y 17
- Teresa Villaescusa Rosa  
Complejo Asistencial de Zamora  
Capítulos 18 y 21





# COMITÉ DE REDACCIÓN



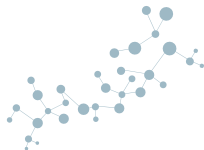
- Javier Díaz Gálvez
- Alejandro Martín García-Sancho  
**Coordinador**
- Emilia Pardal de la Mano
- M<sup>a</sup> Jesús Peñarrubia  
**Coordinadora**
- José Antonio Queizán Hernández
- M<sup>a</sup> Jesús Vidal Manceño  
**Coordinadora**
- Teresa Villaescusa Rosa







# ÍNDICE



|                                                                                              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 VALORACIÓN INICIAL EN TODOS LOS LINFOMAS .....</b>                                      | <b>21</b> |
| Escalas geriátricas y de comorbilidad .....                                                  | 23        |
| Escalas de estadiaje/estadificación .....                                                    | 27        |
| Criterios de respuesta .....                                                                 | 29        |
| <b>2 NEOPLASIAS LEUCEMICAS B MADURAS .....</b>                                               | <b>33</b> |
| LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) y<br>LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS (LLCP) ..... | 34        |
| Diagnóstico .....                                                                            | 34        |
| Estadiaje y factores pronósticos .....                                                       | 35        |
| Tratamiento .....                                                                            | 40        |
| Profilaxis anti-infecciosa y<br>tratamiento de las complicaciones .....                      | 49        |
| Bibliografía .....                                                                           | 53        |
| LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA B (LPL-B) .....                                                      | 60        |
| Manifestaciones clínicas .....                                                               | 60        |
| Diagnóstico .....                                                                            | 61        |
| Pronóstico .....                                                                             | 65        |
| Tratamiento .....                                                                            | 66        |
| Bibliografía .....                                                                           | 68        |



|                                                                                                      |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| TRICOLEUCEMIA CLÁSICA .....                                                                          | 70         |
| Etiopatogenia .....                                                                                  | 70         |
| Manifestaciones clínicas .....                                                                       | 71         |
| Datos de laboratorio .....                                                                           | 72         |
| Diagnóstico .....                                                                                    | 72         |
| Tratamiento .....                                                                                    | 77         |
| Aspectos prácticos de los fármacos usados .....                                                      | 85         |
| Bibliografía .....                                                                                   | 87         |
| <b>3 LINFOMAS B ESPLÉNICOS .....</b>                                                                 | <b>93</b>  |
| LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL (LEZM) .....                                                   | 94         |
| Valoración inicial .....                                                                             | 94         |
| Estadía je .....                                                                                     | 95         |
| Tratamiento .....                                                                                    | 96         |
| LINFOMA/LEUCEMIA DE CÉLULA B ESPLÉNICO,<br>INCLASIFICABLES (ICC), TRICOLEUCEMIA VARIANTE (TLv) ..... | 100        |
| Valoración inicial .....                                                                             | 100        |
| Tratamiento .....                                                                                    | 101        |
| LINFOMA ESPLÉNICO DE LA PULPA ROJA DE CELULA B<br>PEQUEÑA DIFUSO (LEPRD) .....                       | 103        |
| Valoración inicial .....                                                                             | 103        |
| Estadía je .....                                                                                     | 104        |
| Pronóstico .....                                                                                     | 104        |
| Tratamiento .....                                                                                    | 105        |
| Bibliografía .....                                                                                   | 105        |
| <b>4 MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM .....</b>                                                      | <b>109</b> |
| Diagnóstico .....                                                                                    | 110        |
| Valoración inicial .....                                                                             | 111        |
| Pronóstico clínico .....                                                                             | 112        |



|                    |     |
|--------------------|-----|
| Tratamiento .....  | 113 |
| Bibliografía ..... | 117 |

## **5 LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL EXTRANODALES (MALT) Y NODALES ..... 119**

|                                                       |            |
|-------------------------------------------------------|------------|
| <b>LNH EXTRANODAL ASOCIADO A MUCOSAS (MALT) .....</b> | <b>120</b> |
| Valoración inicial .....                              | 120        |
| Estadificación y pronóstico .....                     | 121        |
| Tratamiento y seguimiento de Malt gástricos .....     | 123        |
| Tratamiento y seguimiento de Malt no gastricos .....  | 124        |
| <b>LNH MARGINAL EXTRANODAL CUTANEO PRIMARIO .....</b> | <b>126</b> |
| Valoración inicial .....                              | 126        |
| Estadificación .....                                  | 126        |
| Tratamiento .....                                     | 126        |
| <b>LNH MARGINAL NODAL (INCLUIDO PEDIÁTRICO) .....</b> | <b>127</b> |
| Valoración inicial .....                              | 127        |
| Estadificación y pronóstico .....                     | 128        |
| Tratamiento y seguimiento .....                       | 128        |
| <b>LINFOMA MARGINAL NODAL PEDIATRICO .....</b>        | <b>129</b> |
| Bibliografía .....                                    | 130        |

## **6 LINFOMA FOLICULAR..... 133**

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| Valoración inicial .....                    | 134 |
| Valoración pronóstica .....                 | 134 |
| Criterios gelf de "baja masa tumoral" ..... | 137 |
| Criterios BNLI .....                        | 138 |
| Tratamiento .....                           | 138 |
| Seguimiento .....                           | 145 |
| Linfoma folicular " <i>in situ</i> " .....  | 146 |



|                                                                                    |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Nuevas entidades .....                                                             | 146        |
| Esquemas terapéuticos .....                                                        | 147        |
| Bibliografía .....                                                                 | 148        |
| <b>7 LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM) .....</b>                                  | <b>155</b> |
| Valoración inicial .....                                                           | 156        |
| Valoración pronóstica .....                                                        | 157        |
| Tratamiento de 1ª línea .....                                                      | 158        |
| Tratamiento de rescate .....                                                       | 164        |
| Seguimiento .....                                                                  | 168        |
| Esquemas terapéuticos recomendados .....                                           | 168        |
| Bibliografía .....                                                                 | 171        |
| <b>8 LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B .....</b>                                 | <b>179</b> |
| Valoración inicial .....                                                           | 180        |
| Valoración pronóstica .....                                                        | 182        |
| Tratamiento de 1ª línea .....                                                      | 184        |
| Tratamiento en recaída/refractoriedad .....                                        | 187        |
| Seguimiento .....                                                                  | 191        |
| Esquemas terapéuticos .....                                                        | 192        |
| Bibliografía .....                                                                 | 194        |
| <b>9 LINFOMAS DE CÉLULAS B GRANDES EXTRANODALES 199</b>                            |            |
| LINFOMA DE CÉLULAS B GRANDES DIFUSO PRIMARIO<br>DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ..... | 200        |
| Valoración inicial .....                                                           | 200        |
| Valoración pronóstica .....                                                        | 200        |
| Tratamiento .....                                                                  | 201        |
| Seguimiento .....                                                                  | 204        |
| Esquemas terapéuticos .....                                                        | 204        |



|                                                         |            |
|---------------------------------------------------------|------------|
| <b>LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES PRIMARIO</b>     |            |
| <b>DE TESTÍCULO .....</b>                               | <b>205</b> |
| Valoración inicial y pronóstica .....                   | 205        |
| Tratamiento y seguimiento .....                         | 206        |
| <b>LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES PRIMARIO</b>     |            |
| <b>CUTÁNEO TIPO PIERNA .....</b>                        | <b>207</b> |
| Valoración inicial y pronóstica .....                   | 207        |
| Tratamiento y seguimiento .....                         | 207        |
| <b>LINFOMA DE CÉLULAS B GRANDES INTRAVASCULAR .....</b> | <b>208</b> |
| Valoración inicial y pronóstica .....                   | 208        |
| Tratamiento y seguimiento .....                         | 209        |
| <b>LINFOMA PRIMARIO ASOCIADO A</b>                      |            |
| <b>DERRAME EBV Y HHV-8 NEGATIVO .....</b>               | <b>210</b> |
| Valoración inicial y pronóstica .....                   | 210        |
| Diagnóstico .....                                       | 210        |
| Pronóstico .....                                        | 211        |
| Tratamiento y seguimiento .....                         | 212        |
| Bibliografía .....                                      | 212        |
| <b>10 LINFOMAS B DE CÉLULAS GRANDES VEB+ .....</b>      | <b>217</b> |
| <b>LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES POSITIVO</b>     |            |
| <b>PARA VEB, NOS .....</b>                              | <b>218</b> |
| Introducción .....                                      | 218        |
| Valoración inicial .....                                | 218        |
| Valoración pronóstica .....                             | 219        |
| Tratamiento .....                                       | 220        |
| <b>ÚLCERA MUCOCUTÁNEA VEB POSITIV .....</b>             | <b>221</b> |
| Valoración inicial/Consideraciones generales .....      | 221        |



|                                                                                         |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Tratamiento .....                                                                       | 221        |
| <b>LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES ASOCIADO<br/>CON INFLAMACIÓN CRÓNICA .....</b>   | <b>222</b> |
| <b>LINFOMA DE CÉLULAS B GRANDES POSITIVO<br/>PARA VEB ASOCIADO A FIBRINA .....</b>      | <b>222</b> |
| Granulomatosis linfomatoide .....                                                       | 223        |
| Tratamiento .....                                                                       | 224        |
| Trastorno linfoproliferativo de células B<br>polimórficas positivas para VEB, NOS ..... | 224        |
| Bibliografía .....                                                                      | 225        |

## **11 LINFOMAS B DE CÉLULAS GRANDES DEL ESPECTRO PLASMABLÁSTICO ..... 229**

|                                                                                                                             |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B ALK POSTIVO .....</b>                                                                       | <b>230</b> |
| Diagnóstico .....                                                                                                           | 230        |
| Estudio y estadificación .....                                                                                              | 230        |
| Tratamiento .....                                                                                                           | 230        |
| <b>LINFOMA PLASMABLÁSTICO .....</b>                                                                                         | <b>231</b> |
| Diagnóstico .....                                                                                                           | 231        |
| Estudio y estadificación .....                                                                                              | 231        |
| Tratamiento .....                                                                                                           | 232        |
| <b>TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS A VHH8<br/>LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B VHH8 POSITIVO,<br/>NOS .....</b> | <b>233</b> |
| Diagnóstico .....                                                                                                           | 233        |
| Estudio y estadificación .....                                                                                              | 234        |
| Tratamiento .....                                                                                                           | 234        |
| <b>LINFOMA DE CAVIDADES .....</b>                                                                                           | <b>234</b> |



|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| Diagnóstico .....              | 234 |
| Estudio y estadificación ..... | 235 |
| Tratamiento .....              | 235 |
| Bibliografía .....             | 236 |

## **12 LINFOMA DE BURKITT ..... 239**

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| Valoración inicial .....                    | 240 |
| Estadificación .....                        | 240 |
| Valoración pronóstica .....                 | 241 |
| Tratamiento de 1ª línea .....               | 241 |
| Tratamiento en recaída o refractarios ..... | 242 |
| Seguimiento .....                           | 242 |

### **LINFOMA DE ALTO GRADO CON ABERRACION 11Q**

#### **(WHO 2022) O LINFOMA B DE CELULAS GRANDES**

|                                        |     |
|----------------------------------------|-----|
| CON ABERRACION DE 11Q (ICC 2022) ..... | 243 |
| Esquemas quimioterápicos .....         | 245 |
| Bibliografía .....                     | 247 |

## **13 LINFOMAS TRANSFORMADOS ..... 249**

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| Diagnóstico y evaluación ..... | 250 |
| Tratamiento .....              | 250 |
| SÍNDROME DE RICHTER (SR) ..... | 254 |
| Diagnóstico .....              | 254 |
| Tratamiento .....              | 255 |
| Bibliografía .....             | 258 |

## **14 LINFOMA PRIMARIO MEDIASTÍNICO ..... 261**

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| Valoración inicial .....      | 262 |
| Tratamiento de 1ª línea ..... | 262 |
| Tratamiento de rescate .....  | 263 |



|                    |     |
|--------------------|-----|
| Bibliografía ..... | 266 |
|--------------------|-----|

## **15 LINFOMA B DE PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR. 269**

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| Variantes histológicas .....    | 270 |
| Estudios iniciales .....        | 271 |
| Factores de riesgo .....        | 271 |
| Tratamiento .....               | 272 |
| Evaluación de respuesta .....   | 274 |
| Cuando rebiopsiar .....         | 274 |
| Transformación .....            | 274 |
| Tratamiento de la recaída ..... | 275 |
| Bibliografía .....              | 275 |

## **16 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO ..... 277**

|                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|-----|
| Diagnóstico .....                                        | 278 |
| Valoración inicial .....                                 | 278 |
| Estadificación .....                                     | 280 |
| Pronóstico clínico .....                                 | 281 |
| Tratamiento de 1ª línea .....                            | 283 |
| Tratamiento en recaída /resistencia .....                | 287 |
| Tratamiento del linfoma de Hodgkin en edad avanzada .... | 290 |
| Seguimiento .....                                        | 292 |
| Esquemas de tratamiento .....                            | 293 |
| Bibliografía .....                                       | 294 |

## **17 NEOPLASIAS MADURAS DE CÉLULAS T Y NK ..... 301**

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T .....  | 302 |
| Incidencia y epidemiología ..... | 302 |
| Presentación .....               | 302 |
| Inmunofenotipo .....             | 302 |





|                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------|------------|
| Genética .....                                              | 303        |
| Criterios diagnósticos .....                                | 303        |
| Criterios de estadificación e indicación de tratamiento .   | 304        |
| Pronóstico .....                                            | 305        |
| Tratamiento de 1ª línea .....                               | 305        |
| Enfermedad recidivante/refractaria .....                    | 306        |
| Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) .....      | 306        |
| Recomendaciones .....                                       | 306        |
| Bibliografía .....                                          | 307        |
| <b>LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES T Y</b>        |            |
| <b>SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO CRÓNICO DE CÉLULAS NK .</b>  | <b>308</b> |
| Diagnóstico .....                                           | 308        |
| Tratamiento .....                                           | 310        |
| Evaluación de la respuesta .....                            | 313        |
| Bibliografía .....                                          | 313        |
| <b>LEUCEMIA AGRESIVA DE CÉLULA NK (ANKL) .....</b>          | <b>314</b> |
| Concepto, incidencia, epidemiología .....                   | 314        |
| Clínica .....                                               | 314        |
| Diagnóstico .....                                           | 314        |
| Tratamiento .....                                           | 315        |
| Esquemas terapéuticos .....                                 | 315        |
| <b>LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULA T DEL ADULTO (LLTA) .....</b> | <b>317</b> |
| Concepto, incidencia, epidemiología .....                   | 317        |
| Clínica .....                                               | 317        |
| Pronóstico .....                                            | 318        |
| Diagnóstico .....                                           | 318        |
| Tratamiento .....                                           | 318        |
| Prevención de las infecciones .....                         | 320        |



|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Esquemas terapéuticos ..... | 320 |
| Bibliografía .....          | 321 |

## **18 LINFOMAS T EXTRANODALES ..... 323**

|                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------|------------|
| <b>LINFOMA EXTRANODAL DE CÉLULAS NK/ T TIPO NASAL .....</b> | <b>324</b> |
| Epidemiología .....                                         | 324        |
| Clasificación .....                                         | 324        |
| Clínica .....                                               | 324        |
| Estudios de extensión .....                                 | 324        |
| Estadíaaje .....                                            | 324        |
| Pronóstico .....                                            | 326        |
| Tratamiento .....                                           | 328        |

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| <b>LINFOMA HEPATOESPLÉNICO .....</b> | <b>329</b> |
| Epidemiología .....                  | 329        |
| Clínica .....                        | 330        |
| Estadíaaje .....                     | 330        |
| Tratamiento .....                    | 330        |

## **LINFOMAS INTESTINALES ..... 331**

|                                                                                                 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1. LINFOMA DE CÉLULAS T ASOCIADO A CELIAQUÍA (EATL) .</b>                                    | <b>331</b> |
| Epidemiología .....                                                                             | 331        |
| Clínica .....                                                                                   | 331        |
| Enfermedad celiaca tipo II refractaria .....                                                    | 332        |
| Estadíaaje .....                                                                                | 332        |
| Pronóstico .....                                                                                | 334        |
| Tratamiento .....                                                                               | 334        |
| <b>2. LINFOMA T INTESTINAL EPIDELIOTROPO MONOMÓRFICO<br/>(MEITL) (EALT II hasta 2017) .....</b> | <b>335</b> |
| Epidemiología .....                                                                             | 335        |
| Clínica .....                                                                                   | 335        |



|                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Estadíaaje .....                                                                      | 335 |
| Tratamiento .....                                                                     | 336 |
| 3. LINFOMA T INTESTINAL NOS .....                                                     | 336 |
| 4. PROCESO LINFOPROLIFERATIVO CLONAL T INDOLENTE<br>DEL TRACTO GASTROINTESTINAL ..... | 336 |
| Epidemiología .....                                                                   | 336 |
| Clínica .....                                                                         | 337 |
| Tratamiento .....                                                                     | 337 |
| 5. PROCESO LINFOPROLIFERATIVO NK INDOLENTE<br>DEL TRACTO GASTROINTESTINAL .....       | 337 |
| Esquemas de quimioterapia más usados en<br>linfomas t extranodales .....              | 338 |
| Bibliografía .....                                                                    | 339 |

## **19 LINFOMAS CUTANEOS PRIMARIOS T ..... 345**

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| Introducción .....                                    | 346 |
| Valoración inicial de los LCPCT .....                 | 346 |
| Estadificación /clasificación .....                   | 351 |
| Pronóstico de LCPCT .....                             | 355 |
| MICOSIS FUNGOIDE / SÍNDROME DE SEZARY .....           | 358 |
| Tratamiento de la MF/SS .....                         | 358 |
| Tratamiento dirigido a la piel (TDP) .....            | 360 |
| Tratamiento sistémico .....                           | 362 |
| Situaciones particulares .....                        | 367 |
| Enfermedad refractaria / recaída .....                | 368 |
| Tratamiento de mantenimiento en MF/SS .....           | 369 |
| Tratamiento de soporte .....                          | 369 |
| Evaluación de la respuesta .....                      | 372 |
| Criterios de respuesta en MF/SS (Olsen EA 2011) ..... | 373 |



## TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS CUTÁNEOS

### PRIMARIOS DE CÉLULAS T CD30+ ..... 375

#### 1. PAPULOSIS LINFOMATOIDE ..... 376

Clínica ..... 376

Diagnóstico diferencial ..... 376

Pronóstico ..... 376

Tratamiento ..... 377

#### 2. LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ..... 378

Clínica ..... 378

Diagnóstico diferencial ..... 379

Pronóstico ..... 379

Tratamiento ..... 380

#### 3. Criterios de respuesta en LACGCP y PL ..... 382

## LINFOMA DE CÉLULAS T SUBCUTÁNEO TIPO

### PANICULITIS..... 384

Clínica ..... 384

Diagnóstico diferencial ..... 384

Pronóstico ..... 384

Tratamiento ..... 384

### LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T $\Gamma/\Delta$ ..... 385

Clínica ..... 385

Diagnóstico diferencial ..... 386

Pronóstico ..... 386

Tratamiento ..... 386



|                                                                                              |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T CD8+<br/>EPIDERMOTROPO CITOTÓXICO AGRESIVO.....</b> | <b>387</b> |
| Clínica .....                                                                                | 387        |
| Diagnóstico diferencial .....                                                                | 388        |
| Pronóstico .....                                                                             | 388        |
| Tratamiento .....                                                                            | 388        |

|                                                                                                    |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO CUTÁNEO PRIMARIO<br/>DE CÉLULAS T PEQUEÑAS-MEDIANAS CD4+ .....</b> | <b>389</b> |
| Clínica .....                                                                                      | 389        |
| Diagnóstico diferencial .....                                                                      | 389        |
| Pronóstico .....                                                                                   | 389        |
| Tratamiento .....                                                                                  | 389        |

|                                                                           |            |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO CUTÁNEO<br/>PRIMARIO ACRAL CD8+ .....</b> | <b>390</b> |
| Clínica .....                                                             | 390        |
| Diagnóstico diferencial .....                                             | 390        |
| Pronóstico .....                                                          | 390        |
| Tratamiento .....                                                         | 390        |

|                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T<br/>PERIFÉRICO, NOS .....</b> | <b>390</b> |
| Clínica .....                                                          | 391        |
| Pronóstico .....                                                       | 391        |
| Tratamiento .....                                                      | 391        |

|                                                                              |            |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>SEGUIMIENTO DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS<br/>DE CÉLULAS T .....</b> | <b>391</b> |
| Bibliografía .....                                                           | 392        |

## **20 LINFOMAS T PERIFÉRICOS NODALES ..... 397**

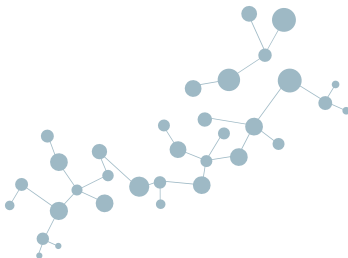
|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| Valoración inicial .....                 | 398 |
| Valoración pronóstica .....              | 400 |
| Tratamiento de 1ª línea .....            | 401 |
| Tratamiento de rescate .....             | 403 |
| Seguimiento .....                        | 406 |
| Esquemas terapéuticos recomendados ..... | 407 |
| Bibliografía .....                       | 408 |

## **21 TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS A INMUNODEFICIENCIA ..... 413**

|                                                                                                   |  |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------|
| <b>TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS<br/>POST-TRASPLANTE (PTLD) .....</b>                            |  | <b>414</b> |
| <b>OTROS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS<br/>CON INMUNODEFICIENCIA IATROGENICA .....</b> |  | <b>416</b> |
| Diagnóstico .....                                                                                 |  | 416        |
| Estadía je .....                                                                                  |  | 416        |
| Tratamiento .....                                                                                 |  | 417        |
| Bibliografía .....                                                                                |  | 419        |



**1**



# **VALORACIÓN INICIAL EN TODOS LOS LINFOMAS\***

\*Ver pruebas especiales en cada tipo histológico.



- 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 realiza 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/TAC 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.
- TAC toracoabdominopélvico y en casos seleccionados cervical, en las histologías en que no se recomienda PET/TAC, o en pacientes sin intención curativa.
- Ecocardiograma o ventriculografía isotópica (función cardíaca) en pacientes que vayan a recibir antraciclinas.
- Estadificación según escala.
- Indices pronósticos.
- Test de embarazo en mujeres en edad fértil y preservación de fertilidad.
- 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:

<https://www.mdcalc.com/calc/10088/cumulative-illness-rating-scale-geriatric-cirs-g>

## 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



|                                                                                                                                                                                 |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Enfermedad del tejido conectivo:</b> incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide                           | <b>1</b> |
| <b>Úlcera gastroduodenal:</b> incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras                                         | <b>1</b> |
| <b>Hepatopatía crónica leve:</b> sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica                                                                  | <b>1</b> |
| <b>Diabetes:</b> incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta                       | <b>1</b> |
| <b>Hemiplejia:</b> evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición                                                                            | <b>2</b> |
| <b>Insuficiencia renal crónica moderada/severa:</b> incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida                   | <b>2</b> |
| <b>Diabetes con lesión en órganos diana:</b> evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar | <b>2</b> |
| <b>Tumor o neoplasia sólida:</b> incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas                                                                                 | <b>2</b> |
| <b>Leucemia:</b> incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas                         | <b>2</b> |
| <b>Linfoma:</b> incluye todos los linfomas, Waldestrom y mieloma                                                                                                                | <b>2</b> |
| <b>Hepatopatía crónica moderada/severa:</b> con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)                                                  | <b>3</b> |
| <b>Tumor o neoplasia sólida con metástasis</b>                                                                                                                                  | <b>6</b> |
| <b>Sida definido:</b> no incluye portadores asintomáticos                                                                                                                       | <b>6</b> |



**Índice de comorbilidad** (suma puntuación total) =

---

## COMENTARIOS

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

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

Se considera criterio de estudio de "fragilidad" un score  $\leq 14$



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

\*Masa bulky solo mantiene su definición en el linfoma de Hodgkin ( $\geq 10$  cm o  $\geq 1/3$  del Ø 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                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Completa</b>                             | <b>Respuesta metabólica completa (RMC)</b>                                                                                                                                                                        | <b>Respuesta radiológica completa (todo lo siguiente)</b>                                                                                                                                                                                                   |
| 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                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Parcial</b>                              | <b>Respuesta metabólica parcial</b>                                                                                                                                                                               | <b>Respuesta parcial (todo lo siguiente)</b>                                                                                                                                                                                                                |
| 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 5 x 5 mm Si no es visible 0 x 0 mm Para nódulos > 5 mm usar sus medidas reales |

|                                             |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lesiones no medibles                        | N.A.                                                                                                                                                                                         | Normalización o disminución                                                                                                                |
| Aumento de tamaño de órganos                | N.A.                                                                                                                                                                                         | Reducción de bazo >50% del incremento sobre la longitud normal                                                                             |
| Lesiones nuevas                             | No                                                                                                                                                                                           | No                                                                                                                                         |
| Médula ósea                                 | Captación residual mayor de la normal pero disminuida respecto a la basal. Si persisten captaciones focales en el seno de respuesta ganglionar considerar RMN, biopsia o nuevo PET posterior | N.A.                                                                                                                                       |
| <b>No respuesta o enfermedad estable</b>    | <b>No respuesta metabólica</b>                                                                                                                                                               | <b>Enfermedad estable</b>                                                                                                                  |
| Ganglios y localizaciones extraganglionares | *Score 4 o 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.                                                                                                                                       |

**\*PET:** escala de 5 puntos. 1: no aumento de captación; 2: captación  $\leq$  que el mediastino; 3: captación > que el mediastino pero  $\leq$  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.





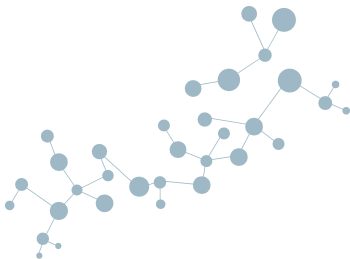
| <b>Enfermedad progresiva</b>                | <b>Enfermedad metabólica progresiva</b>                                                           | <b>Se requiere al menos uno de los siguientes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ganglios y Localizaciones extraganglionares | *Score 4 ó 5 con incremento en la captación con respecto a la basal<br>Aparición de nuevos focos  | Aumento del PDP<br>Para una lesión individual el diámetro longitudinal debe ser >1,5 cm y<br>PDP $\geq$ 50% del nadir y<br>Incremento en el diámetro mayor o menor respecto al nadir de 0,5 cm para lesiones $\leq$ 2 cm y de 1 cm para > 2 cm<br>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<br>Nuevo nódulo mayor de 1,5 cm en cualquier eje<br>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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

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” (Criterios LYRIC) (Cheson BD, Blood. 2016;128(21):2489-2496).





**2**



# **NEOPLASIAS LEUCEMICAS B MADURAS**



# LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) y LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS (LLCP)

## Introducción

Este capítulo es una versión reducida y actualizada de la “Guía de LLC/LLCP de Castilla y León” 2022 vs.1, disponible en

<http://www.sclhh.org/docsconsenso.html>

## DIAGNÓSTICO

**Leucemia linfocítica crónica (LLC):** Más de  $5 \times 10^9/L$  linfocitos B monoclonales en sangre periférica, durante al menos 3 meses, con morfología de linfocito pequeño, con un fenotipo característico: CD19+, CD5+, CD20 débil, CD23+, expresión débil y restricción de inmunoglobulinas de superficie (marcadores requeridos por EuroFLOW). Otros marcadores recomendados: CD43+, CD79b débil, CD81 débil, CD200+, CD10-, ROR1+ [1-4]. Puede haber o no adenopatías y/o hepato-esplenomegalia.

- FROTIS: Valorar morfología, % de prolinfocitos y % de sombras de Gumprecht [5].
- Diagnóstico diferencial con otros síndromes linfoproliferativos B, especialmente Linfoma de Células del Manto (CD5+/CD23-/CD200-/ciclina D1+) [6].

**Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas (LLCP):** el número absolutos de linfocitos clonales en sangre periférica es  $<5 \times 10^9/L$ , con adenopatías  $>1,5$  cm y/o hepato-esplenomegalia. Es importante corroborar el diagnóstico con histopatología de un ganglio, siempre que sea posible.

**Linfocitosis B Monoclonal (LBM):** el número absolutos de linfocitos clonales en sangre periférica es  $<5 \times 10^9/L$ , sin síntomas ni adenopatías ni hepatoesplenomegalia. Hay dos tipos de LBM, 1) de bajo recuento ( $<0,5 \times 10^9/L$ ), que raramente evoluciona a LLC, y 2) de alto recuento ( $>0,5 \times 10^9/L$ ), que puede evolucionar a LLC con una incidencia del 1-2% por año [3,4,7,8].



# ESTADIAJE Y FACTORES PRONÓSTICOS

## ESTADIAJE CLÍNICO

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

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

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

\* La supervivencia descrita es en la época de la quimioinmunoterapia.

## FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INMUNOQUIMIOTERAPIA [9]

### 2.2.1. Factores asociados a la enfermedad

- **Marcadores séricos de mal pronóstico:** niveles elevados de LDH y  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ -m).
- **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**. No varía a lo largo de la evolución de la enfermedad.

- **Citometría de flujo:** expresión de CD38 ( $\geq 30\%$ ) 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** (con estimulación específica): el cariotipo complejo ( $\geq 3$  [10,11] ó  $\geq 5$  [12] 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*.

**2.2.2. Factores dependientes del paciente que se consideran de mal pronóstico:** edad  $> 65$  años, sexo varón, comorbilidad (escala CIRS)  $> 6$ , aclaramiento de creatinina  $< 70$  mL/min, estado funcional del paciente (escala ECOG)  $> 1$ .

**2.2.3. Respuesta al tratamiento previo y duración de la respuesta:** recaída  $< y > 36$  meses: pronóstico desfavorable y favorable, respectivamente.



**Tabla-2:** IPI-LLC (metaanálisis en pacientes tratados con inmuno-quimioterapia incluidos en ocho ensayos clínicos fase III) [9]

| Factores predictivos de supervivencia |                                  | Puntuación  |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------|
| – Edad >65 años                       |                                  | 1           |
| – Estadio Clínico Rai>0               |                                  | 1           |
| – del17p/TP53 mutado                  |                                  | 4           |
| – IGVH no mutado                      |                                  | 2           |
| – Beta 2 microglobulina >3,5 mg/dL    |                                  | 2           |
| Grupos de Riesgo                      | Puntuación de factores de riesgo | SG a 5 años |
| Bajo                                  | 0-1                              | 93%         |
| Intermedio                            | 2-3                              | 79%         |
| Alto                                  | 4-6                              | 64%         |
| Muy alto                              | 7-10                             | 23%         |

## FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS DIANA

Tabla-3

| Índice pronóstico BALL [13]<br>(Pacientes tratados con<br>Ibrutinib, Idelalisib, Venetoclax)<br>Factores de Riesgo:                                                                                                                               | Grupo de riesgo<br>/ N° de factores | SG 2 años<br>Ibrut./Idelal./Veneto. |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta 2</math>microglobulina &gt; 5 mg/dL</li> <li>• LDH elevada</li> <li>• Hb &lt;11gr/dL (mujeres) o &lt;12gr/dL (hombres)</li> <li>• Tiempo &lt;24 meses desde el último tratamiento</li> </ul> | Bajo riesgo/ 0-1                    | 92.0% / 82.6% / 95.1%               |              |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | Riesgo intermedio/ 2-3              | 76.4% / 61.8% / 84.6%               |              |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | Alto riesgo/ 4                      | 66.7% / 49.5% / 82.2%               |              |
| Índice pronóstico "4 factores" [14]<br>(Pacientes tratados con Ibrutinib)<br>Factores de riesgo:                                                                                                                                                  | Grupo de riesgo<br>/ N° de factores | SLP<br>3 años                       | SG<br>3 años |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta 2</math>microglobulina &gt; 5 mg/dL</li> <li>• LDH elevada</li> <li>• Alteración de TP53</li> <li>• Tratamiento previo</li> </ul>                                                            | Bajo riesgo/ 0-1                    | 87%                                 | 93%          |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | Riesgo intermedio/ 2                | 74%                                 | 83%          |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | Alto riesgo/ 3-4                    | 47%                                 | 73%          |

La alteración de *TP53* (delección y/o mutación) es factor predictivo de supervivencia libre de progresión (SLP) con inhibidores BTK y venetoclax + anti-CD20 [15-18]. El cariotipo complejo es predictivo de SLP en pacientes tratados con ibrutinib y con venetoclax-rituximab (LLC en recaída o refractariedad) [17,19,20], pero no con venetoclax-obinutuzumab en primera línea [21].





# EVALUACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y PRE-TRATAMIENTO

Tabla-4

| ESTUDIO                                                                                                                                                                             | PRÁCTICA GENERAL                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Diagnóstico</b>                                                                                                                                                                  |                                                 |
| Hemograma con fórmula leucocitaria y reticulocitos y frotis de SP                                                                                                                   | Siempre                                         |
| Inmunofenotipo (SP/MO/adenopatía)                                                                                                                                                   | Siempre (panel EuroFLOW)                        |
| En general, no está indicado realizar estudios citogenéticos/moleculares (FISH, mutaciones, etc.) al diagnóstico, solo pretratamiento de primera o sucesivas líneas                 |                                                 |
| <b>Pretratamiento</b>                                                                                                                                                               |                                                 |
| 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), COVID19                                                                                                                                  | Siempre                                         |
| Aspirado y biopsia de MO                                                                                                                                                            | Recomendable en caso de citopenias <sup>a</sup> |
| Citogenética convencional (cariotipo)                                                                                                                                               | Recomendable                                    |
| FISH: del(13q), del(11q), +12, del 17p                                                                                                                                              | Siempre <sup>b</sup>                            |
| Estudio de mutaciones <i>TP53</i> (al menos exones 4-10; recomendable exones 2-11)                                                                                                  | Siempre <sup>b</sup>                            |
| Mutaciones de otros genes: <i>ATM</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>ERG2</i> , <i>BIRC3</i> y <i>POT1</i> ( <i>mal pronóstico</i> ) y <i>MYD88</i> ( <i>buen pronóstico</i> ) | Solo ensayos clínicos                           |
| Estado mutacional de IGVH                                                                                                                                                           | Siempre <sup>c</sup>                            |
| RX Tórax. Ecografía abdominal. Electrocardiograma                                                                                                                                   | Recomendable                                    |
| TC+/- PET                                                                                                                                                                           | No, generalmente <sup>d</sup>                   |

**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 transformación de Richter (TR) para diagnosticar TR clonalmente relacionada o no (se debe tomar la muestra que contenga células tumorales del linfoma de alto grado). **d:** TC, aconsejable en pre-tratamiento con Venetoclax en paciente con alto riesgo de progresión y frecuente afectación retroperitoneal (del17p, del11q); PET, si sospecha de transformación a linfoma agresivo (transformación de Richter).

# 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 [5]:

- Fallo medular progresivo: anemia ( $<11$  g/dL), trombocitopenia progresiva ( $<100 \times 10^9/L$ ).
- Síntomas relacionados con la enfermedad: astenia severa (ECOG  $>2$ ), sudación nocturna ( $>1$  mes), fiebre  $>38^\circ\text{C}$  (sin infección durante  $>2$  semanas), o pérdida de peso ( $>10\%$  en 6 meses).
- Esplenomegalia progresiva o masiva ( $>6$  cm por debajo del reborde costal).
- Conglomerados adenopáticos de gran tamaño ( $>10$  cm) o adenopatías de crecimiento progresivo.
- Tiempo de duplicación linfocitaria  $\leq 6$  meses o incremento  $>50\%$  de la linfocitosis en 2 meses (únicamente aplicable si linfocitosis  $>30 \times 10^9/L$ ).
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmune refractaria a la corticoterapia.
- Afectación sintomática o funcional de otros órganos o tejidos: piel, riñón, pulmón...

En pacientes asintomáticos y con buen estado general que como único criterio de tratamiento tengan el tiempo de duplicación linfocitaria o trombopenia en torno a  $100 \times 10^9/L$ , valorar realizar observación estrecha con visitas mensuales antes de iniciar tratamiento, dado que en algunos casos pueden permanecer estables por periodos largos de tiempo.



## ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

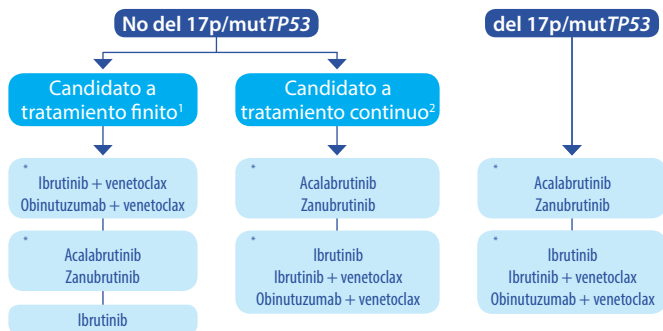
Desde el punto de vista terapéutico la LLC y el LLCP deben considerarse como una única entidad. Como indicación terapéutica general se recomienda, siempre que sea posible, **incluir al paciente en ensayo clínico**.

### TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

#### Consideraciones para la elección del tratamiento de primera línea

La decisión del esquema a emplear se deberá tomar de forma individualizada teniendo en cuenta las características del paciente (comorbilidades, edad, estado general, preferencias personales del paciente, estilo de vida, apoyo familiar...), los resultados de eficacia en cada uno de los subtipos biológicos de LLC (ver tablas 6-7), así como las desventajas de cada tipo de tratamiento (toxicidades, interacciones, efectos adversos, etc., ver tabla 8). En general, los pacientes con IGHV mutada se beneficiarán especialmente de combinaciones de tratamiento finitas, mientras que en los pacientes con del17p/mutTP53 la recomendación general es el empleo de tratamientos continuos.





\*Las opciones dentro del mismo recuadro están ordenadas por orden alfabético.

<sup>1</sup>Datos a favor de tratamiento finito:

- IGHV mutada (es la opción de elección en estos pacientes).
- Vida activa.
- Paciente joven / "fit".
- Decisión del paciente.

<sup>2</sup> Datos a favor de tratamiento continuo:

- IGHV no mutada.
- Paciente de edad avanzada / "unfit".
- Lejanía del hospital y/o poco apoyo social para acudir al hospital.
- Decisión del paciente.



## Resultados de los esquemas terapéuticos finitos en primera línea

**Tabla-6**

| Esquema          | Ensayo                         | Población           | Corte SLP<br>(años) | SLP          | SLP<br>mIGHV    | SLP<br>uIGHV | SLP<br>del17p/mTP53 |
|------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------|---------------------|
| Veneto-<br>obinu | CLL14 [22]<br>Fase 3           | Unfit               | 5                   | 76<br>meses* | ~75%            | 65<br>meses* | 52<br>meses*        |
| Veneto-<br>obinu | CLL13 [23]<br>Fase 3           | Fit<br>Sin del17p   | 4                   | 82%          | >90%            | >70%         |                     |
| Ibru-<br>veneto  | GLOW [24]<br>Fase 3            | Unfit<br>Sin del17p | 4,5                 | 66%          | 90%             | 58%          |                     |
| Ibru-<br>veneto  | CAPTIVATE<br>[25,26]<br>Fase 2 | Fit                 | 4,5                 | 70%          | 92% a<br>3 años | 68%          | 45%                 |

\*Mediana de SLP

Las columnas de SLP está expresadas como el porcentaje de SLP estimado para cada grupo genético en el momento especificado en la columna de "corte SLP".

mIGHV: IGHV mutada; uIGHV: IGHV no mutada; del17p: delección de 17p; mTP53: mutación de TP53.

## Resultados de los esquemas terapéuticos continuos en primera línea

**Tabla-7**

| Esquema        | Ensayo                              | Población              | Corte SLP (años) | SLP | SLP mIGHV | SLP uIGHV | SLP del17p/mTP53 |
|----------------|-------------------------------------|------------------------|------------------|-----|-----------|-----------|------------------|
| lbru           | Resonate-2 [27] Fase 3              | ≥65 años<br>Sin del17p | 7                | 59% | 68%       | 58%       |                  |
| lbru*          | Alliance [28] Fase 3                | ≥65 años               | 4                | 76% |           |           |                  |
| lbru / lbru+R* | Análisis agrupado de 4 ensayos [29] | del17p /mTP53          | 4                |     |           |           | 79%              |
| lbru+R*        | ECOG1912 [30] Fase3                 | Fit<br>Sin del17p      | 5                | 78% | 83%       | 75%       |                  |
| Acala          | ELEVATE-TN [31] Fase 3              | Unfit                  | 6                | 62% | >65%      | 60%       | 56%              |
| Zanu           | Sequoia [32] Fase 3                 | Unfit                  | 4                | 82% | 80%       | 75%       | 79%              |

\*En el ensayo clínico Alliance [28] no se observaron diferencias en los resultados entre la rama de ibrutinib en monoterapia e ibrutinib en combinación con rituximab.

Las columnas de SLP está expresadas como el porcentaje de SLP estimado para cada grupo genético en el momento especificado en la columna de "corte SLP".

mIGHV: IGHV mutada; uIGHV: IGHV no mutada; del17p: delección de 17p; mTP53: mutación de TP53.



## Precauciones/consideraciones de los esquemas de tratamiento de primera línea

**Tabla-8**

| Esquema                                    | Inconvenientes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ibrutinib<br>[27,28,30 33-36]              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento continuo hasta progresión.</li> <li>• Eventos hemorrágicos graves (1-10%).</li> <li>• Interacciones (citocromo P450).</li> <li>• HTA (grados 3-4) 19-32%; FA (cualquier grado) 7-17%; descritas taquicardias ventriculares.</li> <li>• Mayor incidencia de muerte súbita/cardiaca en pacientes tratados con ibrutinib (hasta 2-4%), la mayoría en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.</li> <li>• Infecciones grado 3-4 (9-37%).</li> </ul>                                                                                                                                                                                            |
| Acalabrutinib<br>[31,37-40]                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento continuo hasta progresión.</li> <li>• Eventos hemorrágicos graves (6%, similar a ibrutinib).</li> <li>• Interacciones (citocromo P450).</li> <li>• HTA (grados 3-4) 5%; FA (cualquier grado) 9%; descritas arritmias ventriculares. En el ensayo de comparación directa con ibrutinib en pacientes tratados hubo menos eventos cardiovasculares en la rama de acalabrutinib (ej.: FA 9% vs. 16%).</li> <li>• Acalabrutinib menor incidencia de HTA que ibrutinib y zanubrutinib en los ensayos de comparación directa con ibrutinib (HTA de cualquier grado 8% vs. 22% y 23%, respectivamente).</li> <li>• Infecciones grado 3-4 (28%).</li> </ul> |
| Zanubrutinib<br>[32,41-43]                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento continuo hasta progresión.</li> <li>• Eventos hemorrágicos graves (5%, similar a ibrutinib).</li> <li>• Interacciones (citocromo P450).</li> <li>• HTA (grados 3-4) 6%; FA (cualquier grado) 3%; descritas taquicardias ventriculares. En el ensayo de comparación directa con ibrutinib en pacientes tratados hubo menos eventos cardiovasculares en la rama de zanubrutinib (ej.: FA 5% vs. 13%).</li> <li>• Infecciones grado 3-4 (16%).</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |
| Venetoclax -<br>obinutuzumab<br>[22,23,44] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Más visitas iniciales al hospital durante el tratamiento comparado con iBCR y posibilidad de necesitar ingreso.</li> <li>• Tratamiento de administración intravenosa/riesgo de reacción infusional.</li> </ul> <p>.../...</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Venetoclax -<br>obinutuzumab<br>[22,23,44] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia grado 3-4 (53%), diarrea grado 3-4 (4%), infecciones grado 3-4 (17%).</li> <li>• Interacciones (citocromo P450).</li> <li>• Precaución en pacientes con función renal alterada por riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).</li> <li>• Factores independientes de peor pronóstico: IGHV no mutado, TP53 alterado y adenopatías &gt; 5 cm.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ibrutinib-<br>venetoclax<br>[45,46]        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se han observado muertes súbitas/cardiacas, especialmente en pacientes unfit con factores de riesgo/enfermedad cardiovascular (hasta un 4%). Realizar evaluación y monitorización cardiológica específica en pacientes candidatos a este esquema.</li> <li>• Más visitas al hospital durante la rampa de venetoclax comparado con iBCR en monoterapia y posibilidad de necesitar ingreso al iniciar venetoclax, aunque en menor medida que con venetoclax-obinutuzumab.</li> <li>• Neutropenia grado 3-4 (35%), diarrea grado 3-4 (10%), infecciones grado 3-4 (15%).</li> <li>• Interacciones (citocromo P450).</li> <li>• Precaución en pacientes con función renal alterada por riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT), hacer evaluación del riesgo antes de iniciar venetoclax.</li> </ul> |

## TRATAMIENTO DE LA LLC EN 2ª LÍNEA Y POSTERIORES

El tratamiento de 2ª línea puede ser debido a recaída, refractariedad o intolerancia al tratamiento anterior.

Definiciones [5]:

- **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 de quimioinmunoterapia (excluye inhibidores de BTK, ver criterios de respuesta) o progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último tratamiento recibido.

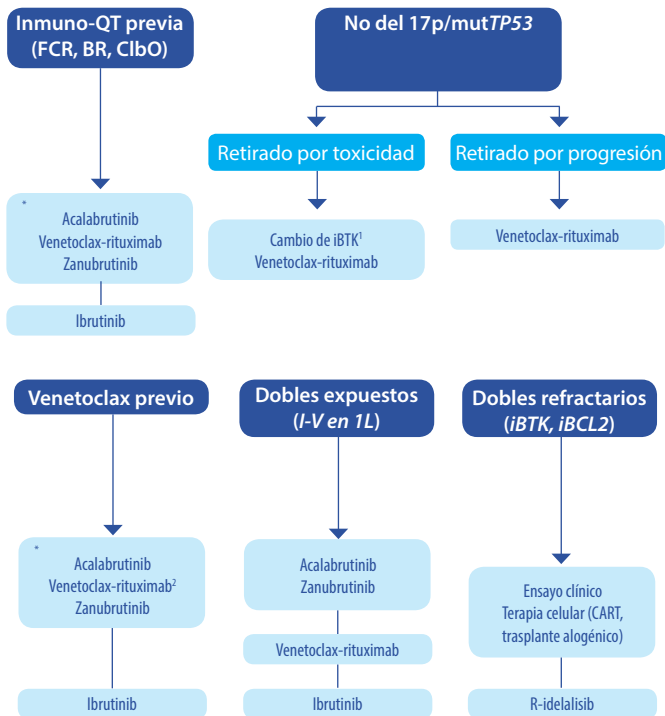
Las recaídas asintomáticas no deben tratarse y solamente se tratarán los pacientes con **enfermedad activa** según recomendación del IWCLL, como en 1ª línea [5].





## Algoritmo de tratamiento de la LLC en recaída/refractaria

Tabla-9



\*Las opciones dentro del mismo recuadro están ordenadas por orden alfabético.

¹Valorar cambio de iBTK si la toxicidad no ha sido por un efecto adverso de clase grave. Acalabrutinib y zanubrutinib se toleran en torno al 70% de pacientes con intolerancia a ibrutinib.

²Valorar si recaída tardía (>24 meses).

- Como indicación terapéutica general se recomienda, siempre que sea posible, incluir al paciente en ensayo clínico.
- Al igual que en primera línea, los pacientes con **del 17p/mutTP53** en general se beneficiarán de **tratamientos continuos**, mientras que los pacientes con **IGHV mutada** pueden beneficiarse de **venetoclax-rituximab** (tratamiento finito).
- Considerar **trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de intensidad reducida** en pacientes de alto riesgo (del17p, mutación TP53), menores de 70 años con donante disponible que hayan fracasado tras al menos una línea con nuevos agentes (iBTK o venetoclax). En pacientes sin del17p/ mutación TP53, se deberá individualizar la indicación de trasplante según las líneas de tratamiento disponibles, la respuesta a los tratamientos recibidos, el estado general y las preferencias del paciente. Si se dispone de análisis de citogenética convencional, la presencia de un cariotipo complejo puede ayudar a la toma de decisiones mediante la identificación de pacientes de muy alto riesgo.
- El tratamiento con **linfocitos CAR-T** se encuentra en el momento actual disponible solo en ensayo clínico. Los estudios reportados hasta la fecha muestran una tasa de respuesta global hasta el 95% con tasas de respuestas completas, entre 20-65% en pacientes altamente pretratados (47–52). En caso de disponibilidad, podría ser una buena opción terapéutica en pacientes en recaída/refractariedad tras al menos 2 líneas de tratamiento, e incluso en pacientes potencialmente candidatos a trasplante alogénico como alternativa menos tóxica.

## DOSIFICACIÓN DE LOS ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

- **Acalabrutinib:** 100 mg/12 horas VO hasta progresión.
- **Ibrutinib:** 420 mg/día VO hasta progresión.



- **Idelalisib-Rituximab:** Idelalisib 150 mg/12h VO hasta progresión. Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> IV día 1 ciclo 1, seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas x 4 dosis y cada 4 semanas x 3 dosis (total de 8 dosis).
- **Venetoclax:** Rampa semanal iniciando 20 mg/día VO y duplicando la dosis cada semana hasta 400 mg/día. Profilaxis de síndrome de lisis tumoral (SLT) con alopurinol, valorar rasburicasa en paciente de alto riesgo de SLT.
  - o En combinación con **ibrutinib:** ibrutinib 420 mg/día VO en monoterapia durante 3 ciclos de 28 días. Se inicia rampa de venetoclax en el C4D1. Duración limitada 15 ciclos.
  - o En combinación con **obinutuzumab:** 1.000 mg IV días 1, 8 y 15 del 1º ciclo y día 1 de ciclos 2-6, cada 28 días. Se inicia rampa de venetoclax en el C1D22. Duración limitada 12 ciclos.
  - o En combinación con **rituximab:** 375 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 del Ciclo 1, seguido de 500 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 de ciclos 2-6. ( Se considera C1D1 el primer día de la dosis final de Venetoclax de 400 mg, una vez finalizada la rampa de dosis). Duración limitada a 24 meses.
- **Zanubrutinib:** 160 mg/12 horas o 320 mg/día VO hasta progresión.

## PROFILAXIS ANTI-INFECCIOSA Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

### PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA

- ***Pneumocystis jirovecii:*** Trimetoprim-Sulfametoxazol (160/800 mg cada 24 horas, tres días a la semana o cada 12 horas, dos días a la semana) o alternativas: Pentamidina inhalada (300 mg inhalada al mes) o dapsona (100 mg/día VO). Indicar en pacien-



tes en tratamiento con iBTK en recaída/refractoriedad tras tratamiento previo con análogos de las purinas, y valorar en los primeros 6 meses de tratamiento en el caso de primera línea según otros factores de riesgo.

- **Reactivación de herpes simple y herpes zóster:** Aciclovir 400-800 mg/12 horas. Valorar en pacientes en tratamiento con iBTK en recaída/refractoriedad con antecedentes de reactivaciones de VHS/VVZ. Ver vacunaciones más abajo.
- **Monitorización de citomegalovirus (CMV):** En caso de tratamiento con idelalisib al menos mensual.
- **Antifúngicos:** solo en caso de tratamiento con esteroides de forma prolongada: Fluconazol: 200 mg/día. Si tratamiento con iBTK o venetoclax se pueden emplear isavuconazol o anfoterina B inhalada semanal.
- **Inmunoglobulinas intravenosas:** 0,3-0,5 g/kg mensual, solo si infecciones de repetición graves e IgG <500 mg/dL.
- **Tuberculosis:** Profilaxis (Cemidon B6 300 mg/día) durante 6-9 meses si Quantiferon positivo.
- **Hepatitis B [53-56]:**
  - a) **Hepatitis B crónica (HBsAg positivo):** valorar derivar al servicio de Digestivo tratamiento/profilaxis y monitorización durante el tratamiento de la LLC. En general:
    - DNA-VHB > 2.000 UI/mL: tratamiento de la hepatitis crónica.
    - DNA-VHB < 2.000 UI/mL: Profilaxis con Tenofovir (245 mg/día) o Entecavir (0.5 mg/día): se recomienda iniciarlo 2-3 semanas antes del tratamiento de la LLC hasta un mínimo de 12 meses de finalizado el tratamiento antineoplásico (18 meses en casos de antiCD20). Control de carga viral (DNA) y GPT (ALT) basal y cada/3-6



meses hasta 12-18 meses de finalizado el tratamiento antineoplásico.

**b) Hepatitis B pasada (HBsAg negativo, HBcAc positivo):**

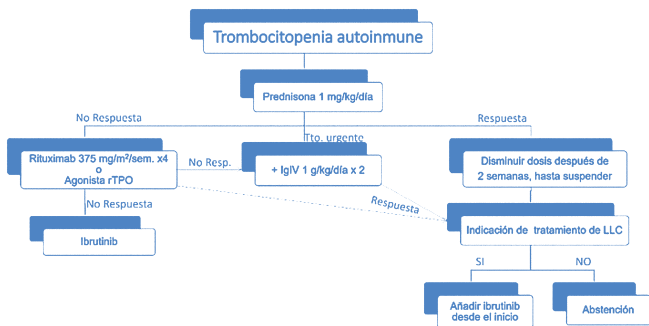
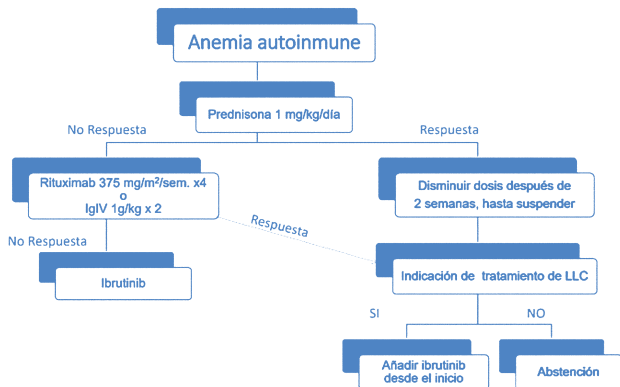
- DNA-VHB detectable o DNA-VHB no detectable y tratamientos con alto riesgo de reactivación de VHB (anti-CD20): Profilaxis con Tenofovir (245 mg/día) o Entecavir (0.5 mg/día): se recomienda iniciarlo 2-3 semanas antes del tratamiento de la LLC hasta un mínimo de 12 meses de finalizado el tratamiento antineoplásico (18 meses en casos de antiCD20). Control de carga viral (DNA) y GPT (ALT) basal y cada/3-6 meses hasta 12-18 meses de finalizado el tratamiento antineoplásico.
- DNA-VHB no detectable y tratamientos con riesgo moderado o bajo de reactivación de VHB (esteroides >20 mg/día x 4 semanas, antraciclinas, iBTK, idelalisib en monoterapia, venetoclax en monoterapia): control de GPT, DNA-VHB y HBsAg cada/1-3 meses e iniciar tratamiento antiviral con Tenofovir (245 mg/día) o Entecavir (0.5 mg/día) si se positiviza el HBsAg o la carga viral de VHB. En caso de no poder realizar controles periódicos de carga viral y HBsAg, se recomienda profilaxis antiviral.

• **Vacunaciones:**

- Evitar las vacunas con microorganismos vivos (triple vírica, varicela con Zostavax®).
- Influenza anual.
- Anti-neumocócica.
- Vacuna recombinante contra el herpes zóster (Shingrix®).
- Vacuna frente a SARS-COV2.



## TRATAMIENTO DE LAS CITOPENIAS [57-61]



**Para información detallada** sobre el tratamiento de las citopenias inmunes, ver la “Guía de LLC/LLCP de Castilla y León” 2022 vs.1, disponible en [www.SCLHH.org](http://www.SCLHH.org).

- **Trombocitopenia central y/o refractaria:**
  - Análogos de la trombopoyetina (indicación fuera de ficha técnica: eltrombopag dosis inicial 75 mg/día, romiplostim dosis inicial 5 mcg/kg/semana, discontinuar tratamiento en 8 semanas si no respuesta, valorar discontinuación progresiva en caso de respuesta) [62].
- **Anemia no hemolítica:** darbepoetina 500 UI subcutánea cada 15 días, ó eritropoyetina 450 UI/kg subcutánea una vez a la semana.
  - Se recomienda transfundir productos irradiados en caso de estar recibiendo o haber recibido tratamiento con análogos de purinas (fludarabina, bendamustina).

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VHJ, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012 Sep;26(9):1908-75.
- [2] Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(1):121-8.
- [3] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Jun 2;blood.2022015851.
- [4] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-48.



- [5] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-60.
- [6] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: World Health Organization Classification of Tumours. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
- [7] Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015 Jul 23;126(4):454-62.
- [8] Rawstron AC, Shanafelt T, Lanasa MC, Landgren O, Hanson C, Orfao A, et al. Different biology and clinical outcome according to the absolute numbers of clonal B-cells in monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78 Suppl 1:S19-23.
- [9] 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 Jun;17(6):779-90.
- [10] Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, Davis Z, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. *Am J Hematol*. 2014 Mar;89(3):249-55.
- [11] Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019 Mar 14;133(11):1205-16.
- [12] Baliakas P, Espinet B, Mellink C, Jarosova M, Athanasiadou A, Ghia P, et al. Cytogenetics in Chronic Lymphocytic Leukemia: ERIC Perspectives and Recommendations. *HemaSphere*. 2022 Apr;6(4):e707.
- [13] Soumerai JD, Ni A, Darif M, Londhe A, Xing G, Mun Y, et al. Prognostic risk score for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia treated with targeted therapies or chemoimmunotherapy: a retrospective, pooled cohort study with external validations. *Lancet Haematol*. 2019 Jul;6(7):e366-74.
- [14] Ahn IE, Tian X, Ipe D, Cheng M, Albitar M, Tsao LC, et al. Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib: Development and Validation of a Four-Factor Prognostic Model. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):576-85.





- [15] Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase II study. *Blood*. 2018 Jan 1;blood-2017-12-820910.
- [16] Brieghel C, Aarup K, Torp MH, Andersen MA, Yde CW, Tian X, et al. Clinical Outcomes in Patients with Multi-Hit TP53 Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2021 Aug 15;27(16):4531-8.
- [17] Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):4042-54.
- [18] Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Sep;21(9):1188-200.
- [19] Kittai AS, Miller C, Goldstein D, Huang Y, Abruzzo LV, Beckwith K, et al. The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib. *Blood*. 2021 Dec 9;138(23):2372-82.
- [20] Rigolin GM, Del Giudice I, Bardi A, Melandri A, García-Jacobo RE, Cura F, et al. Complex karyotype in unfit patients with CLL treated with ibrutinib and rituximab: the GIMEMA LLC1114 phase 2 study. *Blood*. 2021 Dec 23;138(25):2727-30.
- [21] Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J, Robrecht S, Fink AM, Patz M, et al. High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020 Mar 12;135(11):866-70.
- [22] Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, Olivieri S, Chang N, Fink AM, et al. Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 trial. In 2023 [cited 2024 Jan 12]. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/387845/>
- [23] Fürstenau M. First-Line Venetoclax Combinations in Fit Patients with CLL: 4-Year Follow-up and NGS-Based MRD Analysis from the Phase 3 GAIA/CLL13 Trial. In ASH; 2023 [cited 2024 Jan 12]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper173709.html>



- [24] Follows G. First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): 55-Month Follow-up from the Glow Study. In ASH; 2023 [cited 2024 Jan 12]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper177713.html>
- [25] Ghia P. Relapse after First-Line Fixed Duration Ibrutinib + Venetoclax: High Response Rates to Ibrutinib Retreatment and Absence of BTK Mutations in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with up to 5 Years of Follow-up in the Phase 2 Captivate Study. In ASH; 2023 [cited 2023 Nov 27]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper187128.html>
- [26] Wierda WG, Barr PM, Siddiqi T, Allan JN, Kipps TJ, Trentin L, et al. Fixed-duration (FD) ibrutinib (I) + venetoclax (V) for first-line (1L) treatment (tx) of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): Three-year follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. J Clin Oncol. 2022 Jun;40(16\_suppl):7519-7519.
- [27] Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8 Years Follow-up From RESONATE-2: First-Line Ibrutinib Treatment for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood Adv. 2022 Apr 4;bloodadvances.2021006434.
- [28] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. Blood. 2021 Nov 5;138(Supplement 1):639.
- [29] Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, Moreno C, O'Brien SM, Li J, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. Br J Haematol. 2022 Feb;196(4):947-53.
- [30] Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paietta EM, O'Brien S, Barrientos JC, et al. Long-term Outcomes for Ibrutinib-Rituximab and Chemoimmunotherapy in CLL: Updated Results of the E1912 Trial. Blood. 2022 Apr 15;blood.2021014960.
- [31] Sharman J. Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. In ASH; 2023 [cited 2024 Jan 12]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper174750.html>
- [32] Shadman M, Munir T, Robak T, Brown JR, Kahl B, Ghia P, et al. Zanubrutinib vs Bendamustine+ Rituximab in Patients With Treatment-Naive Chronic Lym-



phocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Extended Follow-Up of the SEQUOIA Study. In 2023 [cited 2024 Jan 12]. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386462/mazyar.shadman.updated.safety.and.efficacy.results.of.zanubrutinib.in.patients.html?f=listin-g%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3Dacalabrutinib>

- [33] O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-Agent Ibrutinib in Treatment-Naïve and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A 5-Year Experience. *Blood*. 2018 Feb 2.
- [34] Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019 Aug 1;381(5):432-43.
- [35] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2517-28.
- [36] Hillmen P. Ibrutinib Plus Rituximab Is Superior to FCR in Previously Untreated CLL: Results of the Phase III NCRI FLAIR Trial. In ASH; 2021 [cited 2022 May 16]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper152319.html>
- [37] Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020 Apr 18;395(10232):1278-91.
- [38] Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441-52.
- [39] Bhat SA, Gambriel JA, Azali L, Chen ST, Rosen L, Palettas M, et al. Ventricular Arrhythmias and Sudden Death Events following Acalabrutinib initiation. *Blood*. 2022 Aug 2;blood.2022016953.
- [40] Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman JP, Cheson BD, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021 Sep 1;106(9):2364-73.
- [41] Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):319-32.



- [42] Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1031-43.
- [43] Shadman M, Flinn IW, Levy MY, Porter RF, Burke JM, Zafar SF, et al. Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. *Lancet Haematol.* 2023 Jan;10(1):e35-45.
- [44] Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019 Jun 6;380(23):2225-36.
- [45] Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022 Jun 2;139(22):3278-89.
- [46] Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid.* 2022 Jun 28;1(7):EVIDoa2200006.
- [47] Porter DL, Frey NV, Melenhorst JJ, Hwang WT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells directed against CD19 in patients (pts) with relapsed, refractory (R/R) CLL. *J Clin Oncol.* 2016 May 20;34(15\_suppl):3009-3009.
- [48] Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, Hay KA, Lymp J, Li DH, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood.* 2020 May 7;135(19):1650-60.
- [49] Geyer MB, Rivière I, Sénéchal B, Wang X, Wang Y, Purdon TJ, et al. Safety and tolerability of conditioning chemotherapy followed by CD19-targeted CAR T cells for relapsed/refractory CLL. *JCI Insight.* 2019 Apr 2;5:122627.
- [50] Wierda WG, Dorritie KA, Munoz J, Stephens DM, Solomon SR, Gillenwater HH, et al. Transcend CLL 004: Phase 1 Cohort of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Combination with Ibrutinib for Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). *Blood.* 2020 Nov 5;136(Supplement 1):39-40.
- [51] Siddiqi T. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in R/R CLL/SLL: 24-Month Median Follow-up of TRANSCEND CLL 004. In ASH; 2023 [cited 2023 Nov 27]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper179529.html>



- [52] Ortiz-Maldonado V, Frigola G, Español-Rego M, Balagué O, Martínez-Ciabrán N, Magnano L, et al. Results of ARI-0001 CART19 Cells in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Transformation. *Front Oncol.* 2022;12:828471.
- [53] Teh BW, Tam CS, Handunnetti S, Worth LJ, Slavin MA. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Mitigating risk in the era of targeted therapies. *Blood Rev.* 2018 Apr 23.
- [54] Morillas RM, López Sisamón D. Reactivación de la hepatitis B asociada a agentes inmunodepresores y a quimioterapia. Historia natural, factores de riesgo y recomendaciones para prevenirla. *Med Clínica.* 2019 Feb 1;152(3):107-14.
- [55] Reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor [Internet]. [cited 2022 Oct 17]. Available from: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh\\_fv\\_11-2014-inmunosupresores/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_11-2014-inmunosupresores/)
- [56] Mustafayev K, Torres H. Hepatitis B virus and hepatitis C virus reactivation in cancer patients receiving novel anticancer therapies. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2022 Oct;28(10):1321-7.
- [57] Vitale C, Ahn IE, Sivina M, Ferrajoli A, Wierda WG, Estrov Z, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica.* 2016 Jun;101(6):e254-258.
- [58] Hampel PJ, Larson MC, Kabat B, Call TG, Ding W, Kenderian SS, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol.* 2018 Nov;183(3):421-7.
- [59] Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2016 Feb;30(2):346-50.
- [60] Al-Samkari H, Grace RF, Kuter DJ. The role of romiplostim for pediatric patients with immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol.* 2020 Apr 28;11:2040620720912992.
- [61] Podda GM, Fiorelli EM, Birocchi S, Rambaldi B, Di Chio MC, Casazza G, et al. Treatment of immune thrombocytopenia (ITP) secondary to malignancy: a systematic review. *Platelets.* 2022 Jan 2;33(1):59-65.
- [62] Vasudevan Nampoothiri R, Kumar R. Eltrombopag: Role in Cytopenias Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020 Apr;36(2):238-45.



## LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA B (LPL-B)

Proliferación clonal de linfocito B maduro con rasgos morfológicos distintivos que infiltra la sangre periférica, médula ósea y bazo [1, 3-7].

La nueva edición de la WHO de la Clasificación de las hemopatías linfoides ya no la reconoce como entidad por considerar que se trata de una evolución de otras patologías linfoides maduras [2], sin embargo el Consenso Internacional para la Clasificación de las neoplasias linfoides maduras sigue reconociéndola como entidad independiente siempre que se excluyan de forma rigurosa otras neoplasias linfoides como LLC previa, Linfoma de células del Manto (LCM) o Linfoma esplénico de la zona marginal (LEZM) [1].

Es una entidad rara que supone menos de un 1% de todas las leucemias de linfocito B; la mediana de edad al diagnóstico es de 65-70 años, sin diferencias de sexo y con una gran mayoría caucásica [4,7].

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS [3-7]

La mayoría de los pacientes presentan síntomas B al diagnóstico, linfocitosis rápidamente progresiva (frecuentemente  $>100.000/uL$ ) y esplenomegalia masiva. Las adenopatías, si las hay, suelen ser de pequeño tamaño; La afectación extranodal es excepcional al diagnóstico, siendo más frecuente en las recaídas: la afectación del SNC puede observarse en las recaídas con una incidencia menor del 10% [6]. Se ha descrito 1 caso afectación muscular en la recaída [5]. Puede existir anemia (65%) y trombopenia (35%) [4], secundarias a infiltración medular.

Un 10-15% de los pacientes están asintomáticos al diagnóstico y presentan una evolución inicial indolente, aunque la mayoría progresarán a formas más agresivas de la enfermedad con una mediana de 33 meses desde el diagnóstico [6,7].



## DIAGNÓSTICO [3-7]

La Leucemia Prolinfocítica B no tienen marcadores diagnósticos específicos y sus características biológicas y clínicas se solapan con otras enfermedades linfoproliferativas crónicas, por lo que el diagnóstico ha de basarse en la integración de la citología, el inmunofenotipo, genética y biología molecular que permita un diagnóstico diferencial adecuado con las mismas.

**Citología [3-5]:** El prolinfocito es una célula de tamaño mediano (aproximadamente 2 veces el tamaño de un linfocito normal), con núcleo redondo u oval (ocasionalmente puede presentar alguna indentación), con cromatina moderadamente condensada y un nucleolo central prominente y vesiculoso. El citoplasma es escaso y ligeramente basófilo, sin vellosidades ni prolongaciones citoplasmáticas [3,4,5].

Por definición más del 55% de las células nucleadas circulantes tienen que ser prolinfocitos y a menudo son más del 90% [3,4]. A pesar de que la célula neoplásica se ha llamado prolinfocito, es en realidad un linfocito maduro activado [4].

La histología de tejidos puede ser útil para confirmar el diagnóstico [3,4]: la Médula ósea (MO) muestra un patrón de infiltración nodular o intersticial intertrabecular; El bazo muestra una expansión de los nódulos de la pulpa blanca y una extensa infiltración de la pulpa roja; A nivel de los ganglios se observa una infiltración difusa o vagamente nodular, sin los pseudofolículos (centros de proliferación) típicos de la LLC.

**Inmunofenotipo [3-7,9]:** Expresión fuerte inmunoglobulinas de superficie (IgM +/-IgD y de cadena ligera, con restricción Kappa/lambda), así como expresión intensa de CD19, CD20, CD22, CD79a, CD79b y FMC7. El CD5 es positivo débil en un 20-30% de los casos y el CD23 en un 10%. CD200 es negativo o positivo débil. Expresión heterogénea de CD38 y ZAP70 aproximadamente en un 50% de los casos [3,4,7].

La expresión de ZAP 70 en la LPL-B no se correlaciona con el estatus de IGHV [3].

Score Royal-Marsden (Score Matutes) generalmente 0-2 [5].

Ausencia de expresión de: CD10, CD11c, CD103, CD123, CD25 y Ciclina D1 [4].

**Perfil genético [3-8]:** IGHV mutado en más del 50% de los casos [3,4,8], con uso preferencial de las familias de los genes IGHV3 (68%) e IGHV4 (32%) [3,5,8].

Es frecuente el cariotipo complejo con  $\geq 3$  alteraciones (72%) y  $\geq 5$  alteraciones (42%) [4,8].

Las alteraciones cromosómicas más frecuentes son las que afectan al gen MYC (traslocaciones o ganancias) (62%), del17p (38%), trisomía 18 (30%), del13q (29%), trisomía 3 (24%), del8p (23%) [3,4,8].

En técnicas de secuenciación del exoma (WES) se han encontrado también mutaciones en: TP53, MYD88, BCOR, SF3B1, SETD2, CHD2, CXCR4 y BCLAF [8].

El perfil génico es diferente de la LLC y LEZM, pero se solapa con el LCM de tipo leucémico [3,5,7].

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL [4]

El diagnóstico diferencial ha de hacerse con la Leucemia Prolinfocítica T y con otras neoplasias linfoproliferativas B que tienen presentación leucémica, especialmente las que cursan con esplenomegalia (Tablas 1 y 2).

La **Leucemia prolinfocítica T (LPL-T)** tiene una presentación y morfología similar a la LPL-B, pero expresa marcadores de linfocito T post-tímico (CD2, CD3, CD7, CD52).





**Leucemia linfática crónica (LLC)** con aumento de prolinfocitos (10-55%) o en transformación prolinfocitoide (>55%): en estas situaciones, los prolinfocitos de la LLC siguen manteniendo un fenotipo de LLC clásica a diferencia de la LPL-B de novo, con un score Royal-Marsden (Score Matutes) de 4-5 [5]. En la histología ganglionar, los centros de proliferación o pseudofolículos típicos de la LLC no se ven en la LPL-B.

**Linfoma del Manto (LCM)** en su variante leucémica puede confundirse con la LPL-B tanto por presentación clínica, inmunofenotipo, perfil génico como por citología (LCM variante pleomórfica) y el diagnóstico diferencial se hará con estudio genético-molecular: el LCM tiene la t(11;14) (q13;q32) que produce sobre-expresión de ciclina D1. En los casos raros de LCM en los que la ciclina D1 es negativa puede demostrarse la presencia de SOX11.

**Linfoma Esplénico de la Zona Marginal (LEZM)**: Generalmente tiene menos linfocitosis que la LPL-B y citológicamente los linfocitos tiene un polo vellosos. En el LEZM la expresión del CD22 es variable y en la LPL-B es fuerte. Los genes mutados más frecuentes en el LEZM son el NOTCH2 y componentes de la vía de señalización de NF-kB, que no están mutados en la LPL-B.

**Tricoleucemia variante (TLv)**: La célula neoplásica en la TLv suele tener rasgos intermedios entre la TL clásica y la LPL y una presentación clínica similar a la LPL-B. La TLv suele mostrar positividad de CD103 y CD11c en la mayoría de las células y a nivel molecular presenta mutaciones en la vía MAPK21, que no está mutada en la leucemia prolinfocítica.

**Linfoma linfoplasmocítico (LPC)**: Por lo general tiene poca linfocitosis y a menudo asociado a componente monoclonal IgM, pudiendo demostrarse la mutación MYD88 en la mayoría de los casos.



Tabla 1 (3-9)

| Marcadores              | LPL-B                                                      | Manto                            | LLC                                                      | TLV                | LEZM                          | LPC                                 |
|-------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| CD19-CD5                | Positivo débil (20-30%)                                    | Positivo                         | Positivo                                                 | Negativo           | Positivo (15%)                | Negativo                            |
| CD23                    | Positivo débil (10-20%)                                    | Negativo                         | Positivo                                                 | Negativo           | Negativo                      | Negativo                            |
| CD20, CD22, CD79b, TMC7 | Positivos                                                  | Positivos                        | Débil/negativo                                           | Positivos          | Positivos<br>CD22 variable    | Positivos                           |
| Ig de superficie        | Intensas                                                   | Intensas                         | Débil                                                    | Intensas           | Intensas                      | Variable                            |
| CD103                   | Negativo                                                   | Negativo                         | Negativo                                                 | Positivo (65-100%) | Negativo                      | Negativo                            |
| CD11c                   | Positivo (36%)                                             | Negativo                         | Negativo                                                 | Positivos (63%)    | Positivo (67%)                | Positivo                            |
| CD200                   | Negativo o débil                                           | Negativo (95%)                   | Positivo                                                 | Negativo (85%)     | Heterogéneo (59%)             | Positivo (80%)                      |
| Ciclina D1              | Negativo                                                   | Positivo fuerte                  | Negativo                                                 | Negativo           | Negativo                      | Negativo                            |
| Mutación genética       | MYC (60%)<br>BCOR<br>SF3B1<br>MYD88, SF3B1<br>BCIAF, CXCR4 | Sobreexpresión<br>CCND1<br>SOX11 | TP53, ATM,<br>NOTCH1, SF3B1,<br>EGFR2<br>BIRC3, POT1     | MAP2K1 (48%)       | KLF2 (20-40%)<br>NOTCH2 (25%) | MYD88 L265p (98%)<br>CXCR4 (30-40%) |
| Alteración estructural  | +18 (30%)<br>del13q (30%)<br>+3 (25%),<br>del18p (25%)     | t(11;14)<br>(q13,q32)            | del13q (55%)<br>Del11q (18%)<br>+12 (16%)<br>Del17p (7%) | -7q (15%)          | -7q (30%)                     | -6q (50%)<br>+4 (20%)               |
| Tp53 mut/del            | 50-75%                                                     | 13%                              | 5-15%                                                    | 33%                | 15-20%                        | Poco frecuente                      |

LPL-B: Leucemia prolinfocítica B; Manto: Linfoma del manto leucémico no nodal; LLC: leucemia linfática crónica; TLV: tricoleucemia variante; LEZM: Linfoma esplénico de la zona marginal; LPC: Leucemia linfoplasmocítica.

**Tabla 2 [3,4]**

|              | <b>Médula Ósea</b>                                                          | <b>Bazo</b>                                                                                           |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TLv</b>   | <b>Intrasinusoidal+intersticial</b><br>NO fibrosis significativa            | Difuso <b>pulpa roja</b>                                                                              |
| <b>LEZM</b>  | Intersticial, difuso, nodular<br>sinusoidal. NO fibrosis significativa      | <b>Pulpa blanca</b> micronodular,<br>miliar.<br><br><b>Pulpa roja</b> , cordones y senos<br>afectados |
| <b>LPC</b>   | Paratrabecular, intersticial, nodular,<br>difuso. NO fibrosis significativa | Difuso pulpa <b>blanca y roja</b>                                                                     |
| <b>LPL-B</b> | Intersticial, nodular<br>NO fibrosis significativa                          | Expansión nódulos <b>pulpa blanca</b><br>Infiltración difusa <b>pulpa roja</b>                        |

**LPL-B:** Leucemia prolinfocítica B; **Manto:** Linfoma del manto leucémico no nodal;  
**LLC:** leucemia linfática crónica; **TLv:** tricoleucemia variante; **LEZM:** Linfoma esplénico de la zona marginal; **LPC:** Leucemia linfoplasmocítica

## **PRONÓSTICO [3-8]**

En la LPL-B ni el status de IGHV, ni la expresión de CD38 o de ZAP 70 se correlacionan con el pronóstico [3,4,7].

La anemia <11 gr/dL y la linfocitosis >100.000/uL han sido factores que se han asociado con menor Supervivencia Global (SG), no así los síntomas B, la trombopenia, la esplenomegalia y la edad mayor de 70 años [5,7].

La alteración de TP53 (deleción o mutación) es el principal factor pronóstico [4].

En un trabajo multicéntrico retrospectivo francés sobre 34 LPL-B de nuevo diagnóstico [8] con una mediana de seguimiento de 47 meses (0.2-141) se identificaron 3 grupos de riesgo genético con diferencias significativas en la Supervivencia global (SG) (p 0,0006)



en función de la presencia de alteraciones en el gen MYC (reordenamientos o ganancias) y de del17p:

- Bajo riesgo (no alteración en MYC ni del17p): mediana de SG no alcanzada.
- Riesgo intermedio (alteración en MYC, no del17p): mediana de SG de 125 meses.
- Alto Riesgo (alteración en MYC y del17p): SG de 11 meses.

## TRATAMIENTO

La baja incidencia de esta patología hace que no haya ensayos clínicos ni comparaciones directas entre diferentes tratamientos y que la mayor parte de los datos sean resultados de series cortas de pacientes [7].

### TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

En la minoría de pacientes con debut indolente y asintomáticos, la estrategia recomendada es observación [6,7,8].

En el resto de los pacientes la decisión terapéutica se basa en la presencia o no de alteración de TP53 (deleción/mutación) [4-7].

### **No alteración de TP 53 (deleción/mutación)**

No eficacia de análogos de purinas (Fludarabina o 2 CdA) en monoterapia (RP 50%) ni de CHOP (RP 30%), con respuestas además de muy corta duración.

**Rituximab con Fludarabina o Bendamustina** pueden conseguir una tasa alta de respuestas duraderas (RG 95%; SLP mediana de 61 meses) [5]. La adición de antraciclinas (Epirubicina, Mitoxantrone) aumenta el número de respuestas pero a costa de toxicidad, por lo que no está claro el beneficio. Extrapolando la experiencia y resultados en LLC, se recomienda usar la combinación FCR o BR [5,6,7].



Son frecuentes las reacciones infusionales en el 1º ciclo con Rituximab y Bendamustina, por lo que se recomienda fraccionar la 1ª dosis de Rituximab y no administrarlo el mismo día de la Bendamustina [4].

**Inhibidores BTK:** Ibrutinib es una opción eficaz y bien tolerada para pacientes no candidatos a inmuno-QT [4].

En casos de pacientes no aptos para inmuno-QT y sin posibilidad de acceso a Ibrutinib, puede usarse Rituximab en monoterapia como tratamiento paliativo [4].

### **Alteración de TP 53 (deleción/mutación) (TP53 no funcional)**

**IBRUTINIB:** En una serie de 6 pacientes con TP53 alterado sin tratamientos previos, Ibrutinib en monoterapia o asociado a Rituximab+/Alemtuzumab consiguió respuestas en 5 de los 6 pacientes, con una mediana de SLP de 34 meses y una mediana de SG no alcanzada, sin que ningún paciente tuviera que suspender el tto por AEs [11].

En 1 caso de alto riesgo genético (alteración TP53 y ganancia de MYC) en el que se asoció Venetoclax a Ibrutinib, el paciente está en RC con EMR negativa a 55 meses de seguimiento [12].

**IDELALISIB-RITUXIMAB:** En una serie de 8 pacientes (4 en 1º línea) y con del17p en 7 de ellos, todos los pacientes respondieron al tratamiento y 5 pacientes mantienen RC tras una mediana de seguimiento de 26 meses (en 2 pacientes de forma mantenida a los 17 y 18 meses de haber suspendido el tratamiento). Sin embargo hubo importante toxicidad inmune grado 3-4 en la mayor parte de los pacientes, con 1 fallecido en RC por neumonitis [10].

**ALEMTUZUMAB** en uso compasivo [4-7]: La mayor parte de la experiencia con Alemtuzumab es en la LPL-T, pero se ha descrito la efectividad en series cortas de pacientes.



## TRATAMIENTO DEL PACIENTE EN RECAÍDA/REFRACTARIO

Repetir el tratamiento si la respuesta previa ha sido profunda y/o duradera o bien pasar a inhibidores del BCR o Alemtuzumab [4-7].

El ALO-TPH se puede considerar en casos seleccionados [4-7]: paciente joven, con alteración de TP53 sin respuesta a 1 inhibidor BCR o aquellos en recaída que respondan al tratamiento de rescate.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] E Campo, ES Jaffe, JR Cook et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*, 2022; Sept15; 140:1230-1253; DOI: 10.1182/blood.2022015851.
- [2] R Alaggio, C Amador, I Anagnostopoulos et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* (2022) 36:1720-1748; DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [3] E Campo, E Matutes, E Montserrat, NL Harris et al. B-Cell Polymorphocytic Leukemia, en The 4th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. 2017. Pg 222-223; ISBN 978-92-832-4494-3.
- [4] AS Freedman, JC Aster, C Dearden. B cell Polymorphocytic leukemia. *UpToDate*, Abril 2022.
- [5] A Collignon, A Wanquet, E Maitre y col. Polymorphocytic leukemia: New Insights in Diagnosis and in Treatment. *Curr Oncol Rep*, 2017; 19: 29; DOI: 10.1007/s11912-017-0581-x.
- [6] Claire Dearden (Royal Marsden). B- and T-cell polymorphocytic leukemia: antibody approaches. *Hematology*, 2015. 361-367.
- [7] M. Cross & C. Dearden. B and T cell polymorphocytic leukaemia Best Practice & Research Clinical Haematology 32 (2019) 217-228. DOI:10.1016/j.beha.2019.06.001.



- [8] E Chapiro, E Pramit, M Diop et al. Genetic characterization of B-cell prolymphocytic leukemia: a prognostic model involving MYC and TP53. *Blood*, 2019; 134: 1821-1831. DOI: 10.1182/blood.2019001187.
- [9] E Matutes, A Martínez-Trillos, E Campo. Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2015; 253e263. doi.org/10.1016/j.beha.2015.09.002.
- [10] TA Eyre, CP Fox, A Boden et al. Idelalisib-rituximab induces durable remissions in TP53 disrupted B-PLL but results in significant toxicity: updated results of the UK-wide compassionate use programme. *British Journal of Haematology*, 2019, 184, 634–696. DOI: 10.1111/bjh.15151.
- [11] J Moore, AM Baran, PJ Meacham et al. Initial treatment of B-cell prolymphocytic leukemia with Ibrutinib. *American Journal of Hematology*, 2020. DOI: 10.1002/ajh.25733.
- [12] MT Siddiqui , A Price , A Ferrajoli et al. Sustained MRD negative remission in del17p and TP53 mutated B cell prolymphocytic leukemia with ibrutinib and venetoclax. *Leukemia Research Reports* 16 (2021) 100266; DOI: /10.1016/j.lrr.2021.100266.



## TRICOLEUCEMIA CLÁSICA

La tricoleucemia clásica (TL) o leucemia de células peludas es un síndrome linfoproliferativo crónico caracterizado por la expansión clonal de linfocitos B maduros (SLPc-B) que cursa con citopenias, esplenomegalia y afectación de la médula ósea con fibrosis medular.

La tricoleucemia variante (TLv) se considera hoy en día como una entidad diferente desde el punto de vista molecular, genético, inmunofenotípico clínico y pronóstico, por lo que las clasificaciones actuales la encuadran dentro del grupo “Leucemia/linfoma B esplénico” (con nucleolo prominente [2] o como entidad provisional inclasificable [1] y se revisará en un capítulo aparte.

La tricoleucemia supone un 2% de todas las leucemias del adulto y menos de un 1% de todas las neoplasias linfoides. Es más frecuente en varones (4:1) y la mediana de edad al diagnóstico de 52-58 años. La supervivencia a los 5 años del diagnóstico es similar a la de la población general.

Los familiares de primer grado tienen más riesgo de padecerla (8,3%) [9]; Los pacientes con TL tienen un aumento de la incidencia de neoplasias secundarias, tanto los previamente tratados como los que no. Las segundas neoplasias más frecuente son las hematológicas (MM, LNH y LH) y neoplasias sólidas como melanoma y cáncer tiroideo [7].

## ETIOPATOGENIA

La célula de origen es un linfocito B maduro tardío post-germinal (linfocito memoria), en el que se produce una mutación somática V600E en el exón 15 del gen BRAF (BRAF V600E). Esta mutación es también responsable del aspecto “peludo” típico de las células neoplásicas.





BRAF V600E está presente en toda la clona tumoral y se detecta en el 95-100% de los casos de tricoleucemia; aunque esta alteración es característica de esta enfermedad no es específica de ella.

En los casos en los que no se detecta la mutación BRAF V600E se recomienda descartar mutaciones de BRAF en el exón 11 (F468C, D449E), así como presencia de IGHV 4-34 que es excluyente de la presencia de la mutación.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más habituales al diagnóstico son la astenia y las infecciones, estando el paciente asintomático en un 25% de los casos.

La esplenomegalia palpable es frecuente (60-80%) pero la esplenomegalia sintomática es poco habitual (25%).

Hepatomegalia palpable en 30-40% [6,10] de los casos. Las adenopatías son poco frecuentes al diagnóstico (10% por técnicas de imagen y <5% palpables) pero pueden detectarse hasta en la mitad de los casos en la recaídas [10] y se asocian a una menor respuesta al tratamiento.

Un 15-30% de los pacientes sufre manifestaciones autoinmunes. Pueden aparecer en cualquier momento a lo largo de la evolución y no se relacionan con la carga tumoral. Suelen ser autolimitadas y si precisan tratamiento responden bien a los corticoides y al tratamiento de la tricoleucemia [10, 11].

Otras manifestaciones poco frecuentes (<5%) en relación con infiltración orgánica son: rotura esplénica, lesiones osteolíticas, ascitis, derrame pleural, enteropatía pierde proteínas.

La alteración del SNC suele estar en relación más a menudo con infección que con infiltración [10].



## DATOS DE LABORATORIO [4,6,9,10]

- Citopenias en al menos 2 líneas (60-80%): Anemia  $<11$  gr/dL (70-80%), Trombopenia  $<100.000/\mu\text{L}$  (80%), Leucocitos  $<5.000/\mu\text{L}$  (65%), Neutropenia  $<1.000/\mu\text{L}$  (65%).
- La monocitopenia  $<200/\mu\text{L}$  aparece durante la enfermedad activa y es un dato muy sensible ( $>95\%$  de los casos) y específico de la tricoleucemia clásica, que aumenta el riesgo de infecciones oportunistas por mycobacterias atípicas y hongos.
- La pancitopenia tiene un origen multifactorial: hiperesplenismo, infiltración medular y aumento de la fibrosis reticulínica.
- No se observa disminución de las inmunoglobulinas.

## DIAGNÓSTICO [3-10]

El frotis de sangre periférica y el inmunofenotipo permiten el diagnóstico en la mayor parte de los casos (Tabla 1).

**Citología:** se detectan tricoleucocitos en más del 90% de los casos, aunque generalmente suponen menos del 20% de los leucocitos circulantes.

**Inmunofenotipo [3-10]:** restricción de cadena ligera kappa/lambda y co-expresión de marcadores de línea B (CD19+, CD20+, CD22+) con CD11c+, CD25+, CD103+ y CD123+. Además tienen expresión intensa de CD200. Por lo general CD5, CD10, CD23 y CD27 son negativos.

**Escore inmunológico diagnóstico [6,8]:** 1 punto por la expresión de cada uno de los 4 marcadores característicos (CD11c+, CD25+, CD103+ y CD123+): La tricoleucemia clásica tiene un escore 3-4 en el 98% de los casos mientras que otras entidades suelen tener un escore 1-2.



Otros marcadores que ayudan en el dx: LAIR1 (CD305) positivo tanto en la TL como en la TLv pero no en el LEZM; CD81 con expresión débil en la TL y fuerte en la TLv.

**Estudio de Médula Ósea (MO):** Útil para valorar la extensión de la infiltración o para confirmar el diagnóstico [3,4,6,7,8,9] en casos complejos, mediante la demostración por inmunohistoquímica de linfocitos B CD20 y Anexina-A1 positivos, algo que no ocurre en otros síndromes linfoproliferativos B.

La ciclina D1 se sobre-expresa en un porcentaje significativo de casos de TL, no tienen relación con la t(11;14)(q13,q32) y es altamente específico de tricoleucemia fuera del contexto de linfoma del manto [6,7,9,10,16]. Hasta la mitad de los casos de TL que sobre-expresan Ciclina D1 pueden expresar SOX11 [6,10,17,18]. Otros marcadores adicionales útiles son: TRAP (fosfatasa ácida tartrato resistente), DBA44 (CD72), PCA-1, CD68 y VE-1 (marca la proteína BRAF V600E).

- Fibrosis reticulínica pero no colágena, que ocasiona aspirado seco en la mitad de los casos.
- La granulopoyesis disminuye de forma marcada y precoz, antes que las otras series.
- En el 50% de los casos la biopsia ósea (BO) es hiper celular, pero en un 10-28% de los casos es hipocelular y puede llegar a plantear el diagnóstico diferencial con una hipoplasia-aplasia medular [9,10].

**Estudio molecular:** La presencia de la mutación BRAF V600E puede demostrarse mediante inmunohistoquímica en la BO, pero se recomienda estudiarla también en sangre periférica (y/o sangre medular en caso de que pueda aspirarse) mediante PCR-alelo específica o mediante NGS.



El gen de IGHV casi siempre está mutado (85%) sin una especificidad concreta. En casos muy aislados el IGHV no está mutado y/o tiene una especificidad VH4-34 (10%): estos casos no tienen mutación BRAF V600E, tienen leucocitosis y un curso agresivo.

**Tabla 1:** Recomendación de pruebas diagnósticas [4]

|                                               |                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Frotis sangre periférica (SP)</b>          | Siempre                                                                                           |
| <b>Inmunofenotipo sangre periférica (SP)</b>  | Siempre                                                                                           |
| <b>Biopsia de médula ósea (MO)</b>            | Recomendado para valoración de grado de infiltración y confirmación diagnóstica en casos dudosos. |
| <b>BRAF V600E</b>                             | Recomendado por inmunohistoquímica en MO (VE1) y por PCR o NGS (SP o MO)                          |
| <b>Pruebas de imagen (TAC, ECO abdominal)</b> | Opcional: a considerar en sospecha de afectación orgánica y/o adenopatías                         |

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se hace fundamentalmente con otros SLPC-B que suelen cursar con linfocitosis madura y esplenomegalia (Tablas 2 y 3).



Tabla 2 [3-15,19]

|                        | TL                                                                             | TLv                | LEZM                          | LEDPR                         | LPL-B                                                     | LPC                                 | Manto                            |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| CD19/CD20/CD22         | Positivos                                                                      | Positivos          | Positivos                     | Positivos                     | Positivos                                                 | Positivos                           | Positivos                        |
| CD11c                  | Intenso (100%)                                                                 | Intenso (63%)      | Positivo (67%)                | Positivo (25%)                | Positivo (36%)                                            | Positivo                            | Negativo                         |
| CD25                   | Intenso (100%)                                                                 | Negativo           | Heterogéneo (22%)             | Negativo                      | Dim (27%)                                                 | Positivo frecuente                  | Negativo                         |
| CD103                  | Intenso (100%)                                                                 | Positivo (65-100%) | Negativo                      | Positivo débil (30%)          | Negativo (>90%)                                           | Negativo                            | Negativo                         |
| CD123                  | Intenso (100%)                                                                 | Negativo           | Negativo                      | Negativo                      | --                                                        | Negativo                            | Negativo                         |
| CD200                  | Intenso (100%)                                                                 | Negativo (85%)     | Heterogéneo (59%)             | --                            | Negativo/Dim                                              | Positivo (80%)                      | Negativo (95%)                   |
| CD27                   | Negativo                                                                       | Positivo           | Positivo                      | Positivo (45-65%)             | Positivo                                                  | Positivo                            | Positivo                         |
| DB44                   | Positivo                                                                       | Positivo           | Positivo (50-60%)             | Positivo                      | Negativo                                                  | Negativo                            | Negativo                         |
| Anexina A1             | Positivo                                                                       | Negativo           | Negativo                      | Negativo                      | Negativo                                                  | Negativo                            | Negativo                         |
| Ciclina D1             | Positivo débil                                                                 | Negativo           | Negativo                      | Negativo                      | Negativo                                                  | Negativo                            | Positivo fuerte                  |
| Mutación genética      | BRAF V600E (97%)<br>MAP2K1 (22%)<br>CDKN1B (16%)<br>KLF2 (16%)<br>NOTCH1 (13%) | MAP2K1 (48%)       | KLF2 (20-40%)<br>NOTCH2 (25%) | CCND3 (24%)<br>BCOR (24%)     | MYC (60%)<br>BCOR<br>SF3B1<br>MYD88.SF3B1<br>BCLAF, CXCR4 | MYD88 L265p (98%)<br>CXCR4 (30-40%) | Sobreexpresión<br>CCND1<br>SOX11 |
| Alteración estructural | -7q (<10%)                                                                     | -7q (15%)          | -7q (30%)                     | -7q (18%)<br>+18<br>+3q (30%) | +18 (30%),<br>del13q (30%)<br>+3 (25%),<br>del6p (25%)    | -6q (50%)<br>+4 (20%)               | t(11;14) (q13;q32)               |
| Tp53 mut/del           | Raro                                                                           | 33%                | 15-20%                        | 5-15%                         | 50-75%                                                    | Poco frecuente                      | 13%                              |
| Monocitopenia          | Presente (>98%)                                                                | No                 | No                            | No                            | No                                                        | No                                  | No                               |

TL (tricoleucemia clásica), TLv (tricoleucemia variante), LEZM (Linfoma esplénico de la zona marginal), LEDPR (linfoma esplénico de la pulpa roja), LP-B (leucemia prolinfocítica B), LPC (linfoma linfoplasmocítico), Manto (linfoma del manto leucémico no nodal). Dim (débil).

**Tabla 3 [3,4,10,15]**

|                               | <b>Médula Ósea</b>                                                             | <b>Bazo</b>                                                                                      |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tricoleucemia clásica</b>  | Intersticial ( <b>panal de abeja</b> )<br><b>Fibrosis reticulínica marcada</b> | Cordones/difuso en <b>pulpa roja</b><br><b>Pulpa blanca atrófica</b>                             |
| <b>Tricoleucemia variante</b> | <b>Intrasinusoidal+intersticial</b><br>NO fibrosis significativa               | Difuso <b>pulpa roja</b>                                                                         |
| <b>LEZM</b>                   | Intersticial, difuso,<br>nodular sinusoidal<br>NO fibrosis significativa       | <b>Pulpa blanca</b> micronodular,<br>miliar<br><b>Pulpa roja</b> , cordones y senos<br>afectados |
| <b>LEDPR</b>                  | <b>Intrasinusoidal</b><br>NO fibrosis significativa                            | Difuso <b>pulpa roja</b>                                                                         |
| <b>LPC</b>                    | Paratrabecular, intersticial,<br>nodular, difuso<br>NO fibrosis significativa  | Difuso <b>pulpa blanca y roja</b>                                                                |
| <b>LP-B</b>                   | Intersticial, nodular<br>NO fibrosis significativa                             | Expansión nódulos <b>pulpa blanca</b><br>Infiltración difusa <b>pulpa roja</b>                   |

**LEZM** (Linfoma esplénico de la zona marginal), **LEDPR** (linfoma esplénico de la pulpa roja), **LP-B** (leucemia prolinfocítica B), **LPC** (linfoma linfoplasmocítico).

## **MARCADORES PRONÓSTICOS [7,8,10]**

Las variables que habitualmente se asocian a curso más agresivo y mala respuesta al tratamiento estándar son: ausencia de mutación BRAFV600E, IGHV no mutado, expresión de IGHV 4-34 y presencia de delección/mutación de TP53 [6,7,8,10]; Otros factores que se han asociado con mal pronóstico son: presencia de adenopatías [6,7], Leucocitosis  $>10.000/\mu\text{L}$ , Tricoleucocitos en SP  $>5.000/\mu\text{L}$ , elevación de LDH y beta2 microglobulina [8].



## TRATAMIENTO [4-9]

**Criterios para inicio de tratamiento [4-7]:** síntomas generales derivados de la enfermedad, esplenomegalia sintomática o citopenias progresivas: Hb<10-11 gr/dL, Plaquetas <100.000/ $\mu$ L, Neutrófilos <1.000/ $\mu$ L.

### TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA [tabla 4] [4-8, 20-22]

El tratamiento estándar son los **ANÁLOGOS DE PURINAS (ANP)**: Cladribina (2CDA) y Pentostatina sin diferencia de eficacia entre los dos, aunque el más usado es la Cladribina . Los dos fármacos son muy inmunosupresores y 2CDA es además más mielosupresor (neutropenia grado 3-4: 65-80% 2CDA vs 20% Pentostatina).

La asociación en 1º línea de **2CDA y RITUXIMAB** (8 dosis/sem, iniciando el día +1 o +28 de la cladribina) aumenta la tasa de RC y enfermedad mínima residual (EMR) negativa. La asociación produce mayor incidencia de trombopenia grado 3-4, pero una recuperación significativamente más rápida de la cifra de neutrófilos y plaquetas a las 4 semanas.

Tabla 4: Tratamiento de 1º línea [4-8, 20-22]

| Fármaco                                | Dosificación                                                                                                                                                                                                                | Valoración de respuesta                                                                                    | Respuesta                                                                |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>CLADRIBINA (2CDA)</b>               | 0,1 mg/Kg/d<br>0,14 mg/Kg/d<br>0,1-0,14 mg/Kg/d<br><br>(No diferencia de eficacia entre las diferentes vías de administración)                                                                                              | IV continua x7 días<br>IV 2 horas x5 días<br>SC x5 días                                                    | (22-24):<br>RG: 90-100% / RC: 70-90%<br>SLP: 10-13 años / SG: 25-30 años |
| <b>O</b>                               |                                                                                                                                                                                                                             | 4-6 meses post tratamiento                                                                                 |                                                                          |
| <b>2CDA+RITUXIMAB</b>                  | Iniciar el día +28 del ciclo: 375 mg/m <sup>2</sup> x8 dosis semanales                                                                                                                                                      |                                                                                                            | (20-22):<br>RC: 100% / 94% EMR neg a 8 años                              |
| <b>PENTOSTATINA (Deoxicoformicina)</b> | 4 mg/m <sup>2</sup><br><br>Ajuste según función renal (control antes de cada dosis):<br>-FG de 40-59 mL/min: 3 mg/m <sup>2</sup> ;<br>-FG de 35-39 mL/min: 2 mg/m <sup>2</sup><br>-FG inferior a 35 mL/min: contraindicado. | IV cada 2 semanas (8-10 dosis)<br><br>Tras la normalización de citopenias y desaparición de esplenomegalia | (22-24):<br>RG: 90-100% / RC: 70-90%<br>SLP: 10-13 años / SG: 25-30 años |



A diferencia de otras hemopatías, en la TL no está claro el impacto de la erradicación de la EMR en la SLP, SG y tiempo al siguiente tratamiento (TTNT) [20]. Los pacientes que consiguen una RP pueden estar asintomáticos y sin tratamiento durante años, por lo que la consecución de una RC (con/sin EMR negativa) mediante la prolongación del tratamiento inmunosupresor +/- adición de anti CD20 no se recomienda [4, 22].

**RITUXIMAB MONOTERAPIA:** menos respuestas y de menor duración que los ANP, por lo que no se considera una alternativa de tratamiento [5-8], excepto pacientes no aptos para ANP [5] (Tabla 8).

**INTERFERON alfa-2a (IFNα)** (3 MU 3 días/semana) fue significativamente inferior a Pentostatina en un ensayo clínico randomizado [36]: RC 11% vs 76% ( $p < 0.001$ ) con una SLP a 6 años de 20% vs no alcanzada ( $p < 0.001$ ), sin diferencias en la SG aunque se permitió el cruce de rama. Es el tratamiento de elección en caso de embarazo y se ha usado como terapia puente a ANP en casos de infección activa y/o neutropenia severa [4,6,7,8] (Tabla 8).

**ESPLENECTOMÍA** [4-7, 9]: Indicada solamente en situaciones especiales como: esplenomegalia masiva sintomática o con citopenias y baja infiltración medular, enfermedad activa en el embarazo en caso de falta de respuesta o tolerancia a IFNα. Produce resolución de las citopenias en el 40-70% de los casos, con una mediana de duración de la respuesta de 20 meses y una SG a 5 años de 60-70% [9] (Tabla 8).

## VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

La respuesta se valorará a los 4-6 meses tras la administración de 2CDA+/Rituximab y tras 8-10 dosis de Pentostatina [4-9] (Tablas 4 y 5).

**Tabla 5: Criterios de respuesta [4]**

| Respuesta                  | Siempre                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Remisión completa (RC)     | Hb>11 gr/dL (sin transfusión);<br>Plaquetas >100.000/ $\mu$ L; Neutrófilos >1.500/ $\mu$ L<br>Desaparición de la esplenomegalia en la exploración física.<br>Ausencia de tricoleucocitos en SP y en MO (morfología) |
| Remisión completa EMR neg  | En pacientes en RC, ausencia de tricoleucocitos en MO por inmunohistoquímica.                                                                                                                                       |
| Remisión parcial (RP)      | Hb>11 gr/dL (sin transfusión);<br>Plaquetas >100.000/ $\mu$ L; Neutrófilos >1.500/ $\mu$ L<br><b>PERO:</b> Reducción de organomegalias en al menos un 50%<br>Reducción de la infiltración en MO en al menos un 50%  |
| Enfermedad estable (EE)    | No cumple criterios de respuesta RC, RP ni de progresión                                                                                                                                                            |
| Enfermedad progresiva (EP) | Aumento de sintomatología en relación con la enfermedad, aumento de la esplenomegalia en un 25%<br>Aumento de las citopenias en un 25% (descartando efecto mielosupresor de la QT)                                  |

## TRATAMIENTO EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD

Los criterios de inicio de tratamiento son los mismos que en primera línea [4-9].

El tipo de tratamiento dependerá de la duración del tratamiento previo:



**Tabla 6: Tratamiento de la Recaída [4-8, 26,27, 29-31, 34]**

| Duración de la respuesta previa                                                                                                                                         | Tto previo:<br>ANP monoterapia                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tto previo:<br>ANP+ Rituximab                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Remisión previa $\geq 24$ m <sup>(4-8)</sup>                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>2CDA + Rituximab</u><br/>RG 100%/ RC 86-100%</li> <li>• <u>Bendamustina-Rituximab</u><br/>(<math>\geq 2</math> tratamientos previos)<br/>RG 100%/ RC 50-60%</li> </ul>                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Cambio de ANP inicial + Rituximab</u></li> <li>• <u>Bendamustina-Rituximab</u><br/>(<math>\geq 2</math> tratamientos previos)<br/>(RG 100%/ RC 50-60%)</li> </ul> |
| Remisión inferior a 24 meses <sup>(4-9; 26,27,29-31,34)</sup><br>-Confirmar el dx de TL clásica<br>-Descartar alteración TP53, IGHVnm, VH4-34 y ausencia de BRAF V600E. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Vemurafenib + Rituximab</u><br/>(960 mg/12h PO x8 sem) + (375mg/m<sup>2</sup> c/15d x 8 dosis)<br/>RC 100%; EMR 65%; SLP 14m: 100%</li> <li>• <u>Bendamustina-Rituximab</u><br/>RG 100%/ RC 50-60%</li> <li>• <u>Cambio de ANP inicial + Rituximab</u></li> </ul> | <p>Se considera como paciente <b>Refractario</b><br/>(ver tabla de paciente RR)</p>                                                                                                                           |

ANP: análogo de las purinas

## **Tricoleucemia refractaria/Multitratada (RR) [4-8, 29-34]**

En caso de no poder incluir al paciente en un ensayo clínico (EC), las guías de tratamiento actuales [4-7] recomiendan el uso de nuevos fármacos biológicos que han demostrado eficacia en esta situación (Tabla 7).

Sin embargo, ninguno de ellos tiene aprobada la indicación para TL en Europa: Hay que solicitarlos de forma individualizada como "fármaco fuera de ficha técnica".

**Tabla 7: Tratamiento de RR [4-9, 29-34]**

| <b>BRAF V600E mutado</b>                                                                                                                    | <b>No BRAF V600E mutado</b>                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anti BRAF:</b>                                                                                                                           |                                                                        |
| <b>– Vemurafenib</b><br>960 mg/12h PO (x8-12 semanas)<br>(RG 96+100%/RC 35-42%; SLP 1 año: 70% aprox.)                                      | <b>Moxetumomab-psasudotox</b><br><br><b>Inhibidores BTK: Ibrutinib</b> |
| <b>– Vemurafenib + Rituximab</b><br>(960 mg/12h PO x8 sem.) + (375 mg/m <sup>2</sup> c/15d x 8 dosis)<br>(RG 100%; EMR 65%; SLP 14 m: 100%) |                                                                        |
| <b>Moxetumomab psaudotox</b><br>(40 ugr/kg IV 3d/28d x6 ciclos)<br>RG 87%/ RC 41% (85% EMR neg), SLP 66.7 m                                 |                                                                        |
| <b>Anti BRAF+ anti MEK</b>                                                                                                                  |                                                                        |
| <b>– Dabrafenib + Trametinib</b><br>(150 mg/12h + 2 mg/día) PO continuo.<br>RG 78%/ RC 49% (34% EMR neg); SLP 1a:97%                        |                                                                        |
| <b>Inhibidores:</b>                                                                                                                         |                                                                        |
| <b>– Ibrutinib</b><br>(420 mg/d)<br>RG 54%/RC 41%; SLP 3a:73%                                                                               |                                                                        |

**PO:** vía oral; **IV:** vía intravenosa.



Vemurafenib produce una recuperación rápida de las citopenias: 2-4 semanas a plaquetas  $>100.000/\mu\text{L}$ , 4 semanas a Neutrófilos  $>1.500/\mu\text{L}$  y 8 semanas a  $\text{Hb}>10\text{ gr/dL}$  [29,31].

**TRASPLANTE ALOGÉNICO:** Hay muy poca experiencia con TL y TPH, pero puede ser una opción en pacientes jóvenes seleccionados con enfermedad RR[7].

### **TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES.** Tabla 8 [4-9]

En el embarazo el tratamiento inicial de elección es interferón alfa ( $\text{IFN}\alpha$ ). La esplenectomía podría ser útil en casos de no respuesta a  $\text{IFN}\alpha$ .

La producción farmacéutica de  $\text{IFN}\alpha$  actualmente está suspendida aunque está disponible la forma pegilada (peg-Interferon) que hay que solicitar como “fuera de indicación”.

En caso de infección activa intentar solucionarla antes de iniciar el tratamiento con ANP. En caso de que no se pueda diferir el tratamiento de la TL se recomienda usar fármacos poco mielotóxicos e inmunosupresores, como  $\text{IFN}\alpha$  o Vemurafenib, como terapia puente a ANP y si no es posible, pentostatina [4-8,28,37].

En caso de muy alto riesgo infeccioso, como la situación pandémica SARS-COV2 pre-vacunación o pacientes sin respuesta a la vacuna, se recomienda  $\text{IFN}\alpha$  o Vemurafenib [37].



**Tabla 8. Situaciones especiales [4-9]**

|                                                       |                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Embarazo</b>                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>– Interferon alfa [5-9]</li><li>– Esplenectomía [7-9]</li></ul>                          |
| <b>No candidato a ANP</b>                             | <ul style="list-style-type: none"><li>– Interferon alfa [4,5,7]</li><li>– Rituximab monoterapia [5]</li></ul>                  |
| <b>Infección activa</b>                               | <ul style="list-style-type: none"><li>– Interferon alfa como tto puente a ANP [4,6,7,8,37]</li></ul>                           |
| <b>Muy alto riesgo infeccioso</b>                     | <ul style="list-style-type: none"><li>– Vemurafenib como tto puente a ANP [4,7,8,28,37]</li><li>– Pentostatina [4,8]</li></ul> |
| <b>Hiperesplenismo como baja infiltración medular</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– Esplenectomía [7,9]</li></ul>                                                          |

## TRATAMIENTO DE SOPORTE

**Tabla 9: Tratamiento de soporte [4-7]**

|                                              |                                                                                                              |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Profilaxis antibiótica <sup>a,b</sup></b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– Cotrimoxazol [5,6,7]</li><li>– Aciclovir [5,6,7]</li></ul>           |
| <b>GCSF <sup>a</sup></b>                     | <ul style="list-style-type: none"><li>– En caso de neutropenia e infección severa [4,7]</li></ul>            |
| <b>Alopurinol <sup>a</sup></b>               | <ul style="list-style-type: none"><li>– No precisa [6]</li></ul>                                             |
| <b>Componentes sanguíneos tras ANP</b>       | <ul style="list-style-type: none"><li>– Productos irradiados/inactivados de forma indefinida [4,7]</li></ul> |

<sup>a</sup> 2CDA predispone a hipersensibilidad a otros fármacos cuando se usan de forma conjunta: administrarlos 10-15 días después de finalizar el tratamiento de cladribina [6,7,11]. <sup>b</sup> El tratamiento antibiótico profiláctico se administrará durante 3-6 meses o hasta recuperación neutrofílica y linfocitaria (CD4>200) [5,6,7].



## ASPECTOS PRÁCTICOS DE LOS FÁRMACOS USADOS EN TRICOLEUCEMIA

**CLADRIBINA (2CDA) (Leustatin®)** [9,38]: **Dosis:** 0,1 mg/Kg/día en perfusión IV continua durante 7 días o 0,14 mg/Kg/día en bolus IV de 2 horas durante 5 días o 0,1-0,14 mg/Kg/día por vía SC durante 5 días.

Se recomienda usar con precaución en caso de insuficiencia renal y algunos autores [9] recomiendan reducir la dosis un 25% con FG de 10-50 mL/min y un 50% con FG inferior a 10 mL/min.

Predispone a **hipersensibilidad a otros fármacos** como: alopurinol, Cotrimoxazol, penicilinas o GCSF cuando se usan de forma conjunta y que aparece a los 8-15 días del inicio del citostático: Rash maculopapular, pustulosis, síndrome de Dress. Se recomienda retrasar el inicio o suspenderlos hasta 10-15 días de finalizado el tratamiento de 2CDA [6,11].

**PENTOSTATINA (Nipent®)** [39]: **Dosis:** 4 mg/m<sup>2</sup> en bolus IV cada 2 semanas, durante 8-10 dosis.

Reducir dosis en caso de Filtrado glomerular inferior a 60 mL/min (control de función renal antes de cada dosis):

- FG de 40-59 ml/min: 3 mg/m<sup>2</sup>
- FG de 35-39 ml/min: 2 mg/m<sup>2</sup>
- FG inferior a 35 mL/min: contraindicado.
- Ambos fármacos atraviesan la barrera hematoencefálica.

**Efectos secundarios frecuentes comunes a 2CDA y Pentostatina:** (a parte de la mielotoxicidad e inmunosupresión) son: náuseas y molestias abdominales, ansiedad e insomnio, alteraciones oculares tipo conjuntivitis, cefalea, mareo-vértigo, cuadro confusional, artro-mialgias, anemia hemolítica, neumonitis intersticial- fibrosis pulmonar y alteraciones de la función renal.

**VEMURAFENIB (Zelboraf 240 mg®)** [11, 29-31,40]: **Dosis:** 480 (2cp) [30] -960 mg (4cp) cada 12h, durante 12 semanas (3 meses) en monoterapia y durante 8 semanas (2 meses) si se combina con Rituximab. Se recomienda tomarlo con alimentos.

**Toxicidad frecuente:** **Alteración cutánea** [11] (muy frecuente): fototoxicidad, exantema, dermatosis acantolítica (Sd de Grover), fibrosis palmar, verrugas, reacciones hiperqueratosas incluyendo carcinoma escamoso y menos frecuentemente otras neoplasias cutáneas no escamosas; **Alteraciones digestivas** (náuseas, diarrea-estreñimiento, disgeusia, pancreatitis); **Alteraciones músculo-esqueléticas** (artro-mialgias, artritis); **Alteraciones generales** (pirexia, astenia, edema periférico); **Alteraciones neurológicas** (cefalea, mareo, Polineuropatía periférica); **Otras:** Disfunción renal; uveítis; **Prolongación QTc.**

### Control mensual de EKG y electrolitos (Ca, K y Mg):

|                                         |                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QTc >500 ms pre tto                     | No se recomienda tto                                                                                                                                                        |
| QTc > 500 ms y aumento >60 ms del basal | Interrumpir de forma permanente                                                                                                                                             |
| QTc>500 ms y aumento <60 ms del basal   | 1º vez: interrumpir hasta <500 ms y reinicio a 720 (3 cp) /12h<br>2º vez: interrumpir hasta <500 ms y reinicio a 480 (2 cp) /12h<br>3º vez: interrumpir de forma definitiva |

**Interacciones CYP1A2 y CYP3A4 y PgP:** Aumenta los niveles de los fármacos metabolizados por CYP1A2 y por PgP y disminuye los niveles de los fármacos metabolizados por CYP3A4.

**DABRAFENIB (Tafinlar®) + TRAMETINIB (Mekinist®)** [35,41,42]: **Dosis:** Dabrafenib 150 mg/12h (en ayunas: 1 hora antes o 2 horas después de las comidas) + Trametinib 2m/24h (tomar a la vez que





la dosis matutina o vespertina de Dabrafenib). **Duración:** hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Trametinib puede producir **disfunción de ventrículo izquierdo**: se recomienda ecocardiograma previo al inicio de tratamiento, al mes de iniciado y posteriormente cada 3 meses.

**Efectos secundarios más frecuentes en tricoleucemia** (Ensayo clínico ROAR: NCT02034110) [35]: pyrexia (67%), escalofríos (51%), hiperglucemia (44%), náuseas (44%), edema periférico (42%), tos (40%) y astenia (40%). El 49% de los pacientes tuvo efectos adversos Grade 3/4, siendo los más frecuentes: hiperglucemia (9%), anemia (7%), and neutropenia (7%).

**MOXETUMOMAB PASUDOTOX (Lumoxiti®)** [5,32]: Fármaco no comercializado en Europa, pero la empresa comercial tiene un “programa de acceso rápido” para pacientes tratados con al menos 2 líneas de tratamiento previo: 2 tratamientos con ANP o 1 línea de ANP y otra con Rituximab o anti BRAF.

**Dosis:** Dosis de 40 µg/Kg infusión IV de 30 minutos, los días 1, 3 y 5 de cada ciclo de 28 días, por un máximo de 6 ciclos.

**Tratamiento de soporte profiláctico:** la insuficiencia renal (hidratación), trombosis arterial (dosis bajas de AA) y para las reacciones de hipersensibilidad (hidroxicina, paracetamol y ranitidina).

**Profilaxis infecciosa** frente a *Pneumocystis carinii* y herpes zoster en casos de tratamiento corticoideo coincidente o recuento de CD4 inferior a 200/µL.

**Efectos secundarios más frecuentes:** edema periférico (28%), náuseas (26%), cefalea (21%), pyrexia (20%); Alteración analítica: anemia y trombopenia (6%), linfopenia (8%) y Neutropenia (3%); Los efectos 2º grado 3-4 más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento fueron: síndrome de permeabilidad capilar (9%),



grado 3-4: 3%), síndrome hemolítico urémico (8%- grado 3-4: 5%), e insuficiencia renal (3%- grado 3-4: 3%).

- Sospechar síndrome de permeabilidad capilar en caso de aumento de peso (2,5 Kg o un 5% sobre el peso del día 1 de tratamiento) e hipotensión arterial.
- Síndrome hemolítico urémico: control de niveles de hemoglobina, plaquetas y creatinina antes de cada infusión.

### **INTERFERON ALFA (Roferon A®) y PEG-INTERFERON (Pegasys®)**

[36, 43, 44]: Actualmente parada la producción de IFN $\alpha$ -2a (Roferon A®), pudiendo solicitarse Peg-IFN $\alpha$ -2a (Pegasys®) como uso “fuera de indicación”.

**Dosis (vía SC):** Roferon A®: 3 MU 3días /semana; Pegasys®: 180  $\mu$ gr/ semana.

Administrar simultáneamente con paracetamol para aliviar el cuadro pseudogripal que produce.

**Duración del tratamiento:** 12 meses o hasta progresión o toxicidad inaceptable.

**Efectos secundarios relevantes de los Interferones:** Cuadro pseudogripal; pancitopenia; aparición o descompensación de trastornos autoinmunes; alteraciones cardiovasculares (HTA, taquicardia, palpitaciones, ICC); Retinopatía; trastornos psiquiátricos en ocasiones graves (cuadros depresivos con ideación suicida, comportamiento agresivo, trastorno bipolar, manía, cuadros confusionales); alteraciones neurológicas (mareo, cefalea, dificultad para concentrarse); alteraciones pulmonares (disnea, tos, dolor torácico, neumonitis); deterioro de la función tiroidea; alteraciones cutáneas (rash común, hiperpigmentación de lengua, eritema facial, eritema polimorfo, lupus paniculitis ulcerativo).

Contraindicado en enfermedad psiquiátrica grave, cardiopatía inestable en los 6 meses previos, hepatopatía avanzada y hepati-



tis autoinmune; En pacientes con retinopatía basal (hipertensiva o diabética) realizar controles oculares periódicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] E Campo, ES Jaffe, JR Cook et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*, 2022 Jun 2; DOI: 10.1182/blood.2022015851.
- [2] R Alaggio, C Amador, I Anagnostopoulos et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* (2022) 36:1720-1748; DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [3] K Foucar, B Falini, H Stein et al. Hairy cell leukemia. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition, 2017. Pg 226-228.
- [4] M.R. Grever, O Abdel-Wahab, L.A. Andritsos et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*, 2017; vol 129 (Nº5): 553-560. DOI 10.1182/blood-2016-01-689422.
- [5] WG Wierda. J Brown. JS Abramson et al. Hairy cell Leukemia. NCCN guidelines. vs1.2022
- [6] N Parry-Jones, A Joshi, F Forconi et al. Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V). *British Journal of Haematology*, 2020; 191, 730-737. DOI: 10.1111/bjh.17055.
- [7] T Robak, E. Matutes, D. Catovsky, P. L. Zinzani, C. Buske Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology*, 2015. Vol 26 (Supplement 5): v100-v107. DOI:10.1093/annonc/mdv200.
- [8] X Troussard, E Maître, E Cornet. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment". *Am J Hematol*. 2022; 97:226-236. DOI: 10.1002/ajh.26390.
- [9] M S Tallman, JC Aster. Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia. Treatment of hairy cell leukemia. UpToDate, Mar 17, 2022.
- [10] GR Quest y J Johnston. Clinical features and diagnosis of hairy cell Leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 28 (2015) 180e192. DOI 10.1016/j.beha.2015.10.017.



- [11] E Robak, D Jesionek-Kupnicka, T Robak. Skin changes in hairy cell leukemia. *Annals of Hematology*, 2021; 100:615-625. DOI 10.1007/s00277-020-04349-z.
- [12] E Matutes, A Martínez-Trillos, E Campo. Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2015; 253e263. doi.org/10.1016/j.beha.2015.09.002.
- [13] E Tiacci, V Pettirossi, G Schiavoni et al. Genomics of Hairy Cell Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. Vol 35:1002-1010. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.1556.
- [14] E Matutes, D Oscier, C Montalban et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia*, 2008 ; 22, 487-495. DOI: 10.1038/sj.leu.2405068.
- [15] T Vig, TA Kodiatte, M T Manipadam, F N Aboobacker. A rare case of splenic diffuse red Pulp small B-cell lymphoma (SDRPL): a review of the literature on primary splenic lymphoma with hairy cells. *Blood Res* 2018; 53:71-94. DOI: 10.5045/br.2018.53.1.74.
- [16] M E Yilmaz, Ar Chhina , VE. Nava and A Aggarwal. A Review on Splenic Diffuse Red Pulp Small B-Cell Lymphoma. *Curr. Oncol.* 2021, 28, 5148-5154. DOI: 10.3390/currenconcol28060431.
- [17] R N Miranda , R C Briggs, M C Kinney et al. Immunohistochemical detection of cyclin D1 using optimized conditions is highly specific for mantle cell lymphoma and hairy cell leukemia. *Mod Pathol*, 2000; 12:1308-14. doi: 10.1038/modpathol.3880239.
- [18] YH Chen<sup>1</sup>, J Gao, G Fan and LC Peterson. Nuclear expression of sox11 is highly associated with mantle cell lymphoma but is independent of t(11;14) (q13;q32) in non-mantle cell B-cell neoplasms. *Modern Pathology* (2010) 23, 105-112; doi:10.1038/modpathol.2009.140.
- [19] M Sorigue, L Magnano, MD. Miljkovic et al. Positive predictive value of CD200 positivity in the differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia. *Cytometry*, 2020;98:441-448. DOI: 10.1002/cyto.b.21849.
- [20] D Chihara, H Kantarjian, S O'Brien et al. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial. *British Journal of Haematology*, 2016; 174, 760-766. DOI: 10.1111/bjh.14129.
- [21] D Chihara, E Arons, M Stetler-Stevenson et al. Randomized Phase II Study of First-Line Cladribine With Concurrent or Delayed Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol*, 2020; 38:1527-1538. DOI: 10.1200/JCO.19.02250.



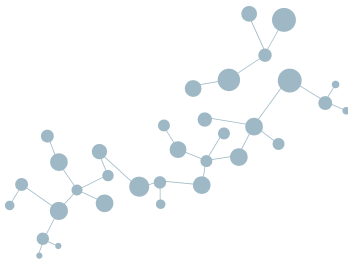
- [22] A Broccoli, L Argnani, M Cross et al. A 3-decade multicenter European experience with cladribine as upfront treatment in 384 patients with hairy cell leukemia. *Blood Advances*, 2022; 6(14):4224-4227. DOI 10.1182/bloodadvances.2022007854
- [23] M Else, CE. Dearden, E Matutes et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *British Journal of Haematology*, 2009; 145, 733-740. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07668.x
- [24] R Benz, K Arn, M Andres et al. Prospective long-term follow-up after first-line subcutaneous cladribine in hairy cell leukemia: a SAKK trial. *Blood Advances*, 2020; 4(15): 3699-3707. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002160.
- [25] M Leclerc, F Suarez, MP Noël et al. Rituximab therapy for hairy cell leukemia: a retrospective study of 41 cases. *Ann Hematol*, 2014. DOI 10.1007/s00277-014-2175-0.
- [26] M Burotto, M Stetler-Stevenson, E Arons et al. Bendamustine and Rituximab in Relapsed and Refractory Hairy Cell Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2013 November 15; 19(22): . doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1848.
- [27] B Falini, L De Carolis, and E Tiacci. How I treat refractory/relapsed hairy cell leukemia with BRAF inhibitors. *Blood*, 2022; 139: 2294. DOI 10.1182/blood.2021013502.
- [28] DP. Shenoj, LA. Andritsos, JS. Blachly et al. Classic hairy cell leukemia complicated by pancytopenia and severe. infection: a report of 3 cases treated with vemurafenib. *Blood Advances*, 2019; 3: 116-118. DOI 10.1182/bloodadvances.2018027466.
- [29] E. Tiacci, J.H. Park, L. De Carolis. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*, 2015; 373:1733-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1506583
- [30] S Dietrich, A Pircher, V Endris et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib. *Blood*. 2016;127(23):2847-2855. DOI 10.1182/blood-2015-11-680074.
- [31] E Tiacci, L De Carolis, E Simonetti et al. Vemurafenib plus Rituximab in Refractory or Relapsed Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*, 2021;384:1810-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2031298.
- [32] RJ. Kreitman, C Dearden, PL Zinzani et al. Moxetumomab pasudotox in heavily pre-treated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia (HCL): long-term follow-up from the pivotal trial. *J Hematol Oncol*, 2021; 14:35. DOI: org/10.1186/s13045-020-01004-y.



- [33] Rogers KA, Andritsos LA, Wei L, et al. Phase 2 study of ibrutinib in classic and variant hairy cell leukemia. *Blood*. 2021;137(25): 3473-3483.
- [34] R Siddiqui, M Sardar, M Shahzad et al. Management of Relapse hairy cell leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2021. Vol. 21: 659. DOI: 10.1016/j.clml.2021.06.007.
- [35] RJ Kreitman, P Moreau, M Hutchings et al. Treatment with combination of dabrafenib and trametinib in patients with recurrent/refractory BRAF V600E-mutated hairy cell leukemia (HCL). *Blood*. 2018;132(1). DOI: 10.1182/blood-2018-09-113135.
- [36] W Flinn, KJ Kopecky, MK Foucar et al. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. *Blood*, 2000; 96:2981. DOI: 10.1182/blood.V96.9.2981.
- [37] M Grever, L Andritsos, V Banerji et al. Hairy cell leukemia and COVID-19 adaptation of treatment Guidelines. *Leukemia*, 2021; DOI: 10.1038/s41375-021-01257-7.
- [38] CLADRIBINA (Leustatin®) intravenos. Ficha técnica, AEMPS.
- [39] PENTOSTATINA (Nipent®). Ficha técnica, AEMPS.
- [40] VEMURAFENIB (Zelboraf®). Ficha técnica, AEMPS.
- [41] DABRAFENIB (Tafinlar®). Ficha técnica, AEMPS.
- [42] TRAMETINIB (Mekinist®). Ficha técnica, AEMPS.
- [43] INTERFERON ALFA (Roferon-A®). Ficha técnica, AEMPS.
- [44] PEG-INTERFERON (Pegasys®). Ficha técnica, AEMPS.



**3**



# **LINFOMAS B / ESPLÉNICOS**



# LINFOMA ESPLÉNICO DE LA ZONA MARGINAL (LEZM)

## VALORACIÓN INICIAL

- Peticiones generales (ver capítulo I).
- En el diagnóstico, no es imprescindible la esplenectomía para el estudio histológico del bazo.

El diagnóstico puede establecerse con la presencia de una población clonal sugerente de LEZM, integrando el estudio de la morfología y citometría en SP y la histología e inmunohistoquímica en MO [1]. Se requiere que esto se asocie a **evidencia clínica o de imagen de afectación esplénica** para el diagnóstico de linfoma [2] para así diferenciarlo de linfocitosis monoclonal B con fenotipo de LEZM.

- Biopsia y aspirado de médula ósea con estudios de CMF, citogenética y FISH. En el 30%-45% existe una delección 7q (muy raro en otros síndromes linfoproliferativos) [3].
- Si en la morfología se observa diferenciación plasmocitoide o un paraproteína IgM puede ser útil la determinación de MYD88 para diagnóstico diferencial con linfoma linfoplasmocítico [3].
- NGS: Mutaciones recurrentes de KLF2, NOTCH2, TNFAIP3, KMT2D y TP53, pero no son exclusivas, se superponen a hallazgos en otras entidades [3].
- Frecuentes fenómenos autoinmunes por lo que en determinados casos conviene realizar: Coombs directo, Anticuerpos antinucleares, anti tiroideos, anti SSA, anti SSB, crioglobulinas [4].
- Serologías virales (VHB, VHC y VIH). Si VHC+, realizar identificación del genotipo del virus y carga viral.
- Proteinograma e Inmunofijación: 1/3 tiene componente monoclonal, más frecuente IgM.





- No es necesario PET salvo sospecha de transformación a alto grado [4].

## ESTADIAJE

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

## VALORACION PRONÓSTICA

Los índices pronósticos como el IPI y el FLIPI no son adecuados en el LEZM.

### Índice pronóstico del Intergrupo italiano

(No ha sido validado por el Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group (SMZLSG).

**Valora 3 factores de riesgo:**

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

**Y establece 3 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).

### Índice pronóstico del SMLZSG: HPLL/ABC

(Hemoglobina, Plaquetas, LDH, Linfadenopatía extrahiliar) con una fórmula compleja:

$0,02 \times \text{Hb (g/dl)} + 0,006 \times \text{plaquetas (109/l)} - 1 \times \text{LDH (1 si es alta; 0 si es normal)} - 1 \times \text{adenopatías extrahiliares. (1 si hay; 0 si no hay)}.$

Con el fin de simplificar esa compleja fórmula se elaboró **un índice pronóstico simplificado** para facilitar su uso en la práctica clínica [5-6].

### HPLLs/ABC SIMPLIFICADO

- Hb < 9.5g/dL.
- Plaquetas < 80.000/uL.
- Aumento de LDH.
- Presencia de linfadenopatías extrahiliares (se excluyen las del hilio esplénico y hepático).

| Grupo de riesgo | Nº de factores | Supervivencia a los 5 años |
|-----------------|----------------|----------------------------|
| Bajo            | 0              | 95%                        |
| Intermedio      | 1-2            | 87%                        |
| Alto            | 3-4            | 68%                        |

## TRATAMIENTO

Un tercio de los pacientes no precisan tratamiento al diagnóstico. La indicación más frecuente de tratamiento es el desarrollo de esplenomegalia masiva con síntomas derivados de ella y citopenias secundarias/progresivas.

### EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO [1,3,7]

- **Si el VHC es positivo:** Consultar con hepatólogo y tratamiento con análogos de nucleósidos (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/m<sup>2</sup> semanal x 4 dosis. Reevaluación a las 6-8 semanas. Si RC no administrar más dosis; si RP administrar 2-4 dosis adicionales de Rituximab. Consigue respuestas rápidas con tasa de respuestas globales >80% y de respuestas completas >40% con mínima toxicidad y duraderas y SLP a los 10 años del 60% [4, 9,11].

El Rituximab es especialmente útil en complicaciones autoinmunes ya que permite el control de la AHA1 o la PTI además del linfoma [4].

**ESPLENECTOMÍA:** Ha sido desplazada por el Rituximab en las últimas dos décadas. Sólo considerar en pacientes jóvenes, fit para cirugía, refractarios a Rituximab [7-10].

**RITUXIMAB de mantenimiento:** (uso compasivo) Aumenta las respuestas, pero no confirmado si es mejor que el retratamiento en recaída. Mejora la SLP pero no la SG [9,11].

Hay estudios con **inmunoquimioterapia** (R-Bendamustina o R con CVP, o R con análogos de las purinas) en primera línea en el grupo de alto riesgo con buenos resultados pero no exentos de toxicidad y sin evidencia de que supere al Rituximab en monoterapia [12-13].

Con cualquier combinación de inmunoquimioterapia, el número de ciclos debe adaptarse a la calidad de la respuesta; se recomienda hacer evaluación después del ciclo 3 y en caso de RC completar con sólo un ciclo hasta un total de cuatro ciclos y en caso de RP completar 6 ciclos de tratamiento [4, 12,13].



## 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 1ª línea.
- En pacientes de alto riesgo, administrar inmuoquimioterapia. Si se produce recaída tras inmuoquimioterapia, valorar cambio de esquema, especialmente si la duración de la respuesta fue inferior al año.
- Hay ensayos con inhibidores de BTK en recaída o refractarios en los que se incluyen todos los tipos de linfoma marginal, en los que se han obtenido remisiones totales del 50% en los LEZM sin remisiones completas [31] en el caso de Ibrutinib. También zanubrutinib [32] ha demostrado en el ensayo MAGNOLIA eficacia en estudios que incluyen todos los tipos de linfoma de la zona marginal, con respuestas globales del 68% y SLP a los 15 meses del 82%. El Zanubrutinib ha sido recientemente aprobado por la agencia española del medicamento en pacientes que han recibido al menos 1 terapia previa con anti-CD20.



## CRITERIOS DE RESPUESTA [4]

|                          |                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Remisión Completa</b> | Resolución de la esplenomegalia <13 cm<br>Hb> 12g/dL; N> 1500/uL; Pl> 100000/uL<br>No evidencia de linfocitos monoclonales circulantes por CMF<br>No evidencia de infiltración medular por IHQ<br>CD negativo, PET negativo si se hizo al Dg |
| <b>Remisión parcial</b>  | Disminución de esplenomegalia y la linfocitosis >50%<br>No afectación nueva<br>Mejoría de citopenias<br>Descenso de la infiltración en médula ósea                                                                                           |
| <b>Estable</b>           | <10% de mejoría en cualquier manifestación de la enfermedad                                                                                                                                                                                  |

## SEGUIMIENTO

### Pacientes no tratados

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

### Pacientes tratados

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



## **LINFOMA/LEUCEMIA DE CÉLULA B ESPLÉNICO, INCLASIFICABLES (ICL), TRICOLEUCEMIA VARIANTE (TLv)**

Considerada en el Consenso Internacional para la Clasificación de las enfermedades linfoides 2022 [2] en un grupo diferente de la Tricoleucemia clásica (TLc), así como en la clasificación de la WHO 5ª edición que la incluye dentro del grupo Linfoma/leucemias con nucléolo prominente [23].

Menos frecuente que la TL clásica, afecta a pacientes de más edad, (media 71 años) es más agresiva y tiene más tendencia a ser refractaria a los tratamientos convencionales, con escasas remisiones completas, por lo que tiene peor pronóstico.

### **VALORACIÓN INICIAL**

- Peticiones generales (ver capítulo I).
- Habitualmente no es necesaria la valoración del bazo para el diagnóstico. (Suele ser suficiente el estudio morfológico y por CMF de la sangre periférica y el aspirado de médula, junto con el estudio histológico e inmunohistoquímica de la biopsia de médula).
- SP: Linfocitosis con morfología típica de los linfocitos de TLv (rasgos intermedios entre prolinfocito y tricoleucocito) y CMF (CD123, CD200, CD25 y Annexin-1 negativos y BRAF V600 no mutado, a diferencia de TL clásica). El score inmunológico de TLc que se basa en el CD11c, CD25, CD103 y CD123 es bajo de 0-1 en la TLv.
- Biopsia de Médula ósea : Habitualmente no se diferencia de TL clásica porque no suele tener fibrosis medular.
- **El diagnóstico diferencial con TLc, linfoma esplénico de la zona marginal y linfoma esplénico difuso de la pulpa**



**roja, habitualmente puede hacerse con los hallazgos clínicos, fenotípicos, histológicos e inmunohistoquímicos.**

- Estudios moleculares: no mutación BRAF V600. Conformación no mutada de IGHV4-34 en el 40-50% con valor pronóstico, mutación de MAP2KI en el 50% [14, 17].
- TAC: No es considerado esencial su realización al diagnóstico ya que sólo el 9% de las TL tienen adenopatías, pero su presencia tiene un valor pronóstico negativo.

## VALORACIÓN PRONOSTICA

No hay un modelo pronóstico aceptado.

Es una enfermedad tratable pero incurable. Supervivencia media de 9 años.

Se transforma a linfoma de célula grande en un 6% de los pacientes. Son factores de mal pronóstico la mayor edad, Hb<10g/dL y mutación de TP53 [28].

La presencia de reordenamiento de IGHV4-34 se ha observado que empeora el pronóstico, peor respuesta a tratamiento y supervivencia más corta.

## TRATAMIENTO [26-28]

Hay pocos datos sobre el tratamiento específico de la TLv. La tasa de respuestas y la duración de la respuesta es menor que en la Tlc. Los pacientes asintomáticos pueden ser manejados con observación (<10% al diagnóstico), con monitorización cada 3-6 meses.

La indicación de tratamiento incluye la esplenomegalia sintomática y el empeoramiento de citopenias con al menos uno de los siguientes: Hb<11g/dL; Plaquetas < 100.000/uL; neutrófilos < 1.000/uL [21].



## PRIMERA LÍNEA

### Análogos de las purinas

La cladribina, considerada de primera línea en TLc raramente produce remisiones completas en TLv (55% de respuestas globales, 11% de RC) [21] por lo que no se recomienda en monoterapia. Lo mismo ocurre con la pentostatina.

### Rituximab

Ha demostrado ser efectivo en varios estudios a dosis semanales de 375mg/m<sup>2</sup> durante 4 semanas [21].

### Combinaciones con rituximab

CLADRIBINA + RITUXIMAB. Se recomienda en la mayoría de las guías como **primera línea** basándose en pequeñas series publicadas [15, 16] bien combinado, o con un esquema secuencial. Cladribina: 0.15 mg/Kg días 1-5 y 8 dosis semanales de rituximab 375mg/m<sup>2</sup>.

BENDAMUSTINA + RITUXIMAB. Hay datos muy escasos, pero con buenos resultados [22].

## RECAÍDA

En pacientes en recaída o refractarios se recomienda la inclusión en ensayos clínicos.

### Alternativas en investigación

#### – Inhibidores de BTK

Ibrutinib en monoterapia ha demostrado eficacia en distintos estudios [18,19], Zanubrutinib, acalabrutinib, pirtubrutinib precisan de más estudios.

Venetoclax + ibrutinib se ha utilizado en casos aislados [20].





- **Inmunotoxinas**

Moxetumomab pasudotox: es una inmunotoxina combinada con anti CD22. Aprobado por la FDA en recidiva/ refractario tras dos líneas, actualmente se ha retirado su comercialización.

La esplenectomía puede ser considerado en casos refractarios para aliviar citopenias.

## **LINFOMA ESPLÉNICO DE LA PULPA ROJA DE CELULA B PEQUEÑA DIFUSO (LEPRO)**

Afecta la pulpa roja del bazo, la médula ósea y la sangre periférica.

Incluido en la última actualización de la clasificación de la WHO 5ª edición [23] dentro de las *leucemias/linfomas de células B esplénicos* y en la Clasificación del Consenso Internacional de neoplasias linfoides como *Leucemias/linfomas de células B esplénicos inclasificables* [2].

## **VALORACIÓN INICIAL [24,25]**

- Peticiones generales (ver capítulo I).
- Habitualmente no es necesaria la valoración del bazo para el diagnóstico.
- El diagnóstico diferencial con TL, linfoma esplénico de la zona marginal y linfoma esplénico difuso de la pulpa roja, habitualmente puede hacerse con los hallazgos clínicos, fenotípicos, histológicos e inmunohistoquímicos.
  - **Morfología:** Linfocitos de tamaño mediano y pequeño predominando los vellosos con vellosidades polares de base ancha y nucléolo poco frecuente o poco marcado.
  - **CMF:** Una relación media de intensidad de fluorescencia (MFI) CD200/CD180<0,5, favorece un diagnós-



tico de LEPRD sobre Tricoleucemia clásica y variante y LEZM; CD11c muy positivo, CD103 variable, C123 y CD25 negativos. Se ha elaborado un score para diferenciar LEZM y LEPRD con CD11c, CD22, CD76, CD38 y CD27 [24].

- **Citogenética:** 7q deleción, trisomía del 8 y trisomía 3q en 1/3 de los casos.
  - **Biología molecular:** Ausencia de mutación de BRA-FV600 a diferencia de Tricoleucemia. Raro mutaciones de NOTCH y KLF2 a diferencia de LEZM.
  - **Biopsia de MO:** Patrón intrasinusoidal predominante, mientras que LEZM y TLv tienen un patrón de crecimiento más diverso en la médula ósea y TLc muestra un patrón difuso típico con fibrosis de reticulina.
- TAC: En el TAC puede verse la habitual esplenomegalia que con frecuencia es masiva. No es preciso realizar PET.

## ESTADIAJE

Siempre se presenta en estadio IV por afectación de y sangre periférica.

## PRONÓSTICO

Tiene un curso crónico con supervivencia media comparable a la del LEZM (8-10 años) pero significativamente mejor que la TLv.

25% de pacientes tienen un curso más agresivo que puede estar relacionado con alteraciones genéticas en NOTCH1, MAP2K1, and TP53 [29].

Transformación a linfoma de célula grande, se ha descrito en raras ocasiones y es anecdótica la transformación a leucemia prolinfocítica [30].



## TRATAMIENTO [25]

Debido a la rareza de la enfermedad no hay estudios ni retrospectivos ni prospectivos comparativos.

Se han utilizado tratamientos extrapolados de otros tipos de linfomas esplénicos como el LEZM.

“Watchful waiting”, esplenectomía y monoterapia con rituximab han sido los más utilizados.

Aunque la esplenectomía ha logrado en estudios publicados SG a los 2 años de 92% y SLP de 62% no es curativa ya que queda enfermedad residual en médula ósea y sangre periférica.

Por los riesgos posoperatorios y de infección secundarios a la esplenectomía, se recomienda más **Rituximab en monoterapia** que es bien tolerado en pacientes de edad.

La quimioterapia debería ser reservada para linfomas resistentes o en progresión.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Iannitto E et al How I diagnose and treat splenic lymphomas. Blood. 2011;117(9):2585-95.
- [2] E.Campo et al; Blood. 2022 Sep 15;140(11):1229-1253 The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee.
- [3] Arcani L et al: Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. Blood. 2016 Apr 28;127(17):2072-81.
- [4] Zucca et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol (2020); 31(1): 17-29.
- [5] Montalban 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.



- [6] Montalban C, et al & Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group (SMZL-SG). (2014) Simplification of risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use, *Leukemia & Lymphoma*, 55:4, 929-931.
- [7] Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: Management of nodal, splenic and Malt NHL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:359-64.
- [8] Kalpadakis C1, Pangalis GA2. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? *Pract Res Clin Haematol*. 2018 Mar;31(1):65-72.
- [9] Kaldapakis C, Pangalis GA2ET AL. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance. *Blood* 2018; 132:666.
- [10] Bennet M, Schechter GP. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: splenectomy versus Rituximab. *Semin Hematol*. 2010;47:143-7.80.
- [11] Montalban C, et al; Best practice in lymphoma diagnosis and reporting. BCSH guidelines.
- [12] Castelli R, et al. First-line treatment with bendamustine and rituximab, in patients with intermediate-/high-risk splenic marginal zone lymphomas. *Med Oncol*. 2018;35:15.
- [13] Iannitto E, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. *Br J Haematol*. 2018;183:755-65.
- [14] Parry-Jones N. et al. Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell variant; *Br J Haematol*. 2020;191: 730-737.
- [15] Chiara D . Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia: update of a phase II trial . *Br. J. Haematol* 2016; 174(5): 760-6.
- [16] Kreitman RJ et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy leukemia. *Clin Cancer Res*. 2013; 19 (24) 6873-81.
- [17] Troussard X et al. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis , risk-stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2022;97:226-236
- [18] Bohn JP et al. Ibrutinib for relapse refractory hairy cell leukemia variant. *Leuk lymphoma*. 2017; 58:1224-1226.
- [19] Rogers KA et al. Phase 2 study of ibrutinib in classic and variant hairy cell leukemia. *Blood* 2021; 62: 2812-2814.



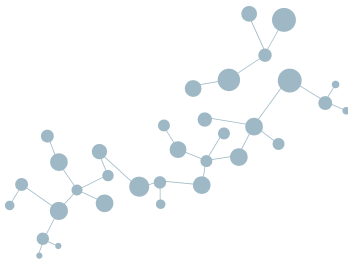
- [20] Jain P et al. Biclonal IGHV-4-34 hairy cell leukemia variant and CLL successful treatment with ibrutinib and venetoclax. *Am J Hematol.* 2018; 93: 1568-1569.
- [21] Tran J et al. Advances in the treatment of hairy cell leukemia variant. *Curr Treat. Options in Oncol.* 2022; 23: 99-116.
- [22] Visentin A et al. Bendamustine plus rituximab is an effective first line treatment in hairy cell leukemia variant: a report of three cases. *Oncotarget.* 2017;8 (66): 110727-31.
- [23] Alaggio R et al: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36,1720-1748.
- [24] Bassegio L et al: Relevance of a scoring system including CD11c expression in the identification of splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SRPL) *Hematological Oncol* 2011: 29, (1).47-51.
- [25] Yilmaz E et al: A review on splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma; *Curr.Oncol.* 2021, 28, 5148-5154.
- [26] Matutes E et al. The natural history and clinico-pathological features of the variant form of hairy cell leukemia. *Leukemia.* 2001;15(1):184- 186.
- [27] Yoshida T et al. Splenectomy followed by administration of rituximab is useful to treat a patient with hairy cell leukemia-variant. *Annals of Hematology.* 2013;92(5):711-713.
- [28] Estella Matutes (2021) Diagnostic and therapeutic challenges in hairy cell leukemia-variant: where are we in 2021?, *Expert Review of Hematology*, 14:4, 355-363.
- [29] Martinez D, et al. NOTCH1, TP53, and MAP2K1 mutations in splenic diffuse red pulp small b-cell lymphoma are associated with progressive disease. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2016;40(2):192-201.
- [30] Hoehn D et al: Splenic B-cell lymphomas with more than 55% prolymphocytes in blood: Evidence for prolymphocytoid transformation. *Human Pathology.* 2012;43(11):1828-1838.
- [31] Tran J et al. Advances in the treatment of hairy cell leukemia variant. *Curr treat Options Oncol.* 2022;23:99-116.
- [32] Noy A, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. *Blood Adv.* 2020;4(22):5773-5784.



- [33] Opat S, et al. The magnolia trial: zanubrutinib, a next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Clin Cancer Res. 2021;27(23):6323-6332.



4



## MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM



## DIAGNÓSTICO [1-6]

- Criterios diagnósticos de Macroglobulinemia de Waldenström.
  - Criterios absolutos
    - Componente monoclonal IgM en cualquier concentración.
    - Infiltración en la biopsia ósea por LNH linfoplasmocítico.
  - Criterios relativos (No son imprescindibles para el diagnóstico, pero su presencia puede ayudar en casos dudosos).
    - MYD88 mutado (en especial L265P).
    - Patrón de infiltración intertrabecular en la biopsia ósea.
    - Inmunofenotipo de población tumoral característico.
- Diagnóstico diferencial de las entidades relacionadas con la MW(a).

|                                                       | Ig M<br>Monoclonal           | Infiltración<br>medular | Síntomas<br>por IgM | Síntomas por<br>infiltración |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------------|
| <b>MW sintomática</b>                                 | +                            | +                       | + <sup>(b)</sup>    | + <sup>(b)</sup>             |
| <b>MW asintomática</b>                                | +                            | +                       | -                   | -                            |
| <b>Trastornos relacionados<br/>con IgM monoclonal</b> | +                            | - <sup>(c)</sup>        | + <sup>(d)</sup>    | -                            |
| <b>GMSI IgM</b>                                       | +                            | - <sup>(c)</sup>        | -                   | -                            |
| <b>Linfoma<br/>linfoplasmocítico<sup>e</sup></b>      | IgM > IgG > IgA /<br>ausente | (+/-)                   | (+/-)               | (+/-)                        |

(a) Definidos en el panel consenso de la 2.<sup>a</sup> reunión internacional de MW.

(b) Basta la presencia de uno de los dos tipos de síntomas.

(c) En ocasiones, con otras técnicas más sensibles como el inmunofenotipo o la biología molecular se pueden detectar pequeñas poblaciones de células linfoides B clonales en pacientes asintomáticos sin infiltración evidente por anatomía patológica o morfología. Estos casos, hasta que se lleven a cabo nuevos





estudios, deben ser diagnosticados de GMSI o de enfermedad relacionada con IgM.

- (d) Estos pacientes suelen presentar síntomas como crioglobulinemia, amiloidosis o fenómenos autoinmunes como neuropatía periférica o enfermedad por aglutininas frías.
- (e) Este concepto como entidad anatómo-clínica se reserva para aquellos pacientes que, teniendo una lesión extramedular con diagnóstico histológico de linfoma linfoplasmocítico, no cumplen los criterios de MW (carecen de componente IgM y/o infiltración medular). Al igual que la MW y otros linfomas indolentes pueden carecer de síntomas derivados de infiltración (y del componente M si lo tuvieran).

---

Otras entidades con las que hay que hacer diagnóstico diferencial son mieloma IgM, otros SLPC-B con CM IgM asociado y LNH marginal con CM IgM

---

## VALORACIÓN INICIAL

### HISTORIA Y EXAMEN FÍSICO

- Incluir la historia familiar para WM y otros trastornos linfoproliferativos de células B.
- Incluir fondo de ojo (fotografiar y guardar).

### ESTUDIOS DE LABORATORIO

- Recuento sanguíneo completo.
- Panel metabólico completo.
- Niveles séricos de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM).
- Electroforesis en suero y orina con inmunofijación.
- Cadenas ligeras libres en suero.
- Beta-2-microglobulina.

### SI ESTÁ CLÍNICAMENTE INDICADO

- Título de crioaglutininas y/o aglutininas.
- Viscosidad del suero.
- Despistaje de la enfermedad de von Willebrand.



- Cuantificación de proteínas en orina de 24 h.
- AntiMAG y otros anticuerpos IgM (anti-GM1, anti-sulfatida) así como EMG en caso de sospecha de neuropatía.

## ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA Y BIOPSIA ÓSEA

- Morfología e inmunohistoquímica.
- Citometría de flujo.
- FISH del(6q) y del(17p).
- Biología molecular: *MYD88* L265P y mutaciones de *CXCR4* y *TP53*.

## OTRAS

- TC body para pacientes que están siendo considerados para tratamiento.
- PET- TC si sospecha de transformación a linfoma de alto grado.

## PRONÓSTICO CLÍNICO [7,8]

### IPSSMW

El IPSS (*International Prognostic Scoring System*) incluye 5 variables con mal pronóstico. Cada una puntúa con 1 punto [5].

| Factores de Riesgo (FR)                  |                   | FR                                  | Mediana PFS |
|------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------|
| Hb $\leq$ 115 g/L                        | Bajo riesgo       | Ningún FR o 1 FR excluyendo la edad | 14 años     |
| Plaquetas $\leq$ 100x 10 <sup>9</sup> /L |                   |                                     |             |
| IgM >70 g/L                              | Riesgo intermedio | Edad >65 o 2 FR                     | 8 años      |
| Edad >65 años                            |                   |                                     |             |
| $\beta$ 2-microglobulina >3 mg/L         | Alto riesgo       | >2 FR                               | 4 años      |



## IPSSMW- REVISADO

El IPSS (*International Prognostic Scoring System*) incluye que 4 variables con mal pronóstico. Cada una aporta una puntuación diferente [6].

Pendiente de validación.

| Factores de Riesgo (FR)           | Puntos | Riesgo     | Puntos | SG 5 años | SG 10 años |
|-----------------------------------|--------|------------|--------|-----------|------------|
| Edad <65 años                     | 0      | Muy bajo   | 0      | 95%       | 84%        |
| Edad 66- 75 años                  | 1      | Bajo       | 1      | 86%       | 59%        |
| Edad >75 años                     | 2      | Intermedio | 2      | 78%       | 37%        |
| $\beta 2$ -microglobulina >4 mg/L | 1      | Alto       | 3      | 47%       | 19%        |
| LDH> 250 UI/L                     | 1      | Muy alto   | 4-5    | 36%       | 9%         |
| Albúmina <3.5 g/dL                | 1      |            |        |           |            |

## TRATAMIENTO

- Criterios de inicio de tratamiento
  - Los pacientes asintomáticos deben permanecer sin tratamiento y ser controlados periódicamente (semestralmente) para detectar progresión de la enfermedad.
  - Se iniciará tratamiento si hay [9,10]:
    - Fiebre recurrente, sudores nocturnos, pérdida de peso, fatiga.
    - Hiperviscosidad.
    - Linfadenopatía sintomática o voluminosa ( $\geq 5$  cm de diámetro máximo).
    - Hepatomegalia y/o esplenomegalia sintomática.
    - Organomegalia sintomática y/o infiltración de tejidos y órganos.

- Neuropatía periférica debida a MW.
- Crioglobulinemia sintomática.
- Anemia por crioaglutinina.
- Trombocitopenia y/o anemia hemolítica inmune.
- Nefropatía relacionada con MW.
- Amiloidosis relacionada con MW.
- Hemoglobina  $\leq 10$  g/dL (la causa más frecuente).
- Recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ .

– Tratamientos disponibles [11].

En función de la agresividad, edad y comorbilidades del paciente. Por lo general se prefiere la combinación a los fármacos en monoterapia.

Recambio plasmático terapéutico: En casos de hiperviscosidad, reducción rápida de IgM ( $>4$  g/dl), crioglobulinemia o enfermedad por aglutininas.

### 1. Alquilantes:

#### a. Clorambucilo:

- Continuo (0,1 mg/kg/día, ajustar según cifras).
- En pulsos: sólo (0,4 mg/kg/día, 2 días c/2 sem) o combinado: PDN (60 mg/m<sup>2</sup>/día, 4 días) + clorambucilo (0,4 mg/kg/día) (días 5º y 6º, c/2 sem).

#### b. Otros ciclofosfamida, melfalán.

### 2. AntiCD20 monoterapia:

- Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>, IV c/7 días, durante 4 semanas. Si hay respuesta, repetir otras 4 semanas. Se recomienda combinar con otros fármacos. El empleo de anti-CD20 puede provocar un aumento inicial del componente M que no debe confundirse con progresión, ya que se normaliza a los 3 o 4 meses. Es el fenómeno de flare o llamarada. Si se desarrolla intole-



rancia se puede usar ofatumumab u obinutuzumab en su lugar.

### 3. Combinaciones de antiCD20 con otros fármacos

#### a. Alquilantes:

- i. Bendamustina y Rituximab: Bendamustina, 90 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 2, Rituximab, 375 mg/m<sup>2</sup> día 1 o día 2). Ciclos de 28 días.
- ii. Ciclofosfamida- Rituximab y Dexametasona (DCR): Ciclofosfamida 100 mg/ms dos veces al día, días 1 a 5 (dosis total 1.000 mg/m<sup>2</sup>), Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 y dexametasona 20 mg vo o iv día 1. Ciclos de 21 días.

#### b. Inhibidores de proteasoma

- i. Bortezomib: 1,3 mg/m<sup>2</sup> D1, 4, 8 y 11 x1 ciclo (21 días) seguido de Bortezomib 1,6 mg/m<sup>2</sup> D1, 8, 15 y 22, x4 ciclos (28 días). A los ciclos 2º y 5º añaden dexametasona, 40 mg, y rituximab, 375 mg/m<sup>2</sup>, cada semana (4 dosis en cada uno de esos dos ciclos).
- ii. Otros : Carfilzomib (IV) e ixazomib (VO) por uso compasivo en ambos casos combinados con corticoide y antiCD20.

### 4. Inhibidores de BTK (Para pacientes en con enfermedad R/R o no candidatos a inmunquimioterapia)

- Ibrutinib: 420 mg/día, vía oral, continuo hasta progresión o toxicidad. Buenas respuestas en MYD88 mutados. En pacientes MYD88 no mutados o CXCR4 mutados valorar añadir Rituximab u iBTK de segunda generación (Zanubrutinib).
- Zanubrutinib: 160 mg/12 horas, continuo hasta progresión o toxicidad.
- Acalabrutinib: pendiente de aprobación, 100 mg/12 horas, continuo hasta progresión o toxicidad.
- Pirtobrutinib: en fase de aprobación.

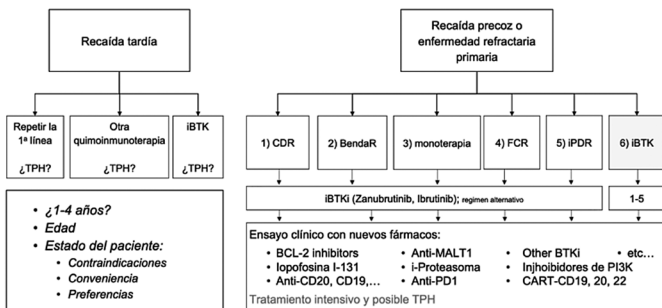


## TRATAMIENTO DE 2ª LÍNEA [11]

Valorar riesgo beneficio de inicio de tratamiento, edad y comorbilidades para elegir la estrategia mas efectiva y menos tóxica.

Si se empleó inmunoterapia y la respuesta fue prolongada puede administrarse otra inmunoterapia o cambiar el mecanismo de acción, preferiblemente a iBTK. En caso de respuestas de corta duración se opta por cambiar de mecanismo de acción.

El TPH quedaría reservado para pacientes jóvenes con enfermedad agresiva o transformada.



**iBTK:** Inhibidores de la tirosina quinasa de Brutón; **TPH:** Trasplante de progenitores hematopoyéticos; **CDR:** Ciclofosfamida, Dexametasona y Rituximab; **BendaR:** Bendamustina y rituximab; **FCR:** Fludarabina, Ciclofosfamide y Rituximab; **iPDR:** inhibidor de Proteasoma, Dexametasona y Rituximab.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] E Campo, ES Jaffe, JR Cook et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*, 2022 Jun 2; DOI: 10.1182/blood.2022015851.
- [2] R Alaggio, C Amador, I Anagnostopoulos et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* (2022) 36:1720-1748; DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [3] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110-115.
- [4] Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;175(1):77-86.
- [5] Dogliotti I, Jiménez C, Varettoni M, et al. Diagnostics in Waldenström's macroglobulinemia: a consensus statement of the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia*. 2022:Online ahead of print. PMID: 36435884.
- [6] Garcia-Sanz R, Varettoni M, Jiménez C, et al. Report of Consensus Panel 3 from the 11th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia: Recommendations for Molecular Diagnosis in Waldenström's Macroglobulinemia. *Seminars in Hematology*. 2023.
- [7] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-4170.
- [8] Kastiris E, Morel P, Duhamel A, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2654-2661.
- [9] Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):116-120.
- [10] Buske C, Castillo JJ, Abeykoon JP, et al. Report of Consensus Panel 1 from the 11th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia on



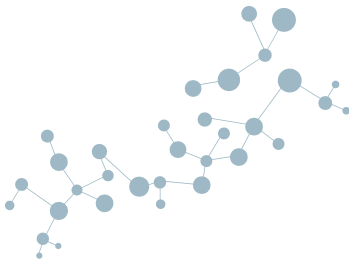
Management of Symptomatic, Treatment-Naïve Patients. Seminars in Hematology. 2023.

- [11] D'Sa S, Matous JV, Advani R, et al. Report of Consensus Panel 2 from the 11th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia on the Management of Relapsed or Refractory WM Patients. Seminars in Hematology. 2023.





# 5



## LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL EXTRANODALES (MALT) Y NODALES



## **LNH EXTRANODAL ASOCIADO A MUCOSAS (MALT) [8, 16]**

### **VALORACIÓN INICIAL [3, 9, 11]**

- Gástricos:
  1. Si es posible realizar 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.
  2. Determinar t(11; 18) (q21; q21), por PCR/FISH en muestra histológica, si es posible al diagnóstico y/o en caso de resistencia a antibióticos.
- Gastrointestinales: *Campilobacter jejuni* en la biopsia del tumor (PCR, inmunohistoquímica o FISH) proteinograma / detección de cadenas pesadas.
- Anejos oculares: Determinación de *Chlamydia psittaci* sobre la muestra histológica si es posible o en células mononucleares de sangre periférica (PCR) + examen oftálmico + Resonancia magnética nuclear cerebral/oftálmica.
- pulmón/Tiroides: Pruebas de función pulmonar/broncoscopia y función tiroidea/imagen específica como ecografía respectivamente.
- Fibrogastroscoopia sobre todo en caso de afectación pulmonar y salivar.
- Examen ORL y Estudio de autoinmunidad si procede, sobre todo en caso de afectación salivar y tiroidea (anti SSA, SSB, anti TPO...).
- Como prueba de estadiaje inicial se deber realizar TAC y dejar PET/TAC solo si sospecha de transformación a linfoma de alto grado o en caso de programar tratamiento localizado.
- Biopsia/Aspirado de médula ósea se recomienda sobre todo en caso de MALT no gástricos, citopenias, programación de tratamiento local.



## ESTADIFICACIÓN y PRONÓSTICO [13, 15]

- Clasificación de Lugano y/o Ann- Arbor modificado. En el caso de los LNH MALT gastrointestinales se puede utilizar las siguientes clasificaciones.

Clasificación de Lugano para MALT gastrointestinales, Lugano modificada (\*) y TNM, correspondencias:

**Estadio I (\*I<sub>E</sub>):** El tumor confinado al tracto gastrointestinal. Puede ser lesión única o múltiple no contigua:

- Estadio I<sub>1</sub> (\*I<sub>E</sub>): limitado a mucosa-submucosa (T1 N0 M0).
- Estadio I<sub>2</sub> (\*I<sub>E</sub>): hasta muscularis (T2 N0 M0) y serosa (T3 N0 M0).

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

- Estadio II<sub>1</sub> (\*II<sub>E</sub>): afectación de ganglios locales (paragástricos en el linfoma gástrico y paraintestinales en linfoma intestinal) (T1-3 N1 M0).
- Estadio II<sub>2</sub> (\*II<sub>E</sub>): afectación de ganglios distales (paraaórticos, paracava, pélvicos o inguinales; ganglios mesentéricos en el caso de linfoma intestinal) (T1-3 N2 M0).
- Estadio II<sub>E</sub> (\*II<sub>E</sub>): El tumor penetra en la serosa e implica órganos adyacentes o tejidos (T4 N0 M0).

**Estadio IV:** Hay enfermedad extranodal diseminada o concomitante nodal supradiafragmática (T1-4 N0-3 M0-1).

- **MALT- IPI (Gástricos y no gástricos)** como escala pronóstica, incluye 3 factores: edad  $\geq 70$  años, Ann Arbor estadio avanzado y LDH elevada. Discrimina 3 grupos de pacientes con riesgo bajo (Ningún factor de riesgo), intermedio (1 factor) y alto ( $\geq 2$  factores). La supervivencia libre de acontecimientos a los



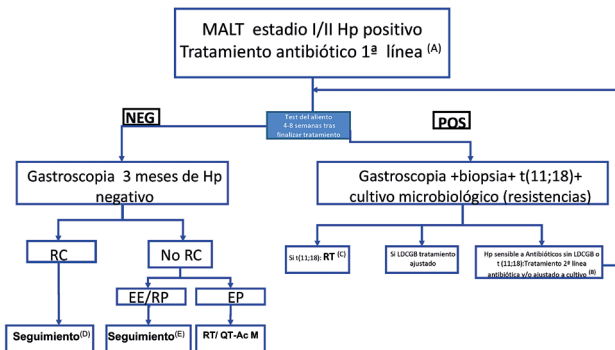
5 años en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto es del 70%, 56% y 29%, respectivamente [15].

- **EL MALT IPI revisado y validado** incluye 4 factores: Edad >60 (1 punto), LDH elevada (1 punto), estadio III-IV (1 punto) y múltiples lugares de mucosa afectados (2 puntos). Riesgo bajo (0 puntos), bajo-intermedio (1 punto), medio-alto (2 puntos) y alto (3 o más puntos). La supervivencia libre de progresión según grupos es de no alcanzada, 12.8, 5.8 y 1.8 años respectivamente. Comparado con MALT IPI clasifica mejor al grupo de alto riesgo [20].
- **El MZL-IPI es un índice pronóstico validado** recientemente para pacientes con linfoma marginal nodal que requieren tratamiento sistémico: este índice incluye LDH ( $< o \geq$  del límite normal), Hb ( $< o \geq 12$  g/dL), plaquetas ( $< 100 \times 10^9/L$ ), linfocitos absolutos ( $< o \geq 1 \times 10^9/L$ ), y subtipo histológico (extranodal y esplénico vs Nodal y diseminado). La supervivencia libre de acontecimientos a los 5 años en los grupos de riesgo bajo (0 puntos), intermedio (1-2 puntos) y alto (3 o más puntos) fue respectivamente 85%, 66% y 33% [21].



# TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE MALT GÁSTRICOS [9,11,12,18,19]

## ESTADIOS INICIALES (I/II<sub>1</sub>) (ver gráfico)



(A) [Clarithromicina 500 mg /12 horas + Amoxicilina 1 gr/12 horas + Metronidazol 500 /12 horas + Inhibidor de la bomba de protones (IBP) 20 mg /12 horas) durante 14 días o [ IBP/12 h + Pylera (Bismuto bismuto, tetraciclina y metronidazol) / 6 horas) durante 10 días mínimo. En pacientes alérgicos a penicilina utilizar la opción con Bismuto (7).

(B) Dependiendo de la primera línea utilizada intercambiar fármacos (7).

(C) Radioterapia (24-30 Gy): a) en casos de t(11;18), b) en pacientes refractarios a 2 líneas de tratamiento antibiótico c) Si Hp negativo de inicio en estadios iniciales (inusual). Si está contraindicada la RT algunas guías aconsejan utilizar Ac monoclonales con buenos resultados (Rituximab).

(D) Realizar Fibrogastroscoopia cada 3-4 meses x 1 año y después cada 6 meses x 2 años. Seguimiento clínico cada 6 meses -1 año durante 5 años y gastroscoopia cada 1-2 años (9,13,19).

(E) La Respuesta histológica puede retrasarse hasta los 12-24 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). Gastroskopias cada 3-6 meses. La RT se impone como tratamiento por excelentes resultados.

RC: Remisión Completa; RP: Remisión Parcial; EE: Enfermedad Estable; EP: Progresión. Gradación de Respuesta Histológica (4).

## ESTADIO AVANZADO (II<sub>2</sub>, II<sub>E</sub>, IV)

- Se aconseja administrar tratamiento erradicador de Hp, incluidos los casos en que este sea negativo.
- 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 con Inmunoquimioterapia similar al utilizado en L.marginales nodales o foliculares, con mejores resultados (rituximab+bendamustina, + clorambucil...) que rituximab único [14].
- No se aconseja el tratamiento de mantenimiento con rituximab.
- La cirugía sólo está indicada en casos de las infrecuentes complicaciones (perforaciones, sangrados...).
- Seguimiento no consensuado, semejante a Linfomas foliculares.

---

\* En cualquier caso si el linfoma está asociado a infección por VHC, es necesario administrar tratamiento con antivirales de última generación.

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE MALT NO GASTRICOS [6, 9, 13, 14]

**ESTADIOS INICIALES/LOCALIZADOS** (único lugar extralinfático afecto o un ganglio o tejido afectado contiguo al órgano extralinfático):

- La antibioterapia es una opción con resultados diversos. En el caso de los intestinales (C. jejuni/ H pylori : Ampicilina 500 mg-1 gr /6 horas o metronidazol -500 mg/12 horas- o según cultivos. Tiempo de administración prolongado). En el caso de anexos oculares la doxicilina para Chlamydia



puede lograr resultados globales aceptables, sobre todo en ancianos y si se consigue erradicar Chlamydia.

- La RT locorregional es una muy buena opción (Considerar 24 Gy o menos según el tipo - anexos oculares 4 Gy parecen eficaces y menos tóxicas). Valorar previamente los posibles efectos adversos como las cataratas o xerostomía (anexos oculares/parótida).
- Rituximab en monoterapia puede ser una alternativa a la RT.
- La cirugía se reserva en casos de lesión muy localizada y que se pueda realizar escisión completa.
- No hay consenso en como hacer el seguimiento.

## ESTADIOS AVANZADOS

- Mismos principios de tratamiento que los LNH foliculares indolentes.
- El tratamiento si se requiere sería como en el caso de los MALT gástricos: R+ bendamustina o R+ clorambucil.
- Rituximab en monoterapia puede ser una alternativa si hay contraindicación de quimioterapia sistémica.
- La utilización de antraciclinas está más en relación con la mejora de la respuesta que con el aumento de la supervivencia dado que son indolentes.
- No hay datos que respalden el tratamiento de mantenimiento con rituximab.
- No hay consenso en el seguimiento, pero sería similar a los LNH indolentes.
- El soporte nutricional en el caso de los intestinales es básico.

---

\* Al igual que en los MALT gástricos, si el linfoma está asociado a infección por VHC, es necesario administrar tratamiento con antivirales de última generación.

## **LNH MARGINAL EXTRANODAL CUTANEO PRIMARIO\***

[5, 10, 17, 18]

\* Entidad provisional en Campo E. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851> [2].

### **VALORACIÓN INICIAL**

- Biopsia representativa que englobe toda la piel y exclusión de enfermedad no cutánea.
- Escisión cutánea mejor que punch, si punch se precisaría al menos un diámetro de 4 mm.
- Serología para *Borrelia* b y/o DNA de *borrelia* en piel afecta en zonas endémicas como Europa.
- Biopsia de médula ósea en caso de sospecha de afectación sistémica.

### **ESTADIFICACIÓN**

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

### **TRATAMIENTO**

- ENFERMEDAD LOCALIZADA T1-2 (una sola lesión o lesiones en un sólo campo de radioterapia).
  - RT con una dosis de 24-30 Gy incluyendo margen sano.
  - Si escisión quirúrgica completa con bordes libres es posible “esperar y ver”.
  - Publicados casos con buena respuesta tratamiento intralesional con corticoides, con Rituximab (primera dosis iv), mostazas nitrogenadas y bexaroteno (más datos en población infantil).





- Tratamiento antibiótico con cefalosporinas si positividad para borrelia.
- ENFERMEDAD MULTIFOCAL T3
  - Observación.
  - Tratamiento intralesional con corticoides.
  - Baja dosis de Radioterapia (4 Gy) en caso de intención paliativa.
  - Tratamiento con Rituximab (primera dosis iv y subsecuentes con Rituximab-hialurodinasa subcutáneo).
  - Tratamiento antibiótico con cefalosporinas si positividad para Borrelia.
- Siempre que se objective enfermedad no cutánea se tratará como un linfoma folicular de bajo grado o de la zona marginal.
- La tasa de supervivencia libre de progresión a los 10 años es del 90%.

## **LNH MARGINAL NODAL (INCLUIDO PEDIÁTRICO)**

[1, 9, 13, 16, 19]

### **VALORACIÓN INICIAL**

- Recomendación fuerte de realización de Aspirado/biopsia de médula ósea
- Aconsejado realizar mutación en MYD88 para asegurar diagnóstico inicial si hay dudas.
- Estudio de autoinmunidad y si es posible test del aliento u otro similar para detección de Hp.
- TAC como prueba de imagen debido a la escasa o nula afinidad por la 18FDG.



- Es obligatorio descartar afectación extranodal clínicamente, se realizarán pruebas adecuadas según la sospecha (estómago, tiroides, parótida, piel, pulmón, mama, bazo etc...)  $\frac{1}{3}$  de casos son la expresión nodal de los extranodales.

## ESTADIFICACIÓN y PRONÓSTICO

Estadificación según clasificación de Ann Arbor modificada/ Lugano. Índices pronósticos, se puede utilizar el FLIPI y más actual el MZL-IPI [21].

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

- En estadios iniciales (I y II con ganglios continuos) la RT locorregional obtiene buenos resultados. En caso de contraindicación, rituximab en monoterapia puede ser buena alternativa.
- En estadios iniciales pero con ganglios no locorregionales la opción es rituximab en monoterapia.
- En estadios avanzados, mismos principios de tratamiento que los LNH indolentes.
  - En caso de precisar tratamiento los regímenes preferidos son R+ bendamustina o R+ CHOP/CVP, dependiendo la elección de múltiples factores. Rituximab en monoterapia puede ser una alternativa si hay contraindicación de quimioterapia sistémica. En algunas guías se contempla la posibilidad de onsolidation con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> una dosis / 8-12 semanas durante 2 años pero sin evidencias firmes.



- Una opción en recaídos/refractarios tras tratamiento con rituximab es zanubrutinib, aprobado y financiado para esta indicación en Linfomas de la zona marginal tanto nodales como extranodales, en base al ensayo clínico Magnolia [22].

---

\* Al igual que en los MALT, si el linfoma está asociado a infección por VHC, es necesario administrar tratamiento con antivirales de última generación.

Seguimiento no hay consenso sobre ello. Sugerencia según diferentes guías: clínico/analítico cada 3-6 mo durante 5 años y posterior cada año o según clínica. Las pruebas de imagen de cada 6 meses durante 2 años y después anual si procede.

## LINFOMA MARGINAL NODAL PEDIATRICO [1, 16]

- Adolescentes varones sin patologías. Generalmente en cabeza y cuello.
- La mayoría de los pacientes tienen estadio localizado y el pronóstico con actitud "observar y esperar" es muy bueno tras la resección quirúrgica. Si no es completa la resección, se debe intentar si esta no es mutilante y si origina pocos riesgos. también conviene esperar antes de iniciar cualquier otro tratamiento.
- El tratamiento sistémico debe ser reservado para pacientes con enfermedad avanzada o en recaída (muy raros).
- También hay algunos reportes en la literatura con RT local sin recaídas posteriores.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Attarbaschi A, Ablá O, Arias Padilla L, Beishuizen A, Burke GA, Brugières L, Mellgren K. Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: A consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 67(8), e28416. DOI: 10.1002/pbc.28416
- [2] Campo E. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>.
- [3] Cheah C, Zucca E, Rossi D, Habermann TM. Marginal zone lymphoma: present status and Ferrata Storti Foundation future perspectives. *Haematologica* 2022 Volume 107(1):35-43.
- [4] Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, Motta T, Pedrinis E, Pileri SA, Bertoni F, Conconi A, Zucca E, Ponzoni M, Ferreri AJ. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. *Br J Haematol*. 2013 Jan;160(1):47-52. doi: 10.1111/bjh.12078.
- [5] Gerami P, Wickless SC, Querfeld C, et al. Cutaneous involvement with marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:142.
- [6] 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.
- [7] Gisbert JP. V Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.07.011.
- [8] Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinct type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52:1410-1416.
- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas. Version 5.2022 - July 12, 2022 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines>
- [10] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Primary Cutaneous Lymphoma. Version 2.2022 - June 8, 2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines>
- [11] Rossi D. Marginal-Zone Lymphomas. *N Engl J Med* 2022;386:568-81. DOI: 10.1056/NEJMra2102568.

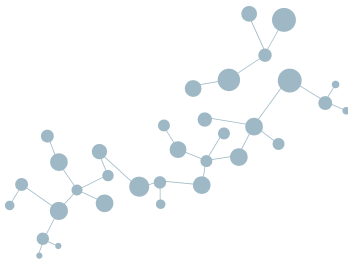


- [12] Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Me-graud F, Montalban C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A; EGILS group EGI-LS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Gut. 2011 Jun; 60(6):747-58. Epub 2011 Feb 11.
- [13] Salar A. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas de la zona marginal. [https://www.geltamo.com/images/PDF/GUIA\\_GELTAMO\\_LZM.pdf](https://www.geltamo.com/images/PDF/GUIA_GELTAMO_LZM.pdf)
- [14] Salar A. et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Blood. 2017;130(15):1772-4.
- [15] Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood 2017; 130: 1409-17.
- [16] 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.
- [17] Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L & Ladetto M, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Primary Cutaneous Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv30–iv40.
- [18] Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. Blood. 2016;127(17):2082-2092.
- [19] Zucca E. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <https://doi.org/10.1016/j.an-nonc.2019.10.010>.
- [20] Alderuccio A et al. Revised MALT-IPI: A new predictive model that identifies high-risk patients with extranodal marginal zone lymphoma. <https://doi.org/10.1002/ajh.26715> AJH 2022
- [21] Luminari S, et al. Marginal zone lymphoma international prognostic index (MZL-IPI): a prognostic score for the entire spectrum of marginal zone lymphomas. A fit and spore-mer study. Hematol Oncol. 2023;41:102-103.
- [22] Opat S, Tedeschi A, Linton K, McKay P, Hu B, Chan H, Jin J, Sobieraj-Teague M, Zinzani PL, Coleman M, Thieblemont C, Browett P, Ke X, Sun M, Marcus R, Portell CA, Ardeshtna K, Bijou F, Walker P, Hawkes EA, Mapp S, Ho SJ, Talaulikar D, Zhou KS, Co M, Li X, Zhou W, Cappellini M, Tankersley C, Huang J, Trotman J. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. Clin Cancer Res. 2021 Dec 1;27(23):6323-6332. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1704. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34526366; PMCID: PMC9401507.





**6**



# LINFOMA FOLICULAR



## VALORACIÓN INICIAL

En el Linfoma Folicular (LF), además de la valoración establecida para el resto de los linfomas, en pacientes candidatos a tratamiento y especialmente en estadios localizados candidatos a tratamiento radioterápico, se recomienda la realización de PET/TAC en el estudio de extensión [1].

## 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[2-4]:

- Edad  $\geq$  60 años.
- Estadio Ann-Arbor III ó IV.
- Hemoglobina  $<$  12 g/dl.
- LDH  $>$  valor límite superior de la normalidad (LSN).
- Afectación de  $>4$  áreas ganglionares

### Número de áreas 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, 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 [3,4]:





- $\beta 2$  -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          |
| Intermedio      | 1 o 2      |
| Alto            | 3, 4 o 5   |

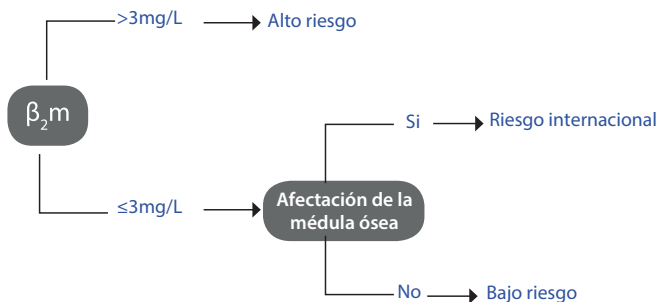
## M7-FLIPI

El grupo cooperativo alemán German Lymphoma Study Group (GLSG), teniendo en cuenta el estado general del paciente, el FLIPI (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 [3,4] (disponible en <http://www.glsf.de/m7-flipi/>). Es necesario determinar su aplicabilidad real en la práctica clínica diaria.

## PRIMA-PI

En el año 2018, tomando datos del Ensayo Clínico PRIMA, con una cohorte de pacientes ya tratados con inmunquimioterapia con o sin mantenimiento posterior con Rituximab, se ha publicado un índice pronóstico simplificado denominado PRIMA-Prognostic Index, definiendo 3 categorías de riesgo pronóstico [5]: Alto Riesgo ( $\beta 2$  -microglobulina > 3 mg/l), Bajo Riesgo ( $\beta 2$  -microglobulina

$\leq 3$  mg/l sin afectación de la Médula Ósea) y Riesgo Intermedio ( $\beta_2$ -microglobulina  $\leq 3$  mg/l y afectación de la Médula Ósea), con una supervivencia libre de progresión (SLP) 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 de 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.



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

## FLEX

Recientemente, en el año 2020, tomando los datos del Ensayo fase 3 GALLIUM, con una cohorte de pacientes tratados con esquemas que incluían Obinutuzumab y/o Rituximab, se ha publicado un nuevo índice pronóstico denominado Índice de evaluación del linfoma folicular (FLEX)6,7, que incluye nueve variables clínicas (sexo masculino, suma del producto de los diámetros de las 6 lesiones (SPD)  $>9320$  mm<sup>2</sup> por TAC, grado histológico 3A,  $>2$  sitios extraganglionares, ECOG  $>1$ , hemoglobina  $<12$  g/dl,  $\beta_2$  microglobulina  $> \text{LSN}$ , recuento absoluto de células Natural Killer (NK) en sangre



periférica  $<100/\mu\text{L}$  y LDH  $>$  LSN) asignándose 1 punto a cada una de éstas, y definiendo 2 categorías de riesgo pronóstico:

| GRUPO DE RIESGO | PUNTUACIÓN |
|-----------------|------------|
| Bajo            | 0-2        |
| Alto            | 3-9        |

FLEX es la primera puntuación clínica en LF en la que se han estudiado pacientes tratados con Bendamustina y Obinutuzumab o Rituximab; por lo tanto, es aplicable a los pacientes tratados con los estándares actuales de tratamiento.

Además de predecir el resultado de SLP y SG, FLEX demostró mayor previsibilidad para determinar la POD24 (definida como progresión de la enfermedad dentro de los 24 meses del inicio del tratamiento inmunquimioterápico de primera línea) en comparación con FLIPI y FLIPI-2, y mayor especificidad para POD24 que FLIPI, FLIPI-2 y PRIMA-PI.

## 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 [8-12]:

- Ganglio o masa tumoral extraganglionar de diámetro  $\geq 7$  cm.
- Afectación de, al menos, 3 regiones ganglionares, cada una con un diámetro  $\geq 3$  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 [11,12]:

- 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”. En nuestro medio son menos utilizados que los criterios GELF.

## 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 abarcables en un solo campo de Radioterapia):**

- La Radioterapia loco-regional (en campo afecto o extendido), a la dosis total de 24 Gys, continúa siendo el tratamiento estándar [13].
- 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 + Rituximab o R-Quimioterapia) aunque parece que mejora la SLP, 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 [14].
- De todos modos, en esta situación clínica, es necesario tener en consideración la opinión/preferencia del paciente. El Rituximab en monoterapia es una alternativa aceptable a “esperar y ver”, ya que prolonga el tiempo hasta la necesidad de quimioterapia, aunque no mejora la SG [66].



## 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-CHOP21) 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 [15-18].
- 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 [19,21].
- Obinutuzumab + Bendamustina o CHOP: esta combinación está aprobada por la EMA para LF no tratado previamente. Mejora la SLP respecto al tratamiento con Rituximab, a costa de una mayor toxicidad, y sin y sin beneficio en la SG [22,23]; además, se añade la circunstancia de que no tiene financiación en España.
- 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, con un perfil de toxicidades diferentes. Esta opción “chemo-free” puede ser una alternativa para algunos pacientes [24], aunque no está aprobada en 1ª línea por las agencias reguladoras.
- En pacientes con cardiopatía en los que no sean adecuados o estén contraindicados los fármacos antraciclínicos, la opción terapéutica de elección es RB o R-CVP.



- En pacientes con criterios de fragilidad no candidatos a quimioterapia pueden valorarse rituximab en monoterapia [25] o el esquema R2.

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

Se puede valorar, de forma individualizada, 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/TAC.

## **TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN EN PRIMERA LÍNEA**

El tratamiento inmunoterápico de mantenimiento con Rituximab a la dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> 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 inmunoquimioterapia de inducción en primera línea, ha demostrado prolongar significativamente la SLP respecto a la observación, por lo que está indicado en la actualidad [26,27].

## **TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA**

En caso de Recaída o refractariedad, 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 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/TAC.



En estos casos, el PET/TAC puede resultar altamente útil para dirigir al clínico a la región afectada que tiene que rebiopsiar, pero en ningún caso, el PET/TAC 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 remisión 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 National LymphoCare Study, en el que evaluaban el impacto pronóstico del POD24 (recaída o progresión en los primeros 24 meses del inicio del tratamiento de 1ª línea) como un factor pronóstico independiente adverso. En un análisis agrupado de 5453 pacientes incluidos en 13 ensayos clínicos, el sexo masculino, un deterioro del estado general, el FLIPI de alto riesgo y la elevación de la  $\beta$ 2-microglobulina asociaron a un riesgo aumentado de POD24. En este estudio, se confirmó POD24 como indicador robusto de supervivencia acortada [67].

### **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 recomendados en esta situación son:

- Rituximab + Bendamustina (RB) [28].
- Obinutuzumab + Bendamustina (en pacientes refractarios a Rituximab) [29]. Opción con mayor eficacia que Bendamustina en monoterapia, aprobada por la EMA pero no financiada en España.
- R-CHOP21 (especialmente si se ha utilizado el esquema RB en 1ª línea).





- R-ESHAP o similar, 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 válida para estos pacientes con un perfil de toxicidad manejable [30,31].
- En pacientes frágiles, se puede considerar Rituximab en monoterapia, aunque el ensayo AUGMENT demostró mejor SG con R2 vs R.
- 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, salvo el esquema R2, que siempre incluye Rituximab.

## TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN EN SEGUNDA LÍNEA

- El TASPE tiene un papel en el tratamiento del LF en pacientes seleccionados (definidos anteriormente como alto riesgo) en 2ª o ulteriores remisiones.
- La incorporación de nuevas opciones terapéuticas como los anticuerpos biespecíficos o la terapia CART está haciendo que el TASPE se realice cada vez menos, posiblemente por su mayor toxicidad respecto a las otras opciones.
- Se debe de valorar individualmente el tratamiento de mantenimiento con Rituximab a la dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. ó 1.400 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 [32,33].

- 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 1.000 mg. i.v. cada 2 meses, durante 2 años.

### TERCERA Y ULTERIORES LINEAS DE TRATAMIENTO

Disponemos de varias opciones terapéuticas en 3º línea y posteriores, aunque con situaciones administrativas muy diversas:

- El Mosunetuzumab,, anticuerpo biespecífico anti-CD20/CD3, está indicado para pacientes con Linfoma Folicular en Recaída o Refractoriedad que han recibido, al menos, 2 terapias sistémicas previas y ha demostrado una elevada eficacia [34,68].
- La terapia CART ha mostrado también muy elevada eficacia [69,70] (ensayos ELARA y ZUMA-5), que ha dado lugar a la aprobación por la EMA de Tisagenlecleucel (tisa-cel) en pacientes pretratados con  $\geq 2$  líneas, y **Axicabtagene ciloleucel** (axi-cel), que ya tiene incluido en ficha técnica para pacientes **pretratados con  $\geq 3$  líneas**. Recientemente axi-cel ha obtenido financiación en España para pacientes en cuarta línea o posterior si han sido POD24 tras la primera línea.
- Los Inhibidores de la cinasa PI3K $\delta$ , entre los cuales sólo Idefalisib está financiado en España. Son preferibles cuando se han agotado otras opciones terapéuticas, ya que el balance entre eficacia y toxicidad es inferior respecto a otras opciones [35].



- El Tazemetostat es un inhibidor oral de EZH2 aprobado por la FDA pero no por la EMA, que ha mostrado eficacia, sobre todo, en pacientes con mutaciones en EZH2 [23], pero no está disponible en España.
- Otras opciones podrían ser TPH Alogénico en casos muy seleccionados, o la Radioinmunoterapia (Ibritumomab Tiu-xetan) [36], actualmente en desuso.
- Otros fármacos en estudio, en el momento actual, son el Venetoclax, el Nivolumab, Polatuzumab-vedotin, Epcoritamab o Glofitamab con resultados inicialmente prometedores [23].
- La combinación zanubrutinib-obinutuzumab, ha demostrado eficacia para el tratamiento del Linfoma Folicular en Recaída o Refractario tras dos líneas de tratamiento previo gracias a los resultados del estudio ROSEWOOD, un ensayo clínico fase 2, abierto, multicéntrico, internacional y aleatorizado. En general dicho estudio incluyó una población representativa de la enfermedad. Los resultados en eficacia fueron una TRG del 69,0% y una tasa de RC del 39,3%. Presenta además una mediana de SLP de 28,0 meses, lo que está en línea con las otras opciones terapéuticas disponibles. La combinación ZO presenta un perfil de toxicidad manejable. De todos modos, aunque cuenta con aprobación en la EMA, está pendiente de valoración precio/reembolso por nuestras autoridades sanitarias [71, 72].

## 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. Posteriormente



te, 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 Linfoma Folicular “*in situ*”, una vez establecida la ausencia de afectación por Linfoma Folicular en otras localizaciones en el correspondiente estudio de extensión, la actitud de “esperar y ver” (WW) es la recomendada, dado su carácter indolente y excepcional progresión sistémica [39,40].

## NUEVAS ENTIDADES

Los tipos de Linfomas Foliculares previamente descritos en la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para las neoplasias linfoides (OMS) del 2016 eran: Linfoma Folicular, Linfoma Folicular tipo pediátrico y el Linfoma Folicular Primario Cutáneo. Recientemente, El *International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms* (2022) ha definido nuevas entidades dentro del espectro del Linfoma Folicular [40]:

- Linfoma Centrofolicular (BCL2-R negativo, CD23 positivo): Reconocido como una forma específica de Linfoma Folicular, con frecuencia, con patrón difuso, localización pélvica/inguinal y mutaciones comunes de STAT6.
- Linfoma de Células B Grandes con reordenamiento IRF4 (IRF4-R): Actualizado ahora a una entidad definida en niños y jóvenes adultos y, por lo general, tiene un patrón de crecimiento parcialmente folicular. Sin embargo, la misma enfermedad no se ve comúnmente en adultos. Se debe



realizar FISH para IRF4-R para el diagnóstico. La detección de mutaciones de IRF4 apoya también el diagnóstico. Se debe sospechar esta entidad y realizar reordenamiento en pacientes con IF grado 3B que presenten expresión de IRF4/MUM1 y en pacientes con linfoma B de célula grande que presenten expresión de BCL6 y MUM1. IRF4-R puede ocurrir en otros Linfomas de células B agresivos asociados con reordenamiento de BCL-2 o C-MYC, principalmente en adultos, y en este contexto, no es específico para esta entidad.

- Linfoma Folicular Testicular: Reconocido como una nueva entidad distinta del Linfoma Folicular en niños/adultos jóvenes. Comparte características patológicas y clínicas con el Linfoma Folicular de tipo pediátrico, porque la mayoría de los pacientes pueden ser tratados de forma conservadora con resección quirúrgica completa, complementándose, en algunas ocasiones, con la adicción de 2 ciclos de quimioterapia sistémica según el esquema R-CHOP.

## ESQUEMAS TERAPEÚTICOS

- R-CHOP: Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. (o 1.400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo) día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Adriamicina: 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> v.o. días 1-5.
- R-CVP: Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1 (o 1.400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo), Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Vincristina: 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> v.o. días 1-5.
- RB: Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1 (o 1.400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo), Bendamustina: 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-2.



- Rituximab en monoterapia: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. (o 1.400 mg. v.s.c. a partir de la 2ª dosis) días 1, 8, 15 y 22.
- R2: Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> i.v. días 1-2.
- Obinutuzumab + Bendamustina: Obinutuzumab 1.000 mg. i.v. días 1, 8 y 15 (el 1º ciclo) y 1000 mg. i.v. día 1 (resto de ciclos), Bendamustina: 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-2.
- R-ESHAP: Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1 (o 1.400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo), Etopósido: 40 mg/m<sup>2</sup> /día i.v. días 1-4, 6-Metilprednisolona: 250 mg/día i.v. días 1-4, Cis-Platino: 25 mg/m<sup>2</sup> / día i.v. en perfusión continua días 1-4 y ARA-C: 2.000 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 5.
- Mosunetuzumab: ciclo 1 a las dosis de 1mg el día +1, 2 mg el día +8 y 60 mg el día +15; en el ciclo 2 a la dosis de 60 mg el día +1 y, a partir del ciclo 3 y posteriores (8 ciclos totales en caso de RC y 17 totales en caso de RP/EE) a la dosis de 30 mg; como peculiaridad, esté fármaco tiene que, si hay retrasos de dosis, los reinicios se tienen que hacer de forma escalada [34,68].
- Idelalisib: 150 mg vía oral/12 horas.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Alonso S. et al: Guía de Geltamo. PET-TC en Linfomas. 1º edición 2020.
- [2] Federico M. et al: Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by IFLPFP. J.C.O. 2009; 27: 4555-62
- [3] Bachy E. et al: A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. Blood 2018; 132 (1): 49-58.



- [4] Boughan K.M et al: Follicular Lymphoma: Diagnostic and Prognostic considerations in initial treatments approach. Current Oncology Reports 2019; 21. Doi: 10.1007/s11912-019- 0808-0.
- [5] Salles GA. et al: 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.
- [6] Mir F. et al: Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. American Journal of Hematology 2020, 95 (12): 1503-10. doi:10.1002/ajh.25973.
- [7] Tobin J and Maher K.G.: Risk-adapted therapy in follicular lymphoma: Is it time to FLEX?. American Journal of Hematology 2020, 95 (12): 1454-56. doi:10.1002/ajh.26016.
- [8] Ardeshtna K.M. et al: 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.
- [9] Caballero D. et al: Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Linfoma Folicular en Primera Línea y tras la Recaída. 2ª edición. 2011 (Catálogo Nacional de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud Español; www.guiasalud.es).
- [10] Dreyling M: 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.
- [11] Dreyling M. et al: 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.
- [12] Dreyling M. et al: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Lymphomas 2022 (Ann. Oncol. 2022; Vol: 32.
- [13] CampbellvB.A. et al: Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: Involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. Cancer 2010; 116: 3797-806.
- [14] 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.



- [15] Federico M. et al: R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLL05 IIL Trial. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (suppl. 4): Abs. 135
- [16] Czuczman M.S et al: 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.
- [17] Marcus R. et al: CVP chemotherapy plus Rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced FL. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
- [18] Hiddemann W. et al: Frontline therapy with Rituximab added to CHOP significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of GLGLSG. *Blood* 2005; 106: 3725-32.
- [19] Rummel M.J. et al: 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.
- [20] Sabater E. et al: 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).
- [21] Mondello P. et al: 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.
- [22] Marcus R. et al: Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N.E.J.M.* 2017; 377: 1331-44.
- [23] Jacobsen E. et al: Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management." *American Journal of Hematology* 2022, doi:10.1002/ajh.26737.
- [24] Morchauser F. et al: Rituximab plus Lenalidomide in advanced untreated Follicular Lymphoma. *N.E.J.M.* 2018; 379 (10): 934-47.
- [25] Colombat P. et al: 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.
- [26] Hochster H. et al: 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.





- [27] Roschewski M and Hill B.T: One sizes does not fit all: Who benefits from maintenance after front-line therapy for Follicular Lymphoma?. ASCO Educational Book 2019: 467-476. [https:// doi.org/10.1200/EDBK\\_239065](https://doi.org/10.1200/EDBK_239065).
- [28] Friedeberg J.W et al: 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.
- [29] Sehn L. et al: 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.
- [30] Leonard J.P. et al: 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.
- [31] Leonard J.P. et al: 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](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010).
- [32] Van Oers M.H.J et al: 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.
- [33] Casulo C. et al: How I treat early-relapsing Follicular Lymphoma. Blood 2019; 133 (14): 1540-7. Haematol 2019. Doi: 10.1111/bjh.16011 Clinical Practice Guideline LYHE-002. Alberta Health Services. Revised Dec. 2011.
- [34] Budda L.E. et al: Single-agent Mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-Cell Lymphomas: Phase I dose-escalation study. J.C.O. 2021, Doi: 101200/JCO.21.00931.
- [35] Gopal A.K. et al: PI3K $\delta$  inhibition by Idelalisib in patients with relapsed indolent lymphomas. N.E.J.M. 2014: 370: 1008-18.
- [36] Witzing T.E. et al: Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular NHL. J.C.O. 2002; 20: 3262-9. [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional) (NCI) (rev. 08/14/2012).
- [37] Morschauer F. et al: 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.



- [38] Czuczuman M.S. et al: Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low grade or follicular lymphoma. J.C.O.2005; 23: 694-704.
- [39] Swerdlow S.H. et al: The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016, 127 (20): 2375-90.
- [40] Campo E. et al: The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood 2022, 140 (11): 1229-53. doi:10.1182/blood.2022015851.
- [41] Colombat P. et al: 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.
- [42] Fostpointner R. et al: The addition of rituximab to a combination FCM significantly increases the OR and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory FKL and MCL: Results of a prospective randomized study of the GLGLSG. Blood. 2004; 104: 3064-71.
- [43] Fowler N. et al: Bortezomib, bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: The phase II VERTICAL study. J.C.O. 2011; 29:3389.
- [44] Freedman A.S. et al: Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management. Am. J. Hematol. 2015; 90 (12): 1172-8.
- [45] Freedman A.S. et al: Long-term follow up of autologous bone marrow transplantation in patients with FL. Blood 1999; 94: 3325-33.
- [46] Friedberg J-W. et al: The combination of bendamustine, bortezomib and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and MCL. Blood 2011; 117: 2807-12.
- [47] Ghielmini M. et al: 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.
- [48] Jacobson A.A. et al: Is there a best initial treatment for a new patient with low grade follicular lymphoma. Curr. Hematol. Malig. Rep. 2016; 11: 218-223.
- [49] Jurinovic V. et al: Clinic genetic risk models predict early progression of FL after first-line immunochemotherapy. Blood 2016; 128 (8): 1112-20.
- [50] Kahl B.S and Yang D.T: Follicular Lymphoma: Evolving therapeutic strategies. Blood 2016; 127 (17): 2055-63.
- [51] Karube K. et al: Monoclonal B cell lymphocytosis and "in situ" lymphomas. Sem. Cancer Biol.2014; 24: 3-14.



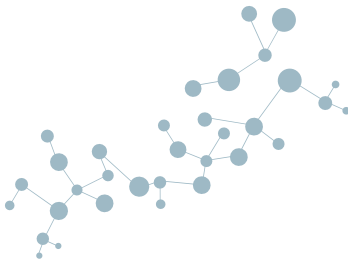
- [52] Koch K. et al: Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: A joint of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL. *Ann. Oncol.* 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw185.
- [53] Kuruvilla J: The role of autologous and allogenic stem cell transplantation in the management of indolent B-cell lymphomas. *Blood* 2016; 127 (17): 2093-2100.
- [54] Lones M.A. et al: Primary follicular lymphoma of the testis in children and adolescents. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2012, 34 (1): 68-71. doi:10.1097/MPH.0b013e31820e4636.
- [55] McNamara C. et al: Guidelines on the investigation and management of FL – British Committee for Standards in Haematology, 2011 ([www.bscguidelines.com](http://www.bscguidelines.com)).
- [56] Ny A. et al: The majority of transformed lymphomas have high SUVs on PET scanning similar to DLBCL. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 508-12.
- [57] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 3.2019. ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)). Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV FL.
- [58] NICE technology appraisal guidance 243. Jan. 2012 ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).
- [59] Pastore A. et al: 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.
- [60] Schoutern H.C et al: 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.
- [61] Sebban C. et al: 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.
- [62] Solal-Celigny P. et al: 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.
- [63] Solal-Celigny P. et al: Follicular lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258-65.
- [64] Steffanoni S. et al: Chemotherapy and treatment algorithms for Follicular Lymphoma: A look to all options. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2015; 13 (11): 1337-49.



- [65] Swerdlow S.H. et al: WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th. edition. Lyon, 2008: 220-226.
- [66] Ardenshna K.M. et al: Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr; 15(4):424-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0. Epub 2014 Mar 4.
- [67] Casulo C. et al: Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood.* 2022 Mar 17;139(11):1684-1693. doi: 10.1182/blood.2020010263.
- [68] Budd L.E. et al: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1055-1065. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7. Epub 2022 Jul 5.
- [69] Fowler N.H. et al: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022 Feb;28(2):325-332. doi: 10.1038/s41591-021-01622-0. Epub 2021 Dec 17.
- [70] Jacobson C.A. et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jan; 23 (1): 91-103. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X. Epub 2021 Dec 8.
- [71] Zinzani PL et al. ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Nov 20 [cited 2024 Jan 6];41(33):5107-17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37506346/>.
- [72] INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO IPT-308/V1/11092024: Informe de Posicionamiento Terapéutico de zanubrutinib (Brukinsa®) en combinación con obinutuzumab en el tratamiento de linfoma folicular refractario o en recaída en pacientes adultos que hayan recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos. Fecha de publicación: 11 de septiembre de 2024.



7



# LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (LCM)



## VALORACIÓN INICIAL

Estadaje de acuerdo a la clasificación de Lugano [1].

Pruebas a solicitar:

- Pruebas generales (capítulo 1).
- PET/TAC: El linfoma de células del manto (LCM) tiene avidez por la fluorodesoxiglucosa (FDG), pero esta puede ser heterogénea, por lo que, aunque el PET-TAC es la técnica de elección en el estadaje, la última guía GELTAMO recomienda estudio TC de alta dosis en todos los pacientes [2]. PET/TAC especialmente importante en estadios localizados en los que se plantee radioterapia (para confirmar estadio localizado) y en pacientes candidatos a trasplante.
- Citometría de flujo en SP si hay sospecha de leucemización.
- En el estudio de MO y SP, además de CMF, valorar estudio citogenético con FISH t(11;14) o estudios moleculares, sobre todo en los casos aparentemente localizados.
- 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.
- Es aconsejable tratar de identificar la **forma clínico-patológica leucémica no nodal** [3], que tiene en la mayoría de los casos un curso indolente y mejor pronóstico que el LCM convencional. Suelen ser pacientes que cursan con linfocitosis, esplenomegalia y escasa o ausente enfermedad ganglionar. La determinación de la expresión de la proteína SOX11 por inmunohistoquímica (expresión baja o ausente) es orientativa para identificar este subtipo, aunque puede ser particularmente difícil de interpretar en MO, que suele ser el único tejido disponible en muchos de estos casos.



# VALORACIÓN PRONÓSTICA

Factores pronósticos que deberían estar disponibles [2]:

- Biológicos:
  - Índice proliferativo (Ki 67  $\leq$ 30% frente a >30%).
  - Subtipo histológico (variante clásica frente a blastoide/pleomórfica).
  - Alteraciones en TP53, sobre todo mutaciones por NGS, también deleciones por FISH o sobreexpresión >50% por inmunohistoquímica. Recomendable en todos los pacientes por su gran relevancia pronóstica, especialmente en los que son candidatos a tratamientos intensificados o terapia CART.
- Clínicos: ECOG, edad, estadio, LDH,  $\beta$ -2 microglobulina, patrón de afectación nodal vs no nodal.
- Índices pronósticos: MIPI [4] y MIPI-c [5].

## MIPI

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

| Puntuación | Grupo de riesgo   |
|------------|-------------------|
| 0 - 3      | Bajo riesgo       |
| 4 - 5      | Riesgo intermedio |
| 6 - 12     | Alto riesgo       |

LDH (sobre el límite superior de la normalidad).

## MIPI-C

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

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

Disponible calculador de MIPI y MIPI-c en: [http://www.european-mcl.net/en/clinical\\_mipi.php](http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php)

## IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES DE ALTO RIESGO

En la actualidad, se consideran LCM de alto riesgo a los pacientes que presentan alguna de las siguientes características, tanto al diagnóstico como en las recaídas:

- Morfología blastoide.
- Ki67 elevado (>30%).
- Alteraciones de TP53.
- MIPI de riesgo alto, sobre todo cuando se asocian a alguna de las características previas.

## TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

### FORMAS INDOLENTES

En torno a un 20% de pacientes con LCM tiene un curso clínico indolente, por lo que puede adoptarse una **actitud de «esperar y ver»** tras consensuarlo con el paciente [2]:





- Estudios retrospectivos indican que diferir el inicio del tratamiento no tiene un impacto negativo en la evolución posterior de los pacientes [6].
- Los criterios usados para seleccionar los candidatos a diferir el tratamiento inicial son heterogéneos. En general, los pacientes han de estar sin síntomas atribuibles al LCM, con una carga tumoral relativamente baja y sin citopenias relevantes.
- Las formas leucémicas no nodales son las que se podrían mantener más tiempo en observación hasta necesitar el inicio de tratamiento. Las formas exclusivamente extranodales localizadas en anillo de Waldeyer o tracto gastrointestinal también parecen tener un comportamiento clínico más favorable, pero también las formas de presentación de predominio ganglionar pueden tener un comportamiento indolente.
- Algunos estudios muestran que un porcentaje de los pacientes a los que se realiza observación puede presentar factores de mal pronóstico, como MIPI de alto riesgo, Ki67  $\geq 30\%$  e incluso alteraciones de TP53. Sin embargo, estos casos suelen permanecer en observación un menor tiempo, comparado con los demás.
- Las variantes blastoide y pleomórfica requieren de un tratamiento inmediato y por lo tanto se excluyen habitualmente de un manejo que contemple la observación inicial.

En el ensayo clínico GELTAMO-IMCL-2015 [7], los criterios utilizados para considerar **linfoma del manto indolente** eran los siguientes:

- Diagnóstico histológico de LCM, 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  $\geq 100$  g/L y plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ ).
- Enfermedad estable sin criterios de progresión clínica durante un mínimo de 3 meses.

## TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS LOCALIZADOS

Los estadios localizados son muy infrecuentes. Deben confirmarse por PET/TAC y un estudio exhaustivo de MO y SP. Su pronóstico parece más favorable y hay poca evidencia sobre cómo tratarlos. Se opta generalmente por un tratamiento combinado, aunque puede realizarse también observación inicial, ya que no hay evidencia de que sean curables [8].

En pacientes en estadio I-II abarcable en un solo campo de radiación, sin masas voluminosas ni factores pronósticos adversos, puede plantearse una inmunoquimioterapia abreviada (R-CHOP x 3 ciclos ó Benda-R x 3 ciclos) + radioterapia en campo afecto (30-36 Gy).

## TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADIOS AVANZADOS

**Pacientes candidatos a tratamientos intensificados**  
(generalmente <70 años)

- Tratamiento de inducción y consolidación: Según los resultados del estudio fase 3 MCL Younger, del European Mant-



le Cell Lymphoma Network (EMCLN) [9], recomendamos R-CHOP x 3 ciclos alternando con R-DHAP (o R-DHAOx) x 3 ciclos, seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) si se alcanza RC/RP tras los 6 ciclos. La movilización y recogida de progenitores hematopoyéticos se realizará tras el 2º (1º R-DHAP) o 4º (2º R-DHAP) ciclos. En pacientes con afectación de MO al diagnóstico, movilización tras el 4º ciclo. Recomendamos BEAM o similar como acondicionamiento del TAPH.

- Tratamiento de mantenimiento post-trasplante. Según los resultados del ensayo clínico fase 3 *LyMa* (grupo *LYSA*) [10], es recomendable el tratamiento de mantenimiento con rituximab tras el auto-TPH, a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> IV cada 2 meses durante 3 años (no aprobado por EMA; debe realizarse solicitud de uso compasivo, pero ha demostrado beneficio significativo en SLE respecto a la abstención terapéutica).
- Los pacientes con mutaciones de TP53 tienen muy mal pronóstico, pese al tratamiento con dosis altas de Ara-C y auto-TPH [11], por lo que son claros candidatos para recibir nuevos fármacos en el contexto de ensayos clínicos.
- En el ensayo fase 3 TRIANGLE, la incorporación de ibrutinib a la inducción y mantenimiento se acompañó de una mejora significativa en el tiempo hasta fallo del tratamiento y en la supervivencia global [12,13], por lo que lo consideramos el tratamiento de elección, tras su reciente aprobación por la EMA, aunque no está financiado en España (solicitud de uso compasivo). En la última actualización del seguimiento se evidenció que, con la incorporación de ibrutinib, puede prescindirse del auto-TPH, con el importante beneficio en toxicidad y calidad de vida que supone para los pacientes.



## Pacientes no candidatos a tratamientos intensificados (generalmente >70 años)

- Tratamiento de inducción:
  - VR-CAP (con bortezomib) x 6 ciclos ha mostrado superioridad sobre R-CHOP en un estudio fase 3 que no incluía mantenimiento [14,15].
  - R-CHOP x 6 ciclos si se va a optar por rituximab de mantenimiento [16].
  - Como alternativa no aprobada para esta indicación (uso compasivo), se puede utilizar R-bendamustina x 6 ciclos, que ha mostrado también superioridad sobre R-CHOP en un estudio fase 3 sin mantenimiento [17].
  - El régimen R-BAC500 puede ser otra alternativa en pacientes no frágiles, ya que en un ensayo fase 2 ha mostrado muy buenos resultados de eficacia a largo plazo sin necesidad de mantenimiento, aunque a costa de elevada toxicidad hematológica [18,19].
- Tratamiento de mantenimiento:
  - A partir de los resultados de un estudio fase 3 [16], es recomendable el empleo de rituximab de mantenimiento en los pacientes que han recibido R-CHOP como inducción (no aprobado por EMA; uso compasivo, pero beneficio en SG respecto a interferón). En este estudio se empleó una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada 2 meses hasta progresión, aunque podría ser razonable limitarlo a 2-3 años.
  - Se desconoce si el tratamiento de mantenimiento con rituximab aporta beneficio tras inducción con VR-CAP, pero la mayoría de las guías lo recomiendan [2].
  - El tratamiento de mantenimiento con rituximab en los pacientes que han recibido R-bendamustina como inducción no ha demostrado beneficio en un análisis



preliminar de un ensayo fase 3 [20], pero sí en estudios retrospectivos [21], por lo que, en general, se recomienda su uso.

- Tras R-BAC500 no se debe utilizar mantenimiento [19].
- En el ensayo clínico fase 3 ECHO [22], la incorporación de acalabrutinib en la inducción, combinado con R-bendamustina (BR), seguido de tratamiento de mantenimiento con rituximab durante 2 años y acalabrutinib hasta progresión, ha demostrado beneficio en la SLP a costa de una mayor toxicidad, sin beneficio por el momento en la SG, por lo que podría aportar beneficio en algunos subgrupos de pacientes, tras su reciente aprobación por la EMA, aunque aun no dispone de financiación en España.
- Por otro lado, el ensayo clínico fase 3 ENRICH [23], comparó el tratamiento con una inmunoquimioterapia elegida por el investigador entre BR o R-CHOP seguido de rituximab de mantenimiento como rama control, frente a un régimen libre de quimioterapia, ibrutinib combinado con rituximab (IR), con rituximab de mantenimiento durante 2 años e ibrutinib hasta progresión. La SLP fue significativamente mejor en la rama de IR, a expensas sobre todo de los pacientes que recibieron R-CHOP en la rama control, con menor toxicidad hematológica y beneficio también en la calidad de vida. En el análisis por subgrupos, los pacientes que tuvieron mayor beneficio con IR fueron aquellos con bajo índice proliferativo ( $Ki67 < 30\%$ ), mientras que las formas blastoides tuvieron mejores resultados con inmunoquimioterapia.
- En base a estos ensayos clínicos, en un futuro próximo, el tratamiento de elección para los pacientes no candidatos a tratamientos intensificados tipo TRIANGLE podría ser la combinación de rituximab con un inhibidor de BTK para los pacientes de riesgo estándar (sobre todo formas no blas-



toides y con Ki67<30%) y esquemas tipo ECHO para formas blastoides o con alto índice proliferativo.

## TRATAMIENTO DE RESCATE

Se recomienda realizar una **nueva biopsia de tejido** en el momento de la progresión o recaída y repetir los estudios de estadificación, para establecer el riesgo individual del paciente, descartar una transformación blastoide y evaluar la presencia de alteraciones en TP53 [2].

No hay un tratamiento de rescate que pueda ser considerado estándar, debido a la escasez de estudios aleatorizados que comparen las diferentes estrategias, por lo que **la recomendación es tratar de incluir a los pacientes en ensayos clínicos**. Fuera de ensayo, hay que valorar el tratamiento recibido previamente, la duración de la respuesta (los pacientes POD24, que progresan en los 2 primeros años de iniciado el tratamiento, tienen peor pronóstico), la edad, las comorbilidades, el perfil de toxicidad de cada fármaco, etc. Estas son las principales opciones disponibles, basadas en estudios prospectivos:

## NUEVOS FÁRMACOS

Los **inhibidores de BTK** son los fármacos que en monoterapia ofrecen el mejor perfil de eficacia y toxicidad, siendo **ibrutinib** el único financiado en España para esta indicación. Se han descrito mejores resultados en segunda línea que en líneas posteriores [24]. Además, ibrutinib ha demostrado ser superior a temsirolimus en un estudio fase 3 [25]. Por estas razones, parece el fármaco más recomendable en segunda línea, salvo que existan contraindicaciones para su uso, especialmente en pacientes con recaída o progresión precoz (<2 años de finalizar la primera línea) [26]. Ibrutinib es también activo en los pacientes con factores pronósticos de alto riesgo (ver 2.1), aunque las respuestas suelen ser de corta duración (SLP 4-6 meses) [22]. La combinación con rituximab parece mejorar la



tasa de respuestas en un estudio fase 2 [27], por lo que puede ser una opción en pacientes de alto riesgo (uso compasivo).

Otros inhibidores de BTK de 2ª generación como **acalabrutinib** y **zanubrutinib** están aprobados por la FDA (acalabrutinib ha sido aprobado recientemente por la EMA, aunque no cuenta aun con financiación en España). En los estudios fase 2 publicados [28,29], su eficacia parece cuanto menos similar a la de ibrutinib, con menor toxicidad *off-target* (menor incidencia de cardiotoxicidad e HTA), por lo que pueden ser buenas opciones en pacientes en los que ibrutinib no sea adecuado. **Pirtobrutinib** es un inhibidor de BTK reversible (no covalente) que ha demostrado actividad antitumoral significativa en pacientes pretratados con inhibidores covalentes de BTK (en torno a 50% de respuestas en pacientes refractarios o en recaída, que pueden ser duraderas, y alrededor del 90% de respuestas en pacientes que suspenden el inhibidor covalente de BTK por intolerancia) [30]. Tras su reciente aprobación por la EMA, puede ser una buena opción tras el fracaso de los inhibidores covalentes de BTK.

**Lenalidomida** está aprobada por la EMA (tras al menos una línea) y la FDA (tras dos líneas). Su eficacia es moderada en monoterapia, aunque las respuestas pueden ser duraderas [31,32]. La combinación con rituximab parece mejorar la eficacia en un estudio fase 2 [33].

**Temsirolimus** está aprobado por la EMA. Su eficacia es moderada en monoterapia con toxicidad significativa [34]. La combinación con rituximab parece mejorar la eficacia en un estudio fase 2 [35].

**Bortezomib** está aprobado por la FDA en rescate y por la EMA en primera línea en la combinación VR-CAP. Este régimen puede ser una opción si no se ha utilizado en primera línea. Su eficacia es moderada en monoterapia [36].

**Venetoclax** (uso compasivo) ha mostrado elevada eficacia en un estudio fase 1 (n=28) [37]. Puede ser también eficaz tras fracaso de ibrutinib, aunque en este caso las respuestas son poco duraderas [38]. Un reciente ensayo clínico fase 3 (SYMPATICO) [39], controlado con



placebo, ha demostrado que la adición de venetoclax (durante 2 años) a ibrutinib mejora de forma significativa la tasa de RC, la SLP y el tiempo hasta el siguiente tratamiento, por lo que es una opción a considerar en caso de que se apruebe.

El anticuerpo biespecífico **glofitamab** ha mostrado muy buenos resultados preliminares de eficacia en un ensayo fase I/II en pacientes pretratados con inhibidores de BTK (74% de respuestas, 71% RC) [40]. Si se aprueba por las agencias reguladoras, puede ser otra opción en el futuro tras la exposición a inhibidores de BTK.

## INMUNOQUIMIOTERAPIA

**Bendamustina + rituximab** se asocia con elevadas tasas de respuesta [41] y ha mostrado superioridad sobre R-fludarabina [42]. La adición de citarabina en el esquema R-BAC parece mejorar la calidad de la respuesta en un pequeño estudio fase 2 (n=20) [43], aunque a costa de una mayor toxicidad, por lo que puede ser una opción en pacientes seleccionados. Este esquema ha mostrado también eficacia en casos de morfología blastoide y en las recaídas tras inhibidores de BTK, aunque las respuestas obtenidas son de corta duración [44], por lo que puede plantearse también como puente a un trasplante de consolidación.

El régimen **R-GEMOX** (uso compasivo) ha mostrado buena tolerancia y elevadas tasas de respuesta en estudios retrospectivos [45] y en los análisis preliminares del ensayo clínico GELTAMO/R-GemOx-08-04/v2 [46].

## TERAPIA CAR-T

**Brexucabtagene autoleucel** (brexu-cel, Tecartus®) está aprobado por la EMA para pacientes pretratados con dos o más líneas que incluyan, al menos una de ellas, un inhibidor de BTK. Esta aprobación se basa en los resultados del ensayo pivotal ZUMA-2 [47], en





el que brexu-cel demuestra los mejores resultados de eficacia publicados hasta la fecha para pacientes resistentes a inhibidores de BTK, incluidos los pacientes con LCM de alto riesgo (ver 2.1), por lo que es posiblemente el tratamiento de elección en este contexto. Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) ha mostrado también un perfil favorable de eficacia y toxicidad en pacientes previamente expuestos a inhibidores de BTK en el ensayo fase I TRANSCEND NHL 001 [48], por lo que se espera su próxima aprobación por la EMA.

Debería evitarse el tratamiento con bendamustina en los pacientes candidatos a terapia CART a corto plazo (en los 6-12 meses previos a la aféresis de linfocitos), por su efecto linfodepletivo prolongado, que podría comprometer los resultados del tratamiento [49].

## TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Con el **trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos** (alo-TPH) con acondicionamiento no mieloablativo se han obtenido resultados prometedores en series retrospectivas (30-50% de largos supervivientes) [50,51]. Es el único tratamiento potencialmente curativo para esta enfermedad. Además, puede ser eficaz en pacientes con alteraciones de TP53 [52]. Debe considerarse en pacientes <70 años con donante compatible y enfermedad quimio-sensible, especialmente en pacientes de alto riesgo (ver 2.1) o los que han tenido remisiones de corta duración con los tratamientos anteriores. Sin embargo, el alo-TPH se asocia con una elevada morbi-mortalidad y tiene malos resultados en pacientes refractarios [2], por lo que suele indicarse posteriormente a la terapia CAR-T.

El **auto-TPH** ofrece peores resultados que en primera línea y generalmente no se recomienda en el contexto del rescate [53,2].

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE RESCATE

Como **segunda línea** se recomienda tratamiento con un inhibidor de BTK. Como alternativas, R-lenalidomida o alguno de los regíme-



nes de inmunoterapia. Esta última opción sobre todo en pacientes con remisión previa duradera (>2 años) [26].

En **pacientes expuestos a inhibidores covalentes de BTK**, recomendamos terapia CAR-T o pirtobrutinib en función de las características del paciente. Ambas opciones están financiadas en España a partir de la 3ª línea. En un futuro próximo, los anticuerpos biespecíficos (como glofitamab) podrían incorporarse al arsenal terapéutico, por la elevada eficacia que han mostrado en pacientes pretratados con inhibidores de BTK.

## SEGUIMIENTO

La evaluación de la respuesta se realizará según los criterios de Lugano [1], con repetición de las pruebas que fueron patológicas al diagnóstico. La frecuencia del seguimiento en pacientes en RC no ha sido validada en estudios prospectivos. Una posible estrategia sería: 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, con realización de TC cada 6 meses los 2 primeros años y anual los años 3, 4 y 5 de seguimiento. Después solo si sospecha de recaída.

## ESQUEMAS TERAPÉUTICOS RECOMENDADOS

### INDUCCIÓN

- **R-CHOP / R-DHAP** [9]: R-CHOP a dosis convencionales, alternando con **R-DHAP**: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 1; dexametasona 40 mg día 1-4 IV o VO; citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup>/12h IV día 2; cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 24 horas día 1, cada 21 días, 6 ciclos totales (3 de cada régimen). La sustitución de cisplatino por oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> d1) podría disminuir la toxicidad renal y hematológica [54].



- **TRIANGLE [12] (uso compasivo):** El mismo esquema añadiendo ibrutinib solo en los ciclos R-CHOP (560 mg días 1-19), seguido de ibrutinib de mantenimiento tras los 6 ciclos de inducción (560 mg durante 2 años).
- **VR-CAP [14]:** bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> SC día 1, 4, 8, y 11; rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 1; ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> IV día 1; doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV día 1; prednisona 100 mg/m<sup>2</sup> VO día 1-5, cada 21 días, 6-8 ciclos.
- **R-CHOP:** dosis convencionales, 6-8 ciclos.
- **R-bendamustina (uso compasivo) [17]:** rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 1; bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> IV día 1-2, cada 28 días, 6 ciclos.
- **R-BAC500 (uso compasivo) [18]:** rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 1; bendamustina 70 mg/m<sup>2</sup> IV día 2-3; citarabina 500 mg/m<sup>2</sup> IV día 2-4, cada 28 días, hasta un máximo de 6 ciclos.

## MANTENIMIENTO

- **Rituximab (uso compasivo):** 375 mg/m<sup>2</sup> cada 2 meses, 3 años en pacientes trasplantados [10] o hasta progresión en pacientes no trasplantados [16].

## RESCATE

- **Ibrutinib [25]:** 560 mg diarios VO hasta progresión.
- **R-Ibrutinib (uso compasivo) [27]:** ibrutinib 560 mg diarios VO hasta progresión. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> 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.
- **Acalabrutinib [28] (uso compasivo):** 100 mg dos veces al día (100 mg cada 12 horas) VO hasta progresión.
- **Zanubrutinib [29] (uso compasivo):** 320 mg al día en una sola dosis o dividido en dos dosis (160 mg cada 12 horas) VO hasta progresión.



- **Pirtobrutib [30]:** 200 mg diarios VO hasta progresión.
- **Lenalidomida [32]:** 25 mg VO d1-21, cada 28 días, ciclos hasta progresión de la enfermedad.
- **R-lenalidomida (uso compasivo) [33]:** rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, 8, 15 y 22 solo de ciclo 1; lenalidomida 20 mg VO día 1-21, cada 28 días, ciclos hasta progresión de la enfermedad.
- **Temsirolimus [34]:** 175 mg IV semanal 3 semanas, después 75 mg IV semanal, hasta progresión.
- **R-temsirolimus (uso compasivo) [35]:** Ciclo 1: temsirolimus 25 mg IV semanal; rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV semanal (4 dosis). Ciclos 2-12: temsirolimus 25 mg IV semanal; rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> 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) [36]:** 1.3 mg/m<sup>2</sup> SC días 1, 4, 8, y 11 de cada ciclo de 21 días, hasta un máximo de 17 ciclos, o 4 ciclos tras RC.
- **Venetoclax (uso compasivo) [37]:** 800 mg diarios VO hasta progresión (ascenso de dosis semanal, por ejemplo, 50-100-200- 400-800).
- **R-bendamustina (uso compasivo) [41]:** rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV d1; bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> IV día 1-2, cada 28 días, 6 ciclos.
- **R-BAC (uso compasivo) [18,43]:** rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 1; bendamustina 70 mg/m<sup>2</sup> IV día 2-3; citarabina 800 mg/m<sup>2</sup> (500 mg/m<sup>2</sup> en pacientes >65 años) IV día 2-4, cada 28 días, entre 4-6 ciclos.
- **R-GEMOX (uso compasivo) [45]:** rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 1; gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 o 2; oxaliplatino 100 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 o 2, cada 2-3 semanas, 6-8 ciclos. En el ensayo clínico GEL- TAMO/R-GemOx-08-04/v2 se administra además dexametasona 20 mg VO día 1-3.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059-68.
- [2] Giné E, Bento L, Campo E, Córdoba R, García-Sanz R, Marín-Niebla A, et al. Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma de Células del Manto. Madrid: GELTAMO. Treelogy Medical Marketing SL; 2022. Available at: [www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/113-guia-lcm-ok-actualizado-08-06-2022-v2-1/file](http://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/113-guia-lcm-ok-actualizado-08-06-2022-v2-1/file).
- [3] Puente XS, Jares P, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma: crossroads of genetic and microenvironment interactions. *Blood*. 2018;131:2283-96.
- [4] Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, Van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:558-65.
- [5] Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. 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*. 2016;34:1386-94.
- [6] Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, Steidl C, Mottok A, Gascoyne RD, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28:2489-95.
- [7] Giné E, De la Cruz F, Jiménez Ubieta A, López Jimenez J, Martín García Sancho A, Terol MJ, et al. Ibrutinib in Combination With rituximab for Indolent Clinical Forms of Mantle Cell Lymphoma (IMCL-2015): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40:1196-205.
- [8] Dabaja BS, Zelenetz AD, Ng AK, Tsang RW, Qi S, Allen PK, et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol*. 2017;28:2185-90.
- [9] Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. 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. *Lancet*. 2016;388:565-75.



- [10] Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1250-60.
- [11] Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130:1903-10.
- [12] Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, Mey U, Riise J, Trneny M, Vergote V, Shpilberg O, Gomes da Silva M, Leppä S, Jiang L, Stilgenbauer S, Kerkhoff A, Jachimowicz RD, Celli M, Hess G, Arcaini L, Visco C, van Meerten T, Wirths S, Zinzani PL, Novak U, Herhaus P, Benedetti F, Sonnevli K, Hanoun C, Hänel M, Dierlamm J, Pott C, Klapper W, Gözel D, Schmidt C, Unterhalt M, Ladetto M, Hoster E. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024 May 25;403(10441):2293-2306.
- [13] Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Context of Ibrutinib-Containing First-Line Treatment in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. *Blood* [Internet]. 2024 Nov 5;144(Supplement 1):240. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-200735>.
- [14] Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:944-53.
- [15] Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Drach J, et al. Front-line bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2018;19:1449-58.
- [16] Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;367:520-31.



- [17] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Von Grünhagen U, Lo-sem C, et al. 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. *Lancet*. 2013;381:1203-11.
- [18] Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol*. 2017;4.
- [19] Tisi MC, Moia R, Patti C, Evangelista A, Ferrero S, Spina M, et al. Long-term follow-up of rituximab plus bendamustine and cytarabine in older patients with newly diagnosed MCL. *Blood Adv*. 2023;7:3916-24.
- [20] Rummel MJ, Knauf W, Goerner M, Soeling U, Lange E, Hertenstein B, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL N. *J Clin Oncol*. 2016;34:7503. Available at: [https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.7503](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7503).
- [21] Martin P, Cohen JB, Wang M, Kumar A, Hill B, Villa D, et al. Treatment Outcomes and Roles of Transplantation and Maintenance rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results From Large Real-World Cohorts. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2102698.
- [22] Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, Paludo J, Chu MP, Kryachok I, Fogliatto L, Cheah CY, Morawska M, Sancho JM, Li Y, Patti C, Forsyth C, Zhang J, Lesley R, Ramadan S, Rule S, Dreyling M; ECHO investigators; ECHO Investigators. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025 Jul 10;43(20):2276-2284. doi: 10.1200/JCO-25-00690.
- [23] David John Lewis, Mats Jerkeman, Lexy Sorrell, David Wright, Ingrid Glime-lius, Annika Pasanen, Jacob Haaber Christensen, Karin Fahl Wader, Andrew J. Davies, Nick Morley, Christopher McNamara, Christian Bjørn Poulsen, Jon Riise, Kristina Sonnevi, Ingemar Lagerlöf, Cathy Burton, Surita Dalal, Andrew Rawstron, Ruth M de Tute, Victoria Allgar, Sree Aroori, Mark Warner, Brian Wainman, Claire Scully, Jeanette Sanders, Carsten Utoft Niemann, Helle Tol-dbod, Nicola Crosbie, Mark J Bishton, Toby A. Eyre, Simon Rule; Ibrutinib-Rituximab Is Superior to Rituximab-Chemotherapy in Previously Untreated



Older Mantle Cell Lymphoma Patients: Results from the International Randomised Controlled Trial, Enrich. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 235. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-199710>.

- [24] Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104.
- [25] Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:770-8.
- [26] Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia*. 2021;35:787-95.
- [27] Wang ML, Lee H, Chuang H, Wagner-Bartak N, Hagemeister F, Westin J, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:48-56.
- [28] Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas RO, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391:659-67.
- [29] Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, Zhang H, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of two clinical trials. *J Hematol Oncol*. 2021;14:167.
- [30] Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023;41:3988-97.
- [31] Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisk S, Drach J, Ramchandren R, et al. 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*. 2013;31:3688-95.
- [32] Trněný M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:319-31.





- [33] Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeister F, Neelapu SS, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:716-23.
- [34] Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. 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.* 2009;27:3822-29.
- [35] Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, Koenig PA, Inwards DJ, Shah K, et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2011;12:361-68.
- [36] Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, De Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4867-74.
- [37] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:826-33.
- [38] Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica.* 2019;104.
- [39] Wang M, Jurczak W, Trnieny M, Belada D, Wrobel T, Ghosh N, Keating MM, van Meerten T, Alvarez RF, von Keudell G, Thieblemont C, Peyrade F, Andre M, Hoffmann M, Szafer-Glusman E, Lin J, Dean JP, Neuenburg JK, Tam CS. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2025 Feb;26(2):200-213. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00682-X.
- [40] Phillips TJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Crump M, Trněný M, Bartlett NL, Zaucha J, Wrobel T, Offner F, Humphrey K, Relf J, Filézac de L'Etang A, Carlile DJ, Byrne B, Qayum N, Lundberg L, Dickinson M. Glofitamab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Results From a Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 2025 Jan 20;43(3):318-328. doi: 10.1200/JCO.23.02470.
- [41] Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, Van der Jagt RH. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/



refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol.* 2015;94:2025-32.

- [42] Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. 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.* 2016;17:57-66.
- [43] Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol.* 2013;31:1442-9.
- [44] McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol.* 2020;189:684-8.
- [45] Obrador-Hevia A, Serra-Sitjar M, Rodríguez J, Belayachi L, Bento L, García-Recio M, et al. Efficacy of the GemOx-R regimen leads to the identification of Oxaliplatin as a highly effective drug against Mantle Cell Lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;174:899-910.
- [46] López A, Martín A, Soler JA, Rodríguez-Salazar MJ, Grande C, Sancho JM, et al. Gemcitabina, Oxaliplatino y Dexametasona más Rituximab como tratamiento de rescate en pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) y de células del manto (LCM) en recaída o resistencia. *Análisis interim de un estudio multicéntrico fase II del grupo GELTAMO. SEHH 2013, CO-012.*
- [47] Wang M, Muñoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1331-42.
- [48] Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, Kamdar M, Lunning M, Hirayama AV, Abramson JS, Arnason J, Ghosh N, Mehta A, Andreadis C, Solomon SR, Kostic A, Dehner C, Espinola R, Peng L, Ogasawara K, Chattin A, Eliason L, Palomba ML. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. *J Clin Oncol.* 2024 Apr 1;42(10):1146-1157.
- [49] Wang M, Muñoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lym-



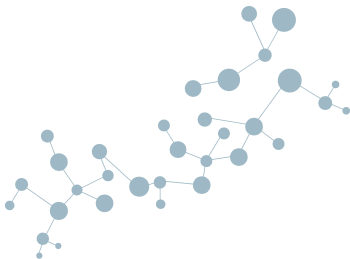
phoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41:555-67.

- [50] Vaughn JE, Sorrow ML, Storer BE, Chauncey TR, Pulsipher MA, Maziarz RT, et al. Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Cancer*. 2015;121:3709-16.
- [51] Gutiérrez A, Bento L, Novelli S, Martín A, Gutiérrez G, Queralt Salas M, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma; Insights into Its Potential Role in the Era of New Immunotherapeutic and Targeted Therapies: The GETH/GELTAMO Experience. *Cancers*. 2022;14.
- [52] Lin RJ, Ho C, Hilden PD, Barker JN, Giralt SA, Hamlin PA, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. *Br J Haematol*. 2019;184:1006-10.
- [53] Tam CS, Bassett R, Ledesma C, Korbling M, Alousi A, Hosing C, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009;113:4144-52.
- [54] Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, Oberic L, Bouadballah K, Gyan E, et al. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant*. 2021.





**8**



# **LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B**



## VALORACIÓN INICIAL

Estadía de acuerdo a la clasificación de Lugano.

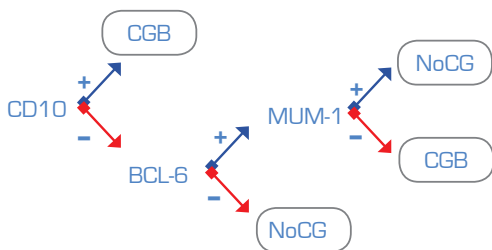
- Peticiones generales (ver capítulo I).
- El PET/TC es la prueba de imagen recomendada para el estadía de los pacientes por su mayor sensibilidad para detectar afectaciones ganglionares y extraganglionares que el TC con contraste [1]. En pacientes no candidatos a terapias intensivas en los que haya dificultades para la realización de un PET puede realizarse el estadía mediante la realización de un TAC con contraste.
- La captación focal en médula ósea en el PET/TC es más sensible que la biopsia de médula ósea para detectar afectación y es muy específica [2]. Los casos de baja infiltración (<10-20%) o de infiltración por linfoma de bajo grado pueden no detectarse en el PET/TC. Esta discordancia ocurre en <10% de los casos [3]. Por tanto, en los casos de infiltración detectada por PET/TC no es preciso realizar biopsia y sólo deberá realizarse en los casos negativos cuando su resultado nos pueda cambiar el pronóstico o tratamiento [4].
- Punción lumbar (citometría de flujo + citología): deberá realizarse en aquellos pacientes que presenten alto riesgo de afectación de SNC [5]:
  - $\geq 4$  factores pronósticos adversos en el IPI-SNC (incluye 6 factores pronósticos: los 5 factores del IPI más la afectación renal y/o suprarrenal).
  - Afectación de la mama, testicular, renal o suprarrenal.
  - $\geq 3$  localizaciones extraganglionares.

## CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Se reconocen dos variantes moleculares en el LDCGB en función del perfil de expresión génica (PEG), el tipo GCB y el tipo ABC, con



claro impacto pronóstico. Como las técnicas de PEG no están disponibles en la mayoría de los laboratorios asistenciales, se han desarrollado múltiples algoritmos basados en la expresión inmunohistoquímica para intentar determinar la célula de origen con resultados pronósticos contradictorios. El algoritmo de Hans ha demostrado valor pronóstico en relación con SLP en un meta-análisis [6] (Read, 2014). Se recomienda informar el fenotipo CGB/noCGB de acuerdo al algoritmo de Hans, aunque en el momento actual no se deben tomar decisiones terapéuticas en función del resultado en la práctica clínica habitual [7].



Algoritmo de Hans

## DETERMINACIÓN MEDIANTE FISH DE MYC, BCL2 Y BCL6

Los casos con reordenamiento de MYC y BCL2 se denominan linfomas de alto grado con reordenamiento MYC y BCL2 en el nuevo consenso internacional y linfoma difuso de células grandes B/linfoma B de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2 en la 5ª clasificación de la OMS. En cuanto al reordenamiento de MYC y BCL6 en ésta última clasificación de la OMS ha dejado de considerarse un grupo aparte y en el Consenso Internacional sólo es una entidad provisional, sin el claro peor pronóstico de los reordenamientos de MYC y BCL2.

## DETERMINACIÓN MEDIANTE INMUNOHISTOQUÍMICA DE MYC Y BCL2

La sobreexpresión de MYC y BCL2 confiere un mal pronóstico al linfoma difuso de células grandes B. Se recomienda reflejar la sobreexpresión de estas proteínas, tanto por su valor pronóstico como por la posibilidad de que puedan ser subsidiarios de determinadas terapias.

No obstante, en el momento actual no hay datos para recomendar una terapia distinta del R-CHOP [8].

## VALORACIÓN PRONÓSTICA

### ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI) [9]

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

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

Riesgo bajo: puntuación 0-1.

Riesgo intermedio bajo: puntuación 2.

Riesgo intermedio alto: puntuación 3.

Riesgo alto: puntuación 4-5.

### IPI AJUSTADO A LA EDAD

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





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

Riesgo bajo: puntuación 0.

Riesgo intermedio bajo: puntuación 1.

Riesgo intermedio alto: puntuación 2.

Riesgo alto: puntuación 3.

### **NCCN-IPI [10]**

- Edad 41 a 60: puntuación 1.
- Edad 61- 75: puntuación 2.
- Edad >75 años: puntuación 3.
- Estado general  $\geq 2$ : 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 o IV: puntuación 1.

Riesgo bajo: puntuación 0 - 1.

Riesgo intermedio bajo: puntuación 2 - 3.

Riesgo intermedio alto: puntuación 4 - 5.

Riesgo alto: puntuación  $\geq 6$ .

### **GELTAMO-IPI [11]**

- Edad <65 años: puntuación 0.
- Edad  $\geq 65$  y  $\leq 79$  años: puntuación 1.
- Edad  $\geq 80$  años: puntuación 2.
- Estado general: ECOG 2: puntuación 1.



- Estado general: ECOG 3-4: puntuación 2.
- Elevación de LDH aumentada: puntuación 1.
- Elevación de beta2microglobulina normalizada > 1: puntuación 1.
- Estadio de Ann- Arbor III ó IV: puntuación 1.

A pesar de la elaboración de estos sistemas pronósticos en los últimos años, el IPI continúa siendo el más utilizado en la práctica clínica.

## TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

### ESTADIOS LOCALIZADOS

#### Estadios localizados no bulky IPI 0

El estudio FLYER demostró que en pacientes < 60 años con LDC-GB sin enfermedad voluminosa (masa tumoral < 7,5 cm) y con IPI 0 ajustado a la edad, 4 ciclos de R-CHOP consiguen SLP del 96% no inferior a 6 ciclos de R-CHOP. En este estudio los pacientes del grupo de 4 ciclos de R-CHOP recibían dos dosis adicionales de Rituximab [12]. No obstante, la consolidación con Rituximab en el LNHDGB no ha demostrado mejoría en supervivencia [13] y los datos de eficacia de los esquemas recortados en estadios localizados, anima a desestimar el empleo de estas dos dosis adicionales de Rituximab.

Aunque estos datos no están refrendados por estudios en mayores de 60 años, parece razonable adoptar la misma estrategia en este grupo de edad.

#### Estadios localizados no bulky con algún factor adverso

En un ensayo aleatorizado realizado en la era del rituximab, 334 pacientes con LDCBG no voluminoso (definido por un tamaño del



tumor <7 cm) en estadio limitado recibieron 4 (si IPI de Miller = 0) ó 6 ciclos (si IPI de Miller  $\geq 1$ ) de R-CHOP-14, seguidos o no por RT en campo afecto (dosis de 40 Gy). Todos los pacientes fueron evaluados mediante FDG-PET al inicio del estudio, después de 4 ciclos y al final del tratamiento. Para los pacientes en respuesta parcial (RP) después de 4 ciclos (que fueron solamente el 12% de pacientes), se recomendaron 2 ciclos adicionales seguido de RT (aunque no estuviese asignada inicialmente). La supervivencia libre de evento (SLE) y SG estimadas a los 5 años estuvieron en torno al 90%, sin diferencias significativas entre el grupo tratado solo con R-CHOP y el tratado con R-CHOP + RT [14].

Los pacientes en estadio localizado con factores adversos, la evidencia para recomendar un tratamiento abreviado es escasa, por lo que estos pacientes deberían recibir 6 ciclos. En los que están en RC tras el interim PET, puede ser aceptable tratarlos solo con 4 ciclos.

### **Estadios localizados con masa bulky**

Los pacientes de estas características no están representados en los ensayos clínicos de la era Rituximab y, por tanto, nuestra recomendación sería tratarlos de igual forma que a los estadios avanzados.

## **ESTADIOS AVANZADOS**

En pacientes con LNHDCGB con IPI  $\geq 2$  el uso de polatuzumab vedotin en lugar de vincristina en el esquema R-CHOP mostró una mejor SLP y redujo la necesidad de nuevas líneas de tratamiento [15]. La EMA aprobó su uso en esta indicación en 2022. No obstante, en el momento actual no está financiado su uso en España.

Por tanto, nuestra recomendación es el uso de R-CHOP x 6 ciclos hasta que Pola-R-CHP obtenga financiación en 1ª línea. Este régimen parece beneficiar especialmente a los pacientes con IPI 3-5 y con perfil genético ABC [16].

## RADIOTERAPIA

El grupo del BC Cancer recogió 285 pacientes con masa bulky al diagnóstico ( $>10$  cm) tratados entre 2005 y 2017 con R-CHOP. Los pacientes con PET final negativo no recibieron radioterapia, siendo su tiempo hasta la progresión y su SG igual a la de los pacientes PET negativo sin masa bulky al diagnóstico [17].

No se demuestra, por tanto, el papel de la radioterapia de consolidación tras R-CHOP en los pacientes con masa bulky al diagnóstico que obtienen remisión completa metabólica en el PET/TC de fin de tratamiento.

En los pacientes con PET positiva al final de tratamiento, pero sin datos de progresión se puede considerar la radioterapia de consolidación cuando sea factible [18].

## PROFILAXIS DE SNC

En el momento actual la profilaxis del SNC en el LNHDCGB es un tema controvertido.

Un análisis sistemático de la profilaxis intratecal en  $>7.000$  pacientes tratados con inmunoterapia con anticuerpo anti-CD20 no mostró una reducción en el riesgo de recaídas en SNC [19].

Debido a la alta tasa de recaídas intraparenquimatosas (70-80%), en la última década se ha priorizado el tratamiento con altas dosis de metotrexate intravenoso. No obstante, las últimas grandes series retrospectivas de pacientes no han podido demostrar una ventaja del uso de esta aproximación y una de ellas mostró que el uso intercalado durante la inmunoterapia podía comprometer la adecuada administración de ésta última y por ende su eficacia.

Las últimas recomendaciones irían en el sentido de administrar dos ciclos de metotrexate intravenoso a dosis de  $3 \text{ g/m}^2$  al final del tratamiento inmunoterapéutico en los pacientes con muy alto



riesgo (CNS-IPI 5 y 6 y afectación renal o adrenal), siempre que el paciente presente adecuada función renal y hepática [20].

## **AFECTACIÓN DE SNC**

No existen estudios aleatorizados ni guías internacionales que nos ayuden a decidir la mejor alternativa terapéutica para estos pacientes.

El ensayo MARIETTA (fase 2) es hasta ahora el que recoge mayor número de pacientes con afectación de SNC tanto al diagnóstico como en recaída ya sea aislada o con afectación sistémica [21].

La recomendación sería el régimen MATRix (3 ciclos) (ver capítulo de linfoma primario de SNC) seguido de R-ICE (3 ciclos) en los casos con afectación sistémica [5].

En los casos de pacientes de nuevo diagnóstico se podría usar 1 o 2 ciclos de R-CHOP al inicio para disminuir masa tumoral en los pacientes con masas bulky o enfermedad extensa.

## **PACIENTES MUY ANCIANOS (>80 AÑOS) O “UNFIT”**

Utilizar esquema mini-R-CHOP [22].

## **PACIENTES CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN CARDÍACA**

En pacientes con FE < 50%, valorar la sustitución de la antraciclina por etopósido o gemcitabina.

R-CEOP [23].

R-GCVP [24].

## **TRATAMIENTO EN RECAÍDA/REFRACTARIEDAD**

En situación de recaída o refractariedad es importante repetir la biopsia.

## CANDIDATOS A TERAPIA INTENSIVA

### Pacientes refractarios o recaídas precoces

Los pacientes refractarios a primera línea o con recaída en el primer año postratamiento presentan muy mal pronóstico con supervivencias en torno al 20% a los 2 años [25]. El ensayo clínico ZUMA-7 que comparaba el uso de axi-cel en esta situación frente a tratamiento estándar con quimioterapia de rescate y trasplante autólogo demostró una SLE a 2 años del 40% en la rama experimental frente a un 16% en la rama estándar con una mediana de seguimiento de 25 meses. La última actualización del seguimiento muestra una mejoría también en la SG [26]. De forma similar, liso-cel ha demostrado superioridad sobre el tratamiento estándar en el ensayo fase 3 TRANSFORM [27].

Esto ha llevado a la aprobación de ambos productos por la EMA, aunque actualmente sólo el primero de ellos tiene precio-reembolso en España.

Nuestra recomendación en los pacientes refractarios o en recaída que se consideren candidatos es el uso de axi-cel.

### Recaídas posteriores al primer año

El tratamiento estándar en esta situación es inmunoquimioterapia de rescate y consolidación con TASPE en los pacientes que obtienen R.C o buena respuesta parcial (Deauville 4). En los pacientes en respuesta parcial con poca enfermedad residual podría considerarse radioterapia peritrasplante y o post-trasplante.

En cuanto al mejor esquema de quimioterapia ninguno ha demostrado superioridad en eficacia sobre los demás, por lo que cada centro debe usar aquel con el que tenga más experiencia y mejor perfil de seguridad. En nuestro medio el más habitual es R-ESHAP.

R-GDP ha demostrado en un estudio fase 3 igual eficacia, pero mejor perfil de seguridad frente a R-DHAP, permitiendo además su administración ambulatoria [28].



## Tratamiento de 3ª línea

En los pacientes refractarios o en recaída tras la segunda línea el tratamiento de elección es el uso de células CAR-T, debido a su potencial curativo. Tisangelecleucel (Kymriah®) y Axicabtagen cicleucel (Yescarta®) tienen financiación en España. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) tiene también aprobación EMA pero sin precio-reembolso en España.

Los anticuerpos biespecíficos han demostrado elevada eficacia en pacientes refractarios intensamente pretratados, incluyendo recaídas tras terapia CAR-T [29,30]. Tanto epcoritamab como glofitamab tienen aprobación por la EMA, aunque sólo el primero tiene financiación en España en el momento actual. Se administra por vía subcutánea hasta progresión o intolerancia. Actualmente se considera el fármaco de elección por los pacientes en recaída post-terapia CART o no candidatos a la misma.

## NO CANDIDATOS A TERAPIA INTENSIVA

### Tratamiento de 2ª línea

- En los pacientes refractarios o en recaída precoz hay que considerar la terapia CAR-T con axi-cel
- R-GEMOX. Este esquema presenta un buen perfil de seguridad, pero los resultados son pobres, con una mediana de SLP en los pacientes previamente tratados con Rituximab de tan solo 4 meses [31]. No obstante, puede considerarse actualmente una buena alternativa en aquellos pacientes que consideremos que pueden beneficiarse de terapia CART en tercera línea.

En el momento actual se está ensayando la combinación de Polatuzumab con GEMOX con vistas a aumentar eficacia evitando el uso de bendamustina que puede comprometer el producto de la linfocitoféresis previa al CART [32].



- Glofitamab asociado a GEMOX ha demostrado superioridad en SG frente a R-GEMOX en el ensayo fase 3 STARGLO realizado con pacientes con LDCGB R/R no candidatos a trasplante en segunda línea o posteriores con una tasa de RC de 58,5% frente a 25,3% y una SG y una mediana de SG no alcanzada frente a 13,5 meses con una mediana de seguimiento de 25 meses [33], por lo que ha sido recientemente aprobado por EMA, aunque no cuenta con financiación todavía.
- Polatuzumab Vedotin combinado con Rituximab y Bendamustina ha demostrado respuestas metabólicas completas del 39% con SLP y SG de 6,6 y 12,5 meses, respectivamente, siendo los resultados claramente superiores en pacientes no refractarios (SLP: 13,3 meses) frente a los refractarios (SLP: 6 meses) [34].
- Tafasitamab-lenalidomida. En un ensayo fase 2 con 81 pacientes esta combinación demostró con un seguimiento de 35 meses unos buenos resultados con RC del 43%, mediana de duración de la respuesta de 44 meses y medianas de SLP y SG de 11,6 y 33,5 meses respectivamente. No obstante, hay que tener en cuenta que el estudio no incluyó pacientes primariamente refractarios y tan sólo hubo un 15% de pacientes con recaída entre 3 y 6 meses. El esquema fue eficaz en pacientes refractarios a la línea anterior con 40% de RC y medianas de SLP y SG de 7,6 y 15,5 meses [35].

Existe una cierta prevención al uso de tafasitamab en pacientes que son candidatos a terapia CART, por la posible disminución en la expresión de CD19, aunque existe una publicación con 6 pacientes del ensayo anterior en la que no se observa modificaciones en dicha expresión [36].

## TRATAMIENTO DE 3ª LÍNEA

- En pacientes no candidatos a trasplante hay que considerar la posibilidad de que sí lo sean a terapia CART tras fallo





a dos líneas previas, dado que la edad per se no parece un factor adverso para el resultado de esta terapia [37].

- En los pacientes no candidatos a terapia CART se valorará la administración de anticuerpo biespecífico. En el momento actual sólo financiado epcoritamab en España (ver apartado 4.1.3).
- Pueden utilizarse alguna de las alternativas señaladas en segunda línea y que no hayan sido empleadas previamente.
- Pixantrona tiene indicación en monoterapia en tercera línea o posteriores. Su aprobación tuvo lugar a partir de un ensayo fase 3 que comparaba pixantrona frente a un fármaco en monoterapia a elección del investigador en pacientes con al menos tres líneas de tratamiento previas y que obtuvo una tasa de RC del 20% en el primer grupo frente a un 6% en el segundo [38]. Sin embargo, un ensayo posterior comparando R-pixantrona frente a R-gemcitabina no ha mostrado diferencias significativas [39]. Actualmente en desuso tras la aparición de las terapias dirigidas.
- Loncastuximab tesirina es un anticuerpo conjugado frente a CD19 aprobado por la EMA para el tratamiento de 3ª línea tras los resultados del estudio fase II LOTIS-2 con una TRG del 48% y una TRC del 24,8% y una SLP del 68% a 2 años en los pacientes con RC [39]. Actualmente en España tiene una resolución de no financiación.

## SEGUIMIENTO

Al finalizar el tratamiento:

- exploración clínica,
- estudios analíticos,
- repetir los estudios que resultaron positivos al diagnóstico,
- PET/TC\*.

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



En los pacientes en remisión completa, durante los dos primeros años se realizará 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 [39].

A partir del tercer año valoración clínica cada 6 meses.

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

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

## ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

- **R-CHOP:** Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Adriamicina: 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m<sup>2</sup> (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> v.o. días 1-5.
- **R-mini-CHOP:** Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Ciclofosfamida: 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Adriamicina: 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Vincristina: 1 mg i.v. día 1, Prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup> v.o. días 1-5.
- **R-CEOP:** Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Etopóxido 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> v.o. días 2-3, Vincristina: 1.4 mg/m<sup>2</sup> (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> v.o. días 1-5.
- **R-GCVP:** Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Gemcitabina 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1 y 8, Ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m<sup>2</sup> (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 100 mg v.o. días 1-5.
- **R-ESHAP:** Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Etopósido: 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-4, Cisplatino: 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-4 en infusión de 24 horas, Metilprednisolona: 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-4, Citarabina: 2 g/m<sup>2</sup> día 5.



- **R-GDP:** Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1; gemcitabina 1.000 mg/ m<sup>2</sup> i.v. días 1 y 8; dexametasona 40 mg I.V. días 1 a 4; cisplatino 75 mg/ m<sup>2</sup> i.v. día 1 cada 21 días.
- **R-GEMOX:** Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 2, Oxaliplatino 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 2, Dexametasona 20 mg VO días 1- 3, cada 2 semanas, 6-8 ciclos.
- **Pixantrona:** 50 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8, 15 de cada ciclo de 28 días, hasta un máximo de 6 ciclos.
- **Polatuzumab-R-Bendamustina:** Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, Bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> día día 1; doxorrubicina 10 mg/m<sup>2</sup> /día, etoposido 50 mg/m<sup>2</sup> /día y vincristina 0.4 mg/ día en infusión continua 1, 2, 3, 4 (96-horas total); ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> en infusión de dos horas día 5 y prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> 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, doxorrubicina 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 o 2 determinaciones → mantener nivel • Si RAN < 500 en 3 o más determinaciones → ↓ un nivel • Si plaquetas < 25.000 en alguna determinación → ↓ un nivel.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Barrington SF, Mikhaeel 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-3058. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229.
- [2] Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013;122(1):61-67. doi:10.1182/blood-2012-12-473389.
- [3] Pelosi E, Penna D, Douroukas A, et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. 2011;55(4):469-475.
- [4] Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-125. doi:10.1093/annonc/mdv304.
- [5] Bobillo S, Khwaja J, Ferreri AJM, Cwynarski K. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica*. 2023;108(3):673-689. doi:10.3324/haematol.2022.281457.
- [6] Read JA, Koff JL, Nastoupil LJ, Williams JN, Cohen JB, Flowers CR. Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: a meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(6):460-467. e2. doi:10.1016/j.clml.2014.05.002.
- [7] López-Hernández A, Coronado M, Martín A, et al. *Guía de GELTAMO para Tratamiento Del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD)*. GELTAMO. Treelogy Medical Marketing SL, Madrid. Available at; 2022. <https://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/114-nueva-guia-para-el-tratamiento-del-lcgbd-20/file>.
- [8] Major A, Smith SM. DA-R-EPOCH vs R-CHOP in DLBCL: How do we choose? *Clin Adv Hematol Oncol HO*. 2021;19(11):698-709.
- [9] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-994. doi:10.1056/NEJM199309303291402.



- [10] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-842. doi:10.1182/blood-2013-09-524108.
- [11] Montalbán C, Díaz-López A, Dlouhy I, et al. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of  $\beta 2$  -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol*. 2017;176(6):918-928. doi:10.1111/bjh.14489.
- [12] Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10216):2271-2281. doi:10.1016/S0140-6736(19)33008-9.
- [13] Rozental A, Gafter-Gvili A, Vidal L, Raanani P, Gurion R. The role of maintenance therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2019;37(1):27-34. doi:10.1002/hon.2561.
- [14] Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131(2):174-181. doi:10.1182/blood-2017-07-793984.
- [15] Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-363. doi:10.1056/NEJMoa2115304.
- [16] Palmer AC, Kurtz DM, Alizadeh AA. Cell-of-Origin Subtypes and Therapeutic Benefit from Polatuzumab Vedotin. *N Engl J Med*. 2023;389(8):764-766. doi:10.1056/NEJMc2306105.
- [17] Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2021;137(7):929-938. doi:10.1182/blood.2020005846.
- [18] Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-858. doi:10.1056/NEJMra2027612.
- [19] Eyre TA, Djebbari F, Kirkwood AA, Collins GP. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105(7):1914-1924. doi:10.3324/haematol.2019.229948.



- [20] Bobillo S, Khwaja J, Ferreri AJM, Cwynarski K. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica*. 2023;108(3):673-689. doi:10.3324/haematol.2022.281457.
- [21] Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, et al. MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(2):e110-e121. doi:10.1016/S2352-3026(20)30366-5.
- [22] Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. 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*. 2011;12(5):460-468. doi:10.1016/S1470-2045(11)70069-9.
- [23] Moccia AA, Schaff K, Freeman C, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv*. 2021;5(5):1483-1489. doi:10.1182/bloodadvances.2020002982.
- [24] Fields PA, Townsend W, Webb A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(4):282-287. doi:10.1200/JCO.2013.49.7586.
- [25] Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620.
- [26] Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):148-157. doi:10.1056/NEJMoa2301665.
- [27] Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141(14):1675-1684. doi:10.1182/blood.2022018730.
- [28] Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-3496. doi:10.1200/JCO.2013.53.9593.



- [29] Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220-2231. doi:10.1056/NEJMoa2206913.
- [30] Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(12):2238-2247. doi:10.1200/JCO.22.01725.
- [31] Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98(11):1726-1731. doi:10.3324/haematol.2013.090597.
- [32] McMillan A, Haioun C, Sancho JM, et al. P1189: INITIAL SAFETY RUN-IN RESULTS OF THE PHASE III POLARGO TRIAL: POLATUZUMAB VEDOTIN PLUS RITUXIMAB, GEMCITABINE, AND OXALIPLATIN IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. *HemaSphere*. 2022;6:1075. doi:10.1097/01.HS9.0000847620.60858.05.
- [33] Abramson JS, Ku M, Hertzberg M et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2024 Nov 16;404(10466):1940-1954.
- [34] Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533-543. doi:10.1182/bloodadvances.2021005794.
- [35] Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(9):2417-2426. doi:10.3324/haematol.2020.275958.
- [36] Duell J, Obr A, Augustin M, et al. CD19 expression is maintained in DLBCL patients after treatment with tafasitamab plus lenalidomide in the L-MIND study. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(2):468-472. doi:10.1080/10428194.2021.1986219.
- [37] Dreger P, Holtick U, Subklewe M, et al. Impact of age on outcome of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma: the GLA/DRST experience. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(2):229-232. doi:10.1038/s41409-022-01867-4.

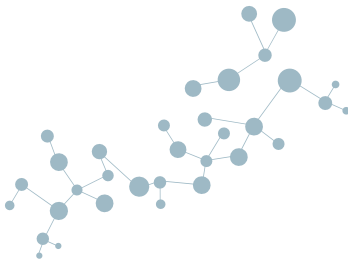


- [38] Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):696-706. doi:10.1016/S1470-2045(12)70212-7.
- [39] Pettengell R, Długosz-Danecka M, Andorsky D, et al. Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). *Br J Haematol*. 2020;188(2):240-248. doi:10.1111/bjh.16255.
- Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study. *Haematologica*. 2024 Apr 1;109(4):1184-1193.
- [40] 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.





**9**



# **LINFOMAS DE CELULAS B GRANDES EXTRANODALES**



# LINFOMA DE CÉLULAS B GRANDES DIFUSO PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

## 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 de *MYD88*, *CD79B* y *CARD11*.
- Exploración oftalmológica (fondo de ojo y lámpara de hendidura).
- Estudios de CMF y detección de mutaciones en el LCR si no existe contraindicación para realizar una punción lumbar.
- Estadificación: PET-CT para descartar enfermedad sistémica.

## VALORACIÓN PRONÓSTICA

Escala del IELSG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*) [1]:

### Factores

---

Edad > 60 años

---

LDH elevada

---

Estado general (escala ECOG) 1 o superior

---

Concentración elevada de proteínas en el LCR

---

Afectación de estructuras profundas en el cerebro

---



| Puntuación (riesgo) | Supervivencia global a 2 años (%) |
|---------------------|-----------------------------------|
| 0 a 1 (bajo)        | 80%                               |
| 2 a 3 (intermedio)  | 48%                               |
| 4 a 5 (alto)        | 15%                               |

Escala del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* [2]:

### Variables

Edad < 50 años

*Karnofsky performance scale* (KPS)

| Clase                        | Supervivencia global (mediana) |
|------------------------------|--------------------------------|
| 1: edad < 50 años            | 8,5 años                       |
| 2: edad > 50 años + KPS > 70 | 3,2 años                       |
| 3: edad > 50 años + KPS < 70 | 1,1 años                       |

## TRATAMIENTO

### PACIENTES CANDIDATOS A CONSOLIDACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO (<70 AÑOS)

#### Tratamiento de inducción

Los regímenes basados en altas dosis (*high dose*) de metotrexato (HD-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/m<sup>2</sup>, para conseguir la máxima concentración terapéutica en LCR. La edad no es una contraindicación para la administración de MTX.

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 69% a los 2 años. Estos resultados se han reproducido en “estudios de vida real”.

La recomendación actual sería la utilización del esquema MATRix (HD-MTX, citarabina, tiotepa y rituximab) del IELSG [3], puesto que el grado de evidencia corresponde al de un estudio aleatorizado. 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. Otra alternativa que se puede emplear en la inducción es R-MPV (rituximab, HD-MTX, procarbazona y vincristina).

No está indicada la terapia intratecal en los pacientes que completan el tratamiento de inducción.

## **Tratamiento de consolidación**

Se recomienda la consolidación con trasplante de progenitores hematopoyético autólogo (TPHA) en los pacientes que alcancen algún grado de respuesta con el tratamiento de inducción. Esta estrategia incrementa las tasas de supervivencia sin provocar toxicidades significativas.

Se considera que los regímenes de acondicionamiento basados en tiotepa son los más eficaces sin comprometer la seguridad. Uno de los más utilizados es BCNU-tiotepa: carmustina, 400 mg/m<sup>2</sup> día -6; y tiotepa 5 mg/kg/12 horas los días -5 y -4 (empleado por el grupo IELSG [4]); también se puede disminuir la dosis de tiotepa a la mitad pautándolo 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 ha mostrado resultados poco satisfactorios.

Existe la alternativa de realizar la consolidación con **radioterapia** (36 Gy fraccionada en 20 sesiones). Si bien la eficacia es similar a la que ofrece el TPHA, 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 las funciones renal y cardiaca son adecuadas se recomienda utilizar también esquemas basados en altas dosis de metotrexato (HD-MTX), combinado con rituximab y un alquilante oral:

- R-MP (estudio PRIMAIN [5]): rituximab, HD-MTX y procarbazona.
- R-MT: rituximab, HD-MTX y temozolomida.

En los pacientes >80 años o que no puedan recibir HD-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 HD-MTX fue superior a 2 años, se puede considerar utilizar esquemas que incluyan de nuevo HD-MTX. También pueden beneficiarse del trasplante si no se había efectuado previamente. En caso contrario, regímenes de inmunquimioterapia 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 sobre la eficacia de nuevos fármacos, como los inhibidores de BTK (ibrutinib y tirabrutinib) [6] e IMiDs (lenalidomida y pomalidomida) [7]. Hay numerosos ensayos en marcha analizando la aportación de estos agentes en combinación con otros esquemas terapéuticos, por ejemplo, ibrutinib con HD-MTX/rituximab o con R-IE).

## 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 TERAPÉUTICOS

- **MATRix:** rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$ , días -5 y 0; la dosis del día -5 se puede trasladar el día -1); HD-MTX ( $3,5 \text{ g/m}^2$ , infundiendo  $0,5 \text{ g/m}^2$  en 15 minutos y  $3 \text{ g/m}^2$  en infusión de tres horas, día 1), citarabina ( $2 \text{ g/m}^2$ , en infusión de una hora, cada 12 horas, días 2 y 3) y tiotepa ( $30 \text{ mg/m}^2$ , día 4). Se administran 4 ciclos, cada 3 semanas.

Las HD-MTX requieren una hidratación adecuada, rescates con leucovorin, alcalinización de la orina para mantener  $\text{pH} > 8$  y controles de los niveles de MTX.

- **R-MPV:** rituximab ( $500 \text{ mg/m}^2$ , día 1); HD-MTX ( $3,5 \text{ g/m}^2$ , en infusión de aproximadamente dos horas, día 2), vincristina ( $1,4 \text{ mg/m}^2$ , día 2), procarbazona ( $100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ , días 1-7, solo los ciclos impares). Se administran 5 ciclos de 14 días de duración.
- **R-MP:** rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$ , días -6, 2, 16 y 30; la dosis del día -6 solo en el primer ciclo); HD-MTX ( $3 \text{ g/m}^2$ , en infusión



de cuatro horas, días 2, 16 y 30); procarbazona (60 mg/m<sup>2</sup> vía oral, días 2 al 11). Se administran 3 ciclos, cada 42 días. Mantenimiento posterior con procarbazona (100 mg vía oral, días 1-5, cada 28 días hasta cumplir 6 ciclos).

- **R-IE:** rituximab (375mg/m<sup>2</sup>, día 0); ifosfamida (2 g/m<sup>2</sup>/día en infusión de 2 horas días 1-3); etoposido (250mg/m<sup>2</sup> en infusión de una hora, día 1). Se administran 4 ciclos cada 3 semanas. La ifosfamida requiere una hidratación adecuada y profilaxis de la cistitis hemorrágica con mesna (2 g/m<sup>2</sup>/día dividido en 4 dosis, días 1-3).

## LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES PRIMARIO DE TESTÍCULO

### VALORACIÓN INICIAL Y PRONÓSTICA

El diagnóstico del linfoma difuso de células B grandes primario de testículo (LTP) [8] se debe realizar mediante orquiectomía.

La valoración inicial es la misma que la indicada en los LBDCG añadiendo las siguientes exploraciones:

- Ecografía testicular.
- Punción lumbar para estudio de CMF en el LCR.
- RM cerebral.
- Análisis de mutaciones propias de este linfoma, en particular de *MYD88* y *CD79B*.

Para la estadificación se utiliza la clasificación de Ann-Arbor. El estadio IV es indistinguible de un linfoma ganglionar avanzado con afectación testicular. En la valoración pronóstica se utilizan los mismos índices pronósticos que en el resto de LBDCG.

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

### TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

El objetivo del tratamiento del LTP es, además de alcanzar una remisión completa, prevenir recaídas en el testículo contralateral y en el SNC.

Independientemente del estadio, el tratamiento recomendado es la administración de 6 ciclos R-CHOP, profilaxis de la infiltración del SNC y RT testicular contralateral profiláctica (25-30 Gy en fracciones de 1,5-2 Gy) [9].

La mejor estrategia para reducir la recurrencia del linfoma en el SNC sigue sin estar bien definida.

Se puede utilizar la terapia intratecal con MTX (cuatro dosis) o la administración de HD-MTX sistémico vía intravenosa (dos dosis después de finalizar el esquema R-CHOP).

Parece que los últimos datos publicados apoyan más la utilización de la terapia sistémica [10].

Está en marcha el ensayo IELSG30 que incluye tanto la quimioterapia intratecal como la profilaxis sistémica con HD MTX (1,5 g/m<sup>2</sup>), para intentar disminuir las recaídas en el SNC que aún se producen utilizando una de las dos estrategias.

El seguimiento se debe realizar como en los LBDCG.

### TRATAMIENTO DE PACIENTES EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

No existe un enfoque terapéutico estándar para estas situaciones, más que realizar un abordaje como en los LBDCG ganglionares utilizando terapia CART si la recaída es precoz y QT de rescate seguida de TPHA en los pacientes quimiosensibles si la recaída es tardía.





# LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES PRIMARIO CUTÁNEO TIPO PIERNA

## VALORACIÓN INICIAL Y PRONÓSTICA

El diagnóstico debe realizarse mediante biopsia incisional.

El estudio de extensión se realiza de modo similar a otros linfomas agresivos. El estudio de imagen de elección es la PET-TC, pues son tumores metabólicamente ávidos.

Para la estadificación se emplea el sistema TNM: aproximadamente el 20-30% están en estadio T1 (afectación solitaria), el 50-60% en T2 (múltiples lesiones en una o dos regiones contiguas) y el 10-20% en T3 (afectación cutánea generalizada). Al diagnóstico no hay afectación nodal ni visceral, por ello todos son N0 M0. En caso de objetivar afectación extracutánea, se debe hacer el diagnóstico diferencial con un linfoma sistémico con afectación cutánea.

Es agresivo, con una supervivencia global a los 5 años del 50-60%. Es frecuente la diseminación extracutánea (45% de los casos) [11].

Los factores asociados a peor pronóstico son la edad avanzada, la localización en las piernas, las lesiones multifocales (estadio T3) y la presencia de la mutación *MYD88* y la expresión de *MYC*, *BCL2* y/o *BCL6*.

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

### TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

La experiencia se basa en datos retrospectivos. Las terapias más comunes son R-CHOP (o *like*), la radioterapia o bien terapias combinadas [12,13].

- Estadio localizado (estadio T1-T2): R-CHOP (3-6 ciclos) y RT (40Gy).
- Enfermedad diseminada (T3): R-CHOP.

Se recomienda profilaxis del SNC especialmente en estadio T3.

La monoterapia con RT o RT con Rituximab se reserva para los pacientes que no son candidatos a quimioterapia [14].

## TRATAMIENTO DE PACIENTES EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

No existe un enfoque terapéutico estándar. Se recomienda un abordaje como en los LBDCG ganglionares.

- En algunos casos se podrá ofrecer radioterapia local paliativa.
- Se han comunicado respuestas con ibrutinib [15] y con lenalidomida [16,17].

Se desconoce si la quimioterapia en altas dosis podría rescatar a estos pacientes, pero es una opción razonable para los más jóvenes y sin comorbilidades.

El seguimiento se debe realizar como en los LBDCG.

## LINFOMA DE CÉLULAS B GRANDES INTRAVASCULAR

### VALORACIÓN INICIAL Y PRONÓSTICA

Aunque el sistema nervioso central (SNC) es el órgano más frecuentemente afectado, a menudo se puede diagnosticar en órganos más accesibles, como la piel y la médula ósea, o guiado por FDG-PET. La biopsia cutánea al azar, sin lesión cutánea aparente, puede ser diagnóstica siempre que sea incisional o escisional, no un punch [18].

La valoración inicial es la misma que la indicada en los LBDCG, incluyendo las siguientes exploraciones:

- Punción lumbar: el LCR suele mostrar aumento de proteínas y glucosa, pero rara vez se ven células malignas hasta llegar a fases avanzadas [19].



- RM cerebral o TAC.
- FDG-PET: es un tumor ávido.
- Análisis de mutaciones propias de este linfoma, en particular de *MYD88*, *CD79B* y *PIM1*, que pueden detectarse en el plasma, lo cual sugiere un potencial de la biopsia líquida [20].

El diagnóstico a menudo se retrasa por la ausencia de masas en las pruebas de imagen (falsos negativos en TAC y RMN).

Para la estadificación se usa la clasificación de Ann-Arbor (70%-90% estadio IV) [21,22].

En la valoración pronóstica se utiliza el IPI, que suele ser de alto riesgo.

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

### TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

El esquema más utilizado es R-CHOP asociado a terapia dirigida al SNC como metotrexato intratecal (MTX-IT) o metotrexato intravenoso (MTX-IV) en dosis altas [21-23].

Se han descrito reacciones pulmonares severas con la primera infusión de rituximab, por lo que se recomienda retrasar rituximab al 3º o 4º día de la quimioterapia en pacientes con alta carga tumoral o con síntomas respiratorios.

La consolidación con TPHA precoz parece mejorar los resultados [24,25], pero no hay estudios prospectivos que demuestren su beneficio.

En formas localizadas cutáneas y en pacientes frágiles puede considerarse tratar solo con radioterapia.

## TRATAMIENTO DE PACIENTES EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

No existe un enfoque terapéutico estándar para estas situaciones, por lo que se recomienda realizar un abordaje como en los LBDCG ganglionares.

El seguimiento se debe realizar como en los LBDCG.

## LINFOMA PRIMARIO ASOCIADO A DERRAME EBV Y HHV-8 NEGATIVO

### VALORACIÓN INICIAL Y PRONÓSTICA

Nueva entidad provisional reconocida en base a características demográficas (60% de los casos descritos en Japón), inmunofenotípicas, genéticas y moleculares, comportamiento clínico y evolución [26,27].

Los pacientes suelen ser ancianos, sin inmunodeficiencia subyacente, con afectación exclusiva de cavidades corporales, más frecuente de la cavidad pleural [1,2]. Suelen tener una afección subyacente que provoca sobrecarga de líquidos, como insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia renal o ascitis, sugiriendo que la patogénesis obedece a una estimulación serosa crónica.

### DIAGNÓSTICO

Se basa en la demostración del derrame en la cavidad correspondiente y el examen del líquido [1]:

- Morfología: numerosas células linfomatosas grandes con hallazgos citológicos variables: citología centroblástica (41% de los casos), pleomórfica o anaplásica (30%), inmunoblástica (26%) o incluso plasmablástica (3%).
- Inmunofenotipo: expresan CD45 la mayoría y marcadores pan-B como CD20 y PAX5. La presencia del VEB se detecta en una minoría de casos (6%) y son negativos para el HHV8.



Todos los casos están en estadio IV por definición.

Es importante el diagnóstico diferencial, especialmente con el linfoma primario de cavidades y el linfoma asociado a cavidades [26,28]:

|                | EB-LBCL*                      | Linfoma primario de cavidades | Linfoma asociado a pnotórax |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Edad (mediana) | 79 años                       | 40+ años                      | 37 años                     |
| Sexo (M:F)     | 5:4                           | Casi exclusivo varones        | 12:1                        |
| VIH            | Negativo                      | Mayoría positivos             | Negativo                    |
| Etiología      | Sobrecarga líquidos           | HIV, HHV8, VEB                | Neumotórax artificial       |
| Localización   | Pleura, pericardio, peritoneo | Pleura, pericardio, peritoneo | Mayoría pleural             |
| Presentación   | Derrame                       | Derrame                       | Sólido                      |
| CD45           | + (76%)                       | +/- (74%)                     | +                           |
| CD20           | + (96%)                       | -/+ (17%)                     | +                           |
| CD138          | -/+ (6%)                      | +/- (70%)                     | -                           |
| HHV8           | -                             | +                             | -                           |
| EBV            | -/+ (9%)                      | +(82%)                        | +                           |

\*EB-LBCL: effusion-based large B-cell lymphoma

## PRONÓSTICO

Los factores con influencia en la supervivencia que se han descrito son:

- Factores pronósticos favorables: etnia japonesa [26], derrame pericárdico y expresión de CD20 [29], ausencia de infecciones virales (como VHC) y morfología menos agresiva [30].
- Factores pronósticos desfavorables: derrame peritoneal y edad ≥ 79 años [26].

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

No se dispone de un régimen estándar de tratamiento. Algunos pacientes mueren en un periodo corto de seguimiento, mientras que otros mantienen remisión completa tras el drenaje sin quimioterapia. La decisión se deberá tomar de forma individualizada teniendo en cuenta las características del paciente (edad, estado general, comorbilidades y preferencias personales del paciente).

- Drenaje sin quimioterapia sistémica: puede considerarse en pacientes ancianos que no pueden tolerar la quimioterapia o con comorbilidades.
- Quimioterapia sistémica con CHOP, CHOP-like o R-CHOP tras el drenaje: en pacientes sin contraindicación o comorbilidades.

No hay datos en cuanto al seguimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ferreri AJ, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003;21(2):266-72. PMID: 12525518.
- [2] Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5711-5. PMID: 17116938.
- [3] 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. PMID: 27132696.
- [4] 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; 4(11):e510-e523. PMID: 29054815.

- [5] Fritsch K, et al. High- dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia* 2017; 31,846-852. PMID: 27843136.
- [6] Grommes C, et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. *Blood* 2019; 133(5):436-445. PMID: 30567753.
- [7] 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. PMID: 29986852.
- [8] Pollari M, et al. Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma-Clinical, Molecular, and Immunological Features. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 11;13(16):4049. PMID: 34439203.
- [9] Vitolo U, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 10;29(20):2766-72. PMID: 21646602.
- [10] Mannisto S, et al. Intravenous but not intrathecal central nervous system-directed chemotherapy improves survival in patients with testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;115:27-36. PMID: 31082690.
- [11] Willemze R, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14. PMID: 30635287.
- [12] Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network.
- [13] Gilson D, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018 *British Journal of Dermatology* (2019)180, pp496–526. PMID: 30561020.
- [14] Heinzerling LM, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer*. 2000;89(8):1835-44. PMID: 11042581.
- [15] Gupta E, et al. Excellent Outcome of Immunomodulation or Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Highly Refractory Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Rare Tumors*. 2015;7(4):6067. PMID: 26788279.



- [16] Al Dhafiri M, et al. Effectiveness of lenalidomide in relapsed primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Clin Case Rep*. 2019;7(5):964-7. PMID: 31110725.
- [17] Beylot-Barry M, et al. A Single-Arm Phase II Trial of Lenalidomide in Relapsing or Refractory Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):1982-9. PMID: 29596904.
- [18] Enzan N, et al. Incisional random skin biopsy, not punch biopsy, is an appropriate method for diagnosis of intravascular large B cell lymphoma: a clinicopathological study of 25 patients. *Br J Dermatol*. 2019 Jul;181(1):200-1. PMID: 30609011.
- [19] Matsue K, et al. High frequency of neurolymphomatosis as a relapse disease of intravascular large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2011 Oct 1;117(19):4512-21. PMID: 21448935.
- [20] Suehara Y, et al. Liquid biopsy for the identification of intravascular large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2018 Jun;103(6):e241-4. PMID: 29472348.
- [21] Brunet V, et al. Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: A retrospective study of 29 case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(5):e5985. PMID: 28151891.
- [22] Rajyaguru DJ, et al. Intravascular large B-cell lymphoma in the United States (US): a population-based study using Surveillance, Epidemiology, and End Results program and National Cancer Database. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(9):1-9. PMID: 28278725.
- [23] Shimada K, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):593-602. PMID: 32171071.
- [24] Kato K, et al. Outcome of patients receiving consolidative autologous peripheral blood stem cell transplantation in the frontline treatment of intravascular large B-cell lymphoma: Adult Lymphoma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Sep;54(9):1515-7. PMID: 30809035.
- [25] Meissner J, et al. 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):650-2. PMID: 27991887.

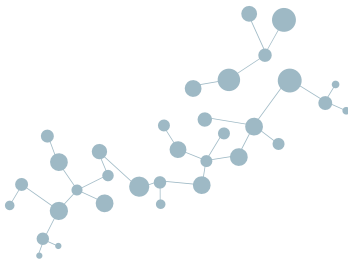




- [26] Gisriel SD et al. Human herpesvirus 8-negative effusion-based large B-cell lymphoma: a distinct entity with unique clinicopathologic characteristics. *Modern Pathology* 2022;35:1411-1422. PMID: 35562413.
- [27] Kaji D. et al. Primary human herpesvirus 8-negative effusion-based lymphoma: a large B-cell lymphoma with favorable prognosis. *Blood Adv* 2020;4:4442-50. PMID: 32936906.
- [28] Pan, Z. G. et al. Extracavitary KSHV-associated large B-cell lymphoma: a distinct entity or a subtype of primary effusion lymphoma? study of 9 cases and review of an additional 43 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1129-40. PMID: 22790853.
- [29] Kubota, T. et al. Age and CD20 expression are significant prognostic factors in human herpes virus-8-negative effusion-based lymphoma. *Am J Surg. Pathol* 2018; 42:1607-16. PMID: 30273194.
- [30] Kim, M. et al. Human herpesvirus 8-negative effusion-based lymphoma with indolent clinical behavior in an elderly patient: a case report and literature review. *Oncol Lett* 2020; 20: 343. PMID: 33123254.



**10**



# **LINFOMAS B DE CÉLULAS GRANDES VEB+**



## LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES POSITIVO PARA VEB, NOS [1, 3, 7, 9, 10, 11]

### INTRODUCCIÓN

Clínicamente, los pacientes tienden a ser diagnosticados a una edad avanzada, aunque hay varias publicaciones en pacientes menores de 50 años.

Los pacientes tienden a tener tasas más altas de compromiso extraganglionar, siendo el tracto gastrointestinal, la piel y la médula ósea los sitios más comúnmente afectados. Además, hay una mayor proporción de pacientes con niveles elevados de LDH, y un estadio clínico más avanzado, así como un peor estado funcional (ECOG) que los pacientes con LDCGB-VEB negativo.

La necrosis ganglionar y extraganglionar es una característica común que se observa en la tomografía computarizada en comparación con LDCGB-VEB negativo.

Es importante tener en cuenta que no existe un límite claro para una expresión positiva de EBER, ya que los estudios publicados anteriormente han utilizado tasas de positividad que oscilan entre el 10 % y el 50 % de las células tumorales.

### VALORACIÓN INICIAL

- Pruebas generales (Capítulo 1).
- Misma valoración inicial que LBDCG.
- Aunque no hay consistencia en la literatura con respecto al umbral para la positividad de EBER, la clasificación de la OMS de 2016 sugiere una positividad de >80%.



## VALORACIÓN PRONÓSTICA

- Índice Pronóstico Internacional (IPI)
  - Estadio Ann Arbor (III-IV).
  - Edad mayor de 60 años.
  - Elevación LDH.
  - Dos o más sitios extraganglionares afectados.
  - 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        |

Según el estudio de Oyama et cols. [11] una edad mayor de 70 años y/o la presencia de síntomas B confieren un peor pronóstico a este tipo de pacientes.

- GELL Score
  - Estado general (Escala ECOG) 2 o superior.
  - Dos o más sitios extraganglionares afectados.
  - Albúmina >3,5 g/dL.
  - Elevación LDH.
  - Ratio Plaquetas/Linfocitos >455.

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

| RIESGO     | PUNTUACIÓN |
|------------|------------|
| Bajo       | 0          |
| Intermedio | 1-2        |
| Alto       | 3-5        |

## TRATAMIENTO

- Con los datos disponibles actualmente, el enfoque estándar para LDCGB-VEB+ y las opciones de tratamiento deben seguir las pautas actuales de DLBCL *de novo*.
- Dada la alta expresión de CD30 en LDCGB-VEB+, se ha investigado un posible papel del uso brentuximab vedotina (BV), cuyo uso sería por el procedimiento de Uso Compasivo.
- El estudio POLARIX [9] utilizó polatuzumab vedotin en combinación con R-CHP y lo comparó con R-CHOP en un ensayo clínico aleatorizado.

El ensayo cumplió con el criterio principal de valoración con una SLP a los 2 años de 76,7 versus 70,2 %, respectivamente, sin diferencia de SG hasta la fecha.

Dado que el estudio no excluyó LDCGB-VEB+, es probable que este régimen se convierta en la opción preferida para esta entidad.

Estudios adicionales en el entorno posterior a la comercialización deberían confirmar su eficacia en LDCGB-VEB+.

- En los pacientes con recaída tardía se recomienda la realización de un TASPE a los pacientes con enfermedad quimio-sensible a la quimioterapia de rescate.

En las recaídas precoces la recomendación es la realización de terapia CART.

Podría considerarse el alo-TPH en pacientes seleccionados que hayan fracasado a la terapia CART.



## ÚLCERA MUCOCUTÁNEA VEB POSITIVA [2, 3]

### VALORACIÓN INICIAL/CONSIDERACIONES GENERALES

- Generalmente es una afección localizada y no afecta la médula ósea, los ganglios linfáticos, el hígado o el bazo y no está asociada con la viremia por VEB.
- Uno de los factores de riesgo más destacables para su desarrollo es la inmunosupresión, (inmunosupresión iatrogénica (56 %), asociada con la edad (40 %) e inmunosupresión primaria (4 %).
- El estudio de esta afección generalmente implica una evaluación histológica con inmunohistoquímica.
- Se pueden realizar estudios de imagen con o sin biopsia de médula ósea para descartar compromiso sistémico
- Generalmente se presenta con ulceraciones bien delimitadas y aisladas en la mucosa orofaríngea (52 %), en la piel (29 %) o en el tracto gastrointestinal (19 %).
- Las características clínicas, específicamente la naturaleza localizada y la ausencia de una lesión de masa, son fundamentales para diferenciarlos de DLBCL.

### TRATAMIENTO

- La mayoría de los casos de úlceras mucocutáneas positivas para VEB tienen un curso benigno y responden bien al tratamiento conservador alcanzando respuestas completas de forma espontánea y/o con la reducción de sus terapias inmunosupresoras.
- Existen casos más persistentes que han requerido un tratamiento más agresivo. Algunas publicaciones han indicado una excelente respuesta a la terapia con anticuerpos dirigidos contra CD20 o CD30, radiación local, escisión quirúrgica, quimioterapia o una combinación de estos tratamientos.



## **LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES ASOCIADO CON INFLAMACIÓN CRÓNICA [2, 5]**

El linfoma difuso de células B grandes asociado con inflamación crónica (DLBCL-CI, por sus siglas en inglés) se define como “aquella que se presenta en el contexto de una inflamación crónica prolongada y muestra una asociación con el virus de Epstein-Barr (VEB)”.

Las características de DLBCL-CI, considerado un linfoma agresivo, se definen principalmente sobre la base de piotórax asociado linfoma (PAL). Con la interrupción del neumotórax artificial como tratamiento para la tuberculosis, la PAL se ha vuelto muy rara, pero otros ejemplos de DLBCL-CI citados por la OMS incluyen casos asociados con osteomielitis crónica, implantes metálicos y úlceras cutáneas crónicas.

El pronóstico es variable y depende del origen del linfoma. Se ha informado que la supervivencia general a los cinco años en PAL es del 20% al 35%<sup>3</sup>, con un mejor resultado en aquellos pacientes que logran la remisión completa con quimioterapia y/o radioterapia.

## **LINFOMA DE CÉLULAS B GRANDES POSITIVO PARA VEB ASOCIADO A FIBRINA [8]**

Algunos autores han propuesto que los Linfomas de células B grandes VEB+ asociados a Fibrina representan una forma de DLBCL-IC debido al inmunofenotipo compartido y la presencia de un componente inflamatorio en algunos casos. Sin embargo, otros señalan la ausencia de antecedentes de inflamación crónica de larga duración o una lesión formadora de masa en la mayoría de los casos como características que sugieren una patogenia alternativa. Algunos estudios respaldan la conclusión de que estas proliferaciones microscópicas de células B positivas para VEB que ocurren en espacios anatómicos restringidos o localizados son lo





suficientemente diferentes de DLBCL-IC para justificar la clasificación como una entidad separada.

Su latencia es más corta y tiene un curso indolente con una mortalidad significativamente menor respecto a DLBCL-IC, incluso en pacientes que no recibieron quimioterapia.

Su diagnóstico ocurre como hallazgo casual sin una masa asociada y muestran un fondo visible de fibrina sin borramiento de la arquitectura tisular normal en el examen histológico.

Los casos susceptibles de resección completa, como las lesiones quísticas, pueden curarse solo con cirugía.

La enfermedad cardíaca o vascular primaria puede estar asociada con condiciones comórbidas y puede persistir o reaparecer después de la resección y la quimioterapia sistémica.

## GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE [4]

La clasificación histológica (Grado 1 a 3) se basa en el número y la densidad de células B atípicas VEB+, lo cual es esencial para predecir mejor el curso de la enfermedad y guiar la terapia.

La enfermedad es universalmente extraganglionar; por lo tanto, la estadificación convencional con el sistema de estadificación de Ann Arbor no es útil, dado que, por definición, todos los casos se consideran estadio IV.

Afectación pulmonar descrito en todos los casos (aproximadamente de uno a dos tercios de los pacientes presentan síntomas respiratorios por lo que se realizan estudios por imágenes, y los restantes se identifican incidentalmente por estudios pulmonares anormales), además se observa una afectación del sistema nervioso central (SNC; 40 %), la piel (34 %), los riñones (19 %) y el hígado (17 %).



## TRATAMIENTO

- El tratamiento en pacientes de bajo grado se basa en dosis escalonadas de IFN-alfa2b mientras que los pacientes con enfermedad de alto grado son tratados con esquemas tipo R-DA-EPOCH.
- La terapia con IFN- $\alpha$ , se realiza inicialmente a una dosis de 7,5 millones de unidades internacionales (MIU) 3 veces por semana, que se escala según la tolerancia, cada 1 a 2 semanas y se continua durante 1 año después de la mejor respuesta.
- Los pacientes de alto grado son candidatos a R-DA-EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab ajustados en dosis) cada 3 semanas durante 6 ciclos.
- Los pacientes que progresan a enfermedad de alto grado durante o después del tratamiento con IFN son candidatos a R-DA-EPOCH secundario. Así mismo, se puede administrar IFN a aquellos pacientes que progresaron o recayeron con enfermedad de bajo grado durante o después de R-DA-EPOCH.

## TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO DE CÉLULAS B POLIMÓRFICAS POSITIVAS PARA VEB, NOS [3, 6, 12]

Entidad clínica de pacientes inmunodeprimidos, de mayor a menor frecuencia inmunodeficiencia primaria, postransplante de órgano sólido o hematológico, contextos autoinmunes, VIH, senescencia, etc.

La mayoría de los pacientes requirieren tratamiento, existen una amplia gama de opciones de tratamiento, incluida la suspensión de la inmunosupresión, la institución de la terapia antirretroviral



en pacientes con VIH, infusión de linfocitos de donantes, rituximab con o sin una variedad de agentes quimioterapéuticos y/o esteroides, quimio-radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas.

Se observaron respuestas marcadas en pacientes con inmunosupresión autoinmune/iatrogénica después de retirar los agentes inmunosupresores y en pacientes con VIH/SIDA, en quienes se logró la resolución completa después del inicio de antiretrovirales (TARGA).

Los pacientes con inmunodeficiencia primaria subyacente pueden tener un mayor riesgo de desarrollar LPD adicionales relacionados con la inmunodeficiencia y, por lo tanto, deben ser monitoreados de cerca incluso si la LPD polimórfica inicial se ha resuelto.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, Chan JKC, Cheuk W, Chng WJ, Choi JK, Chuang SS, Coupland SE, Czader M, Dave SS, de Jong D, Du MQ, Elenitoba-Johnson KS, Ferry J, Geyer J, Gratzinger D, Guitart J, Gujral S, Harris M, Harrison CJ, Hartmann S, Hochhaus A, Jansen PM, Karube K, Kempf W, Khoury J, Kimura H, Klapper W, Kovach AE, Kumar S, Lazar AJ, Lazzi S, Leoncini L, Leung N, Leventaki V, Li XQ, Lim MS, Liu WP, Louissaint A Jr, Marcogliese A, Medeiros LJ, Michal M, Miranda RN, Mitteldorf C, Montes-Moreno S, Morice W, Nardi V, Naresh KN, Natkunam Y, Ng SB, Oschlies I, Ott G, Parrens M, Pulitzer M, Rajkumar SV, Rawstron AC, Rech K, Rosenwald A, Said J, Sarkozy C, Sayed S, Saygin C, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Sohani AR, Tooze R, Traverse-Glehen A, Vega F, Vergier B, Wechalekar AD, Wood B, Xerri L, Xiao W. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732829; PMCID: PMC9214472.
- [2] Natkunam Y, Goodlad JR, Chadburn A, de Jong D, Gratzinger D, Chan JK, Said J, Jaffe ES. EBV-Positive B-Cell Proliferations of Varied Malignant Po-



tential: 2015 SH/EAHP Workshop Report-Part 1. *Am J Clin Pathol*. 2017 Feb 1;147(2):129-152. doi: 10.1093/ajcp/aqw214. PMID: 28395107; PMCID: PMC6248636.

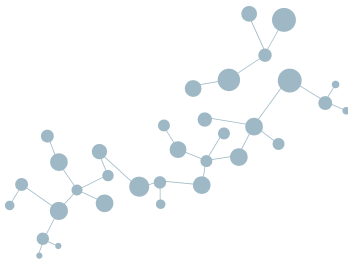
- [3] Marques-Piubelli ML, Salas YI, Pachas C, Becker-Hecker R, Vega F, Miranda RN. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders and lymphomas: a review. *Pathology*. 2020 Jan;52(1):40-52. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.006. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31706670.
- [4] Melani C, Jaffe ES, Wilson WH. Pathobiology and treatment of lymphomatoid granulomatosis, a rare EBV-driven disorder. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1344-1352. doi: 10.1182/blood.2019000933. PMID: 32107539; PMCID: PMC7162687.
- [5] Loong, F., Chan, A., Ho, B. et al. Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation as an incidental finding and new clinical scenarios. *ModPathol* 23,493501(2010).<https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.168>.
- [6] DeStefano, C.B., Desai, S.H., Shenoy, A.G. and Catlett, J.P. (2018), Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol*, 182: 330-343. <https://doi.org/10.1111/bjh.15263>.
- [7] Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN, Young KH, Chavez JC, Sotomayor EM. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018 Jul;93(7):953-962. doi: 10.1002/ajh.25112. PMID: 29984868.
- [8] Boyer DF, McKelvie PA, de Leval L, Edlefsen KL, Ko YH, Aberman ZA, Kovach AE, Masih A, Nishino HT, Weiss LM, Meeker AK, Nardi V, Palisoc M, Shao L, Pitaluga S, Ferry JA, Harris NL, Sohani AR. Fibrin-associated EBV-positive Large B-Cell Lymphoma: An Indolent Neoplasm With Features Distinct From Diffuse Large B-Cell Lymphoma Associated With Chronic Inflammation. *Am J Surg Pathol*. 2017 Mar;41(3):299-312. doi: 10.1097/PAS.0000000000000775. PMID: 28195879.
- [9] Malpica, L, Marques-Piubelli, ML, Beltran, BE, Chavez, JC, Miranda, RN, Castillo, JJ. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2022 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022; 97( 7): 951- 965. doi:10.1002/ajh.26579.
- [10] Beltran BE, Castro D, Villela L, et al. A novel prognostic index for patients with EBV-DLBCL NOS: a study from the Grupo De Estudio Latinoamericano De Linfoproliferativos (GELL). *Blood*. 2021;138-(Supplement 1):1436. doi:10.1182/BLOOD-2021-151389.



- [11] Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13(17):5124-5132.
- [12] Beatriz Albarrán Severo M<sup>a</sup> Dolores Caballero Miguel Cabezudo Moreno • Erik de Cabo López Borja Cidoncha Morcillo Francisco Javier Díaz Gálvez Silvia Fernández Ferrero Ramón García Sanz Marcos González Díaz Norma Gutiérrez Gutiérrez Roberto Hernández Martín Jorge Labrador Gómez Alejandro Martín García-Sancho Marta Megido Lahera Emilia Pardal de la Mano Hospital M<sup>a</sup> Jesús Peñarrubia Ponce José Antonio Queizán Hernández Concha Román Curto Alicia Smucler Simonovich M<sup>a</sup> Jesús Vidal Manceñido *Guía de Linfomas de Castilla y León* 2020. ISBN: 978-84-09-17278-8.



**11**



# **LINFOMAS B DE CÉLULAS GRANDES DEL ESPECTRO PLASMABLÁSTICO**



## LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES B ALK POSITIVO

### DIAGNÓSTICO

- Morfología: linfocitos tipo inmunoblastos o plasmablastos [1].
- Inmunofenotipo: ausencia de expresión de marcadores de linfocito B (CD20, CD79a) y T (CD3). Puede expresar CD30, aunque lo habitual es que sea negativo. Característicamente positivo para CD138 y CD38 y expresión citoplasmática de IgA kappa o lambda.
- Inmunohistoquímica: positivo para ALK, con un parón citoplasmático granular. Citogenéticamente se suele asociar a la t(2;17).

### ESTUDIO Y ESTADIFICACIÓN

- El estudio inicial incluirá un hemograma, bioquímica con LDH y PET-TC como prueba de imagen.
- Para el estadiaje, la escala de Ann Arbor.
- La escala IPI permitirá una valoración del riesgo. En general, se consideran pacientes de alto riesgo aquellos con un estadio Ann Arbor III o IV y un IPI alto.

### TRATAMIENTO

- No existe un tratamiento estándar, las recomendaciones se basan en series de casos. Teniendo en cuenta su agresividad y escasa respuesta a tratamientos como el CHOP, se recomiendan esquemas más intensos, como el DA-EPOCH sin rituximab (dado que no marca el CD20) [2].
- No hay suficiente evidencia como para recomendar o no el autotrasplante como consolidación en primera remisión





completa. Por nuestra parte se recomienda valorar de manera individualizada cada caso.

- En el caso de recaída/refractario, tampoco hay un consenso. Existe publicado un caso clínico de un paciente tratado con crizotinib [3] que alcanzó una RP con una progresión muy rápida. En otro caso clínico el paciente fue tratado con el inhibidor del *check point* nivolumab [4] y obtuvo RC y el paciente estaba siendo considerado para alo-TPH en el momento de publicación del caso. El nivolumab se podría considerar en pacientes en recaída/refractarios, aunque se necesitan ensayos clínicos que confirmen su eficacia.

## LINFOMA PLASMABLÁSTICO

### DIAGNÓSTICO

- Linfoma poco frecuente. Se suele dar en pacientes VIH positivo, aunque también puede aparecer en VIH negativos, generalmente pacientes inmunodeprimidos por inmunosupresión en el contexto de un trasplante de órganos sólido [5].
- Morfología plasmocitoide.
- Inmunofenotipo: expresión débil o ausencia de expresión del CD45, CD20, CD79a, PAX5, con positividad para VS38c, CD38, NUM1, CD138 y un Ki67 elevado.

### ESTUDIO Y ESTADIFICACIÓN

- Estudios iniciales: hemograma, bioquímica, PET-TC, tinción por EBNA para demostrar coinfección por el VEB, pues suele existir coinfección.



- Se recomienda realizar punción lumbar para estudio citológico y por citometría de flujo.
- Estadiaje usando la escala Ann Arbor y valoración pronóstica mediante el IPI. Para la valoración de la profilaxis del SNC se empleará el IPI-SNC.

## TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA [6]

- Si el paciente es VIH positivo el tratamiento antirretroviral (TARGA) es muy importante [7], además de contar con la ayuda de un infectólogo para valorar posibles interacciones medicamentosas. Es crucial también una adecuada profilaxis antibiótica, antifúngica y antiviral activa, así como recuentos regulares de CD4 y si son inferiores a 200 células/ml iniciar profilaxis frente al *pneumocystis*.
- El tratamiento de elección sería DA-EPOCH u otros tratamientos intensivos (hyper-CVAD, CODOX-M/IVAC) si el estado general del paciente es bueno. En el caso de pacientes con deterioro importante del estado general se puede utilizar es esquema CHOP. Es recomendable añadir al tratamiento bortezomib [8] 1,3 mg/m<sup>2</sup> (días 1, 4, 8, 11 o 1 y 8) [9], vigilando posibles toxicidades como la neurotoxicidad. También hay publicada una serie de 7 casos [10] en los el DA-EPOCH se combina con daratumumab obteniendo buena respuesta.
- No se recomienda asociar rituximab salvo que el tumor exprese CD20.
- Se valorará autotrasplante, como consolidación en primera remisión completa, en pacientes con factores de alto riesgo [11]. Se consideran factores de alto riesgo: IPI >2, VIH



negativo, reordenamiento MYC, delección TP53, cualquier respuesta al tratamiento de primera línea que no sea RC.

- En cuanto a la profilaxis del SNC, las recomendaciones son las mismas que en el linfoma DCGB.

## TRATAMIENTO RECAÍDAS

Lo mejor es incluir al paciente en un ensayo clínico. Se han comunicado series de pocos pacientes con buena respuesta a la combinación de daratumumab con ICE [12]. También se puede valorar tratamiento con lenalidomida [13] o inhibidores del *check-point* [14]. Hay que tener en cuenta que estas opciones terapéuticas son en base a casos clínicos.

## TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS A VHH8

### Linfoma difuso de células grandes B VHH8 positivo, NOS

---

## DIAGNÓSTICO

- Linfoma muy poco frecuente, generalmente asociado a infección por VIH, con coinfección por VHH-8 [15] (se puede demostrar por la positividad a LANA-1 por inmunohistoquímica) y negatividad para el VEB.
- Morfología: los linfocitos tienen aspecto plasmocitoide y suelen presentar restricción monoclonal lambda de la IgM.
- Inmunofenotipo: expresión variable de CD45, CD20 y CD30. Generalmente negativos para CD79a, CD38, CD138 y EBER. Suelen expresar marcadores terminales como MUM1.



## ESTUDIO Y ESTADIFICACIÓN

- Estudios iniciales: hemograma, bioquímica con LDH y serologías para VIH, VHH-8 y VEB. Como prueba de imagen se recomienda el PET-TC.
- En cuanto al estadiaje, es frecuente la afectación extraganglionar y es infrecuente que se encuentren células tumorales en líquido pleural, pericárdico o ascítico.

## TRATAMIENTO

- No existen muchos casos clínicos publicados en la literatura y las recomendaciones de tratamiento se basan en dichos casos clínicos [16].
- Dada su agresividad y mal pronóstico, se recomienda el uso de esquemas intensivos como el DA-EPOCH, HyperCVAD o CODOX-M/IVAC. Si el tumor expresa el CD20, se puede añadir rituximab.
- En cuanto al autotrasplante, en este contexto, no hay evidencia que lo apoye o lo rechace, por lo que es razonable realizar un planteamiento individualizado en función de la edad, las comorbilidades y la respuesta al tratamiento de inducción.

## Linfoma de cavidades

---

## DIAGNÓSTICO

- Linfoma que generalmente afecta a pacientes inmunodeprimidos [17], VIH positivo, receptores de trasplante de órgano sólido y pacientes ancianos inmunodeprimidos por el mecanismo de inmunosenescencia.



- Morfología: presencia de células tumorales (immunoblastos, plasmablastos o células de aspecto anaplásico) en cavidades como pleural, pericárdica o peritoneal, con ausencia de masas extracavitarias.
- Para su diagnóstico se requiere demostrar la infección por VHH-8 (por serología o inmunohistoquímica con LANA-1).
- Inmunofenotipo: ausencia de marcadores típicamente B (CD19, CD20, CD79a) o T (CD4, CD8, CD3), presencia del CD45 y marcadores asociados a la activación del linfocito (CD30, CD38, CD71, CD138) y marcadores de diferenciación a célula plasmática (CD138).

## ESTUDIOS Y ESTADIFICACIÓN

- Estudio inicial: hemograma completo, bioquímica con LDH, serología para VIH, VEB y VHH-8. Pruebas de imagen (preferible PET-TC) y biopsia de médula ósea en caso de citopenias. No se recomienda de forma sistemática la punción lumbar al diagnóstico, salvo datos clínicos que sugieran infiltración.
- En este tipo de linfoma todos los casos son estadio IV, por lo que el estadiaje Ann Arbor no se recomienda y la valoración del riesgo con la escala IPI no ha sido validada.

## TRATAMIENTO

- Si el paciente es VIH positivo, es importante iniciar el tratamiento antirretroviral (TARGA) y contar con el asesoramiento de un infectólogo de cara a valorar interacciones medicamentosas.



- Tratamiento de primera línea: no hay un claro consenso, pero en general se recomiendan esquemas intensivos como el DA-EPOCH. En cuanto al uso del rituximab, se aconseja en aquellos tumores que expresan el CD20. El uso del bortezomib no está tan claro como en otros linfomas del espectro plasmablástico. En cuanto al auto-TPH, (18,19) la evidencia es escasa y se recomienda usarlo en casos de linfoma en recaída o refractarios.
- Tratamiento en recaída/refractario: la evidencia es escasa. Existen casos de remisión tras uso de antivirales frente al VHH-8 [20,21]. También se ha empleado el brentuximab vedotín [22] y radioterapia [23], consiguiendo remisiones completas y se han comunicado casos de respuesta con pembrolizumab [24].

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Xing X, Lin D, Ran W, Liu H. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma of the duodenum: A case report and review of the literature. *Exp Ther Med*. 2014 Aug;8(2):409-12.
- [2] Jiang XN, Yu BH, Wang WG, Zhou XY, Li XQ. Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma: Clinico-pathological study of 17 cases with review of literature. *PloS One*. 2017;12(6):e0178416.
- [3] Li J, Ouyang J, Zhou R, Chen B, Xu Y. Promising response of anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma to crizotinib salvage treatment: case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):6977-85.
- [4] Sandoval-Sus JD, Brahim A, Khan A, Deutsch Y, Raphael B, Ansari-Lari A et al. Complete Response of Primary Refractory ALK-Positive Large B-Cell Lymphoma Treated With Single-Agent Nivolumab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Mar;20(3):e113-7.
- [5] Castillo JJ, Reagan JL. Plasmablastic lymphoma: a systematic review. *ScientificWorldJournal*. 2011 Mar 22;11:687-96.



- [6] Bibas M, Castillo JJ. Current knowledge on HIV-associated Plasmablastic Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014064.
- [7] Combination antiretroviral therapy accelerates immune recovery in patients with HIV-related lymphoma treated with EPOCH: a comparison within one prospective trial AMC034: *Leukemia & Lymphoma*: Vol 59, No 8 [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2017.1403597?journalCod=e:ilal20>.
- [8] Dittus C, Grover N, Ellsworth S, Tan X, Park SI. Bortezomib in combination with dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) induces long-term survival in patients with plasmablastic lymphoma: a retrospective analysis. *Leuk Lymphoma*. 2018 Sep;59(9):2121-7.
- [9] Castillo JJ, Reagan JL, Sikov WM, Winer ES. Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2015 May;169(3):352-5.
- [10] Kyoung Ryu Y, Ricker EC, Soderquist CR, Francescone MA, Lipsky AH, Amengual JE. Targeting CD38 with advanced-stage plasmablastoid large B-cell lymphoma. *J. Clin. Med*. 2022, 11, 4928.
- [11] Al-Malki MM, Castillo JJ, Sloan JM, Re A. Hematopoietic cell transplantation for plasmablastic lymphoma: a review. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2014 Dec;20(12):1877-84.
- [12] Dittus C, Miller JA, Wehbie R, Castillo JJ. Daratumumab with ifosfamide, carboplatin and etoposide for the treatment or relapsed plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2022; 198: e32-e34.
- [13] Marrero WD, Cruz-Chacón A, Castillo C, Cabanillas F. Successful Use of Bortezomib-Lenalidomide Combination as Treatment for a Patient With Plasmablastic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Jul;18(7):e275-7.
- [14] Damlaj M, Alzayed M, Alahmari B, Alhejazi A, Alaskar A, Alzahrani M. Therapeutic Potential of Checkpoint Inhibitors in Refractory Plasmablastic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Oct;19(10):e559-63.
- [15] Chadburn A, Said J, Gratzinger D, Chan JKC, de Jong D, Jaffe ES et al. HHV8/KSHV-Positive Lymphoproliferative Disorders and the Spectrum of Plasmablastic and Plasma Cell Neoplasms: 2015 SH/EAHP Workshop Report— Part 3. *Am J Clin Pathol*. 2017 Feb 1;147(2):171-87.

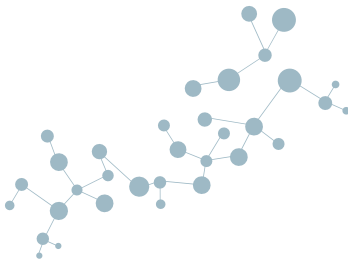


- [16] Foster WR, Bischin A, Dorer R, Aboulafia DM. Human Herpesvirus Type 8-associated Large B-cell Lymphoma: A Nonserous Extracavitary Variant of Primary Effusion Lymphoma in an HIV-infected Man: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 Jun;16(6):311-21.
- [17] Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *The Oncologist*. 2007 May;12(5):569-76.
- [18] Mirza AS, Dholaria BR, Hussaini M, Mushtaq S, Horna P, Ravindran A, et al. High-dose Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation as Consolidation Treatment for Primary Effusion Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Sep 1;19(9):e513-20.
- [19] Waddington TW, Aboulafia DM. Failure to eradicate AIDS-associated primary effusion lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell reinfusion: case report and literature review. *AIDS Patient Care STDs*. 2004 Feb;18(2):67-73.
- [20] Marquet J, Velázquez-Kennedy K, López S, Benito A, Blanchard MJ, García-Vela JA. Case report of a primary effusion lymphoma successfully treated with oral valganciclovir after failing chemotherapy. *Hematol Oncol*. 2018 Feb;36(1):316-9.
- [21] Halfdanarson TR, Markovic SN, Kalokhe U, Luppi M. A non-chemotherapy treatment of a primary effusion lymphoma: durable remission after intracavitary cidofovir in HIV negative PEL refractory to chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2006 Dec;17(12):1849-50.
- [22] Chang VA, Wang HY, Reid EG. Activity of brentuximab vedotin in AIDS-related primary effusion lymphoma. *Blood Adv*. 2019 Mar 12;3(5):766-8.
- [23] Narkhede M, Arora S, Ujjani C. Primary effusion lymphoma: current perspectives. *OncoTargets Ther*. 2018;11:3747-54.
- [24] Lurain K, Ramaswami R, Mangusan R, Widell A, Ekweide I, George J, Ambinder R, Cheever M, Gulley JL, Goncalves PH, Wang HW, Uldrick TS, Yarchoan R. Use of pembrolizumab with or without pomalidomide in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Immunother Cancer*. 2021 Feb;9(2):e002097. doi: 10.1136/jitc-2020-002097.





**12**



# **LINFOMA DE BURKITT Y LINFOMA B DE ALTO GRADO**



## VALORACIÓN INICIAL

Debe considerarse como una urgencia solicitarse las pruebas preliminares dada la rápida evolución de este tipo de linfoma.

### PETICIONES GENERALES (ver el capítulo 1)

#### INCIDIR

- Serología de virus: VHB, VHC y VIH y poblaciones linfocitarias.
- Estudio medular: Si >20% blastos (LAL madura o L3). Incluir FISH con t(8;14) 80% y t(2;8) o t(8;22) (Estas 20%).
- TAC o RMN craneal 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 o TC de cuerpo entero (si no se dispone o no candidatos a terapia intensiva).

## ESTADIFICACIÓN

En pacientes adultos suele emplearse la clasificación de Ann-Arbor modificada.

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.

---



# LINFOMA DE BURKITT

- 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

### PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI-BL)

| Factores de riesgo       |                   |           | PFS 3 años | SG 3 años |
|--------------------------|-------------------|-----------|------------|-----------|
| ≥ 40 años (1 punto)      | Bajo riesgo       | 0 puntos  | 92%        | 96%       |
| ECOG ≥ 2 (1 punto)       | Riesgo Intermedio | 1 punto   | 72%        | 76%       |
| LDH ≥ 3 LSN (1 punto)    | Alto riesgo       | ≥2 puntos | 53%        | 59%       |
| Afectación SNC (1 punto) |                   |           |            |           |

## TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

Protocolo BURKIMAB 13 PETHEMA: Distingue pacientes menores (protocolo integral) y mayores de 55 años (protocolo matizado) con numero de ciclos según respuesta y estadio.

Otras alternativas: R-CODOX-M/IVAC, R-Hyper-CVAD con MTX altas dosis y citarabina.

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 terapia estándar con R-CHOP con intratecal con metotrexate como tratamiento paliativo.

En pacientes VIH+ mantener mismas recomendaciones que en inmunocompetentes asociando terapia antirretroviral (TARGA)

## TRATAMIENTO EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

Si es posible ensayo clínico (CAR-T, anticuerpos biespecíficos, etc...).

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

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

## SEGUIMIENTO

- Tras el tratamiento
  - Anamnesis, exploración física.
  - Estudios analíticos.
  - Repetir todas las exploraciones alteradas (PET/TC, TC, RNM, estudio 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.
  - Cada 1 a 3 meses: el primer año.
  - Cada 3 meses el segundo año,
  - Cada 6 meses tres años más.
  - Anualmente durante 5 años.
- Pruebas a realizar
- Anamnesis, exploración física.
  - Estudios analíticos.

Al igual que otros linfomas agresivos solo se realizará estudio de imagen o metabólico en el seguimiento si sospecha de recaída.

## LINFOMA B DE ALTO GRADO

### **LINFOMA B DE ALTO GRADO CON DOBLE REORDENAMIENTO DE MYC Y BCL2 O TRIPLE REORDENAMIENTO MYC, BCL2 Y BCL6**

Se trata de un grupo homogéneo con fenotipo centrogerminal y clara relación genética con el difuso de células grandes B centrogerminal aunque con cierto solapamiento con el linfoma de Burkitt.

Numerosos estudios retrospectivos han demostrado malos resultados con R-CHOP. El estudio retrospectivo del registro americano Flatiron con más de 300 pacientes con doble o triple-hit demostró supervivencia más prolongada para R-EPOCH que para R-CHOP y un meta-análisis reciente ha mostrado mejoría en supervivencia global para R-DA-EPOCH comparado con R-CHOP.

El estudio CALGB/Alliance 50303 fase III con DA-EPOCH frente a R-CHOP no mostró diferencias en supervivencia global o libre de evento en el conjunto de los linfomas difusos de células grandes B.



Finalmente, el análisis de los pacientes con doble-hit no arrojó luz debido a que sólo se incluyeron 22 pacientes.

- Con estos datos la recomendación sería la administración del esquema R-DA-EPOCH.
- No se ha demostrado ventaja en el uso de trasplante autólogo en primera línea y especialmente si se usa terapia más intensiva como R-EPOCH.
- En pacientes con estadios avanzados se recomienda la administración de metotrexate intravenoso al final del tratamiento para profilaxis del SNC.
- En estadios localizados no parece necesaria la administración de terapias intensivas y R-CHOP podría ser un esquema adecuado y tampoco estaría justificada la profilaxis de SNC.
- Los pacientes con linfoma doble expresor (Myc >40% y Bcl2. >50%) no se reconocen como entidad y, aunque se ha descrito un peor pronóstico, no existen recomendaciones claras en cuanto al tratamiento.

## **LINFOMA B DE ALTO GRADO CON DOBLE REORDENAMIENTO DE MYC Y BCL6**

Se trata de un grupo mucho más heterogéneo desde el punto de vista biológico. En algunos estudios recientes se ha observado mejor pronóstico para este grupo que para los doble-hit Myc-Bcl2, aunque mayoritariamente estaban tratados con esquemas intensivos. Esta entidad sigue reconocida por la clasificación del Consenso Internacional (ICC), pero ha desaparecido de la última clasificación de la OMS.

No hay, por tanto, en estos momentos una clara recomendación de tratamiento para este grupo. La mayoría de los expertos siguen



utilizando los esquemas intensificados con R-DA-EPOCH con el llamamiento a intentar incluir este grupo de pacientes en ensayos clínicos.

## **LINFOMA B DE ALTO GRADO, NOS**

Se trata de un grupo heterogéneo de linfomas agresivos con morfología blastoide o intermedia entre difuso de células grandes y linfoma de Burkitt. Son muy poco frecuentes y no se pueden definir por características citogenéticas o moleculares en otra categoría.

No se pueden realizar recomendaciones claras en cuanto a su tratamiento. Los esquemas tipo BURKIMAB pueden ser razonables en pacientes que los puedan tolerar.

## **LINFOMA DE ALTO GRADO CON ABERRACION 11Q (WHO 2022) O LINFOMA B DE CELULAS GRANDES CON ABERRACION DE 11Q (ICC 2022)**

Morfológicamente y fenotípicamente similar a L. Burkitt clásico pero con ausencia de reordenamiento MYC y alteraciones en Cr 11 (generalmente pérdidas). Espectro mutacional mas parecido al LDCGB.

No se dispone de un tratamiento específico, así que se tratará como la forma típica.

## **ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS**

- BURKIMAB13: <https://www.sehh.es/protocolos/burkimab>.
- R-CODOX-M/ IVAC: 4 ciclos
  - R-CODOX-M (ciclos 1 y 3): Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 3 del ciclo1. En el resto de los ciclos día 1. Ciclofosfamida



800 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 2, Vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> (máximo 2 mg) IV días 1 y 15. Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, MTX 3.000 mg/m<sup>2</sup> IV en 2- 4 horas día 15. Profilaxis SNC: Citarabina 50 mg IT día 1 y 3 y MTX 12 mg IT día 1.

- R-IVAC (Ciclos 2 y 4): Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1, ifosfamida 1.500 mg/m<sup>2</sup> IV en 2 horas días 1 a 5+ MESNA 300 mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora junto a ifosfamida, y luego 300 mg/m<sup>2</sup> cada 4 horas los días 1 a 5, Etopósido 60 mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora días 1 a 5 y citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> IV en 3 horas cada 12 horas días 1 y 2. Profilaxis SNC: MTX 12 mg IT día 5.
- R-HyperCVAD/ MA:
  - Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 11 del ciclo 1 a 3, y días 2 y 8 de los ciclos 2 a 4.
  - HyperCVAD (Ciclos 1, 3, 5 y 7): Ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> en 2 horas cada 12 horas días 1 a 3, Vincristina 2 mg IV días 4 y 11, Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua de 24 horas día 4, dexametasona 40 mg VO o IV días 1 a 4 y 11 a 14.
  - MA (ciclos 2, 4, 6 y 8): Methotrexate 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión de 24 horas día 1 y citarabina 3.000 mg/m<sup>2</sup> IV en 2 horas cada 12 horas días 2 y 3.
- Profilaxis SNC: MTX IT 12 mg día 2 y Citarabina 100 mg IT día 7: 16 en total.
- R-EPOCH dosis ajustada: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 1; doxorubicina 10 mg/m<sup>2</sup> IV + etoposido 50 mg/m<sup>2</sup> IV + vincristina 0.4 m/m<sup>2</sup> IV en infusión continua de 24 horas días 1 a 4 ciclofosfamida 750mg/m<sup>2</sup> IV en 2 horas día 5 y prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> cada doce horas (120 mg/m<sup>2</sup> /día) días 1 a 5. Cada 21- 28 días. Ajuste según RAN y plaquetas.





- RICE: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 y 3 de cada ciclo (día 1 solo en el ciclo 3), con ifosfamida 3.000 mg/m<sup>2</sup> IV y etoposido 100 mg/m<sup>2</sup> IV días 3 a 5 y carboplatino 635 mg/m<sup>2</sup> IV día 3.
- RGDP: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV día 1; gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 8; dexametasona 40 mg VO o IV días 1 a 4; cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 a 3. Cada 21 días. Ambulatorio.

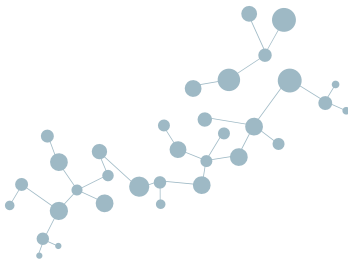
## BIBLIOGRAFÍA

- Adam J Olszewski, et al. The Burkitt Lymphoma International Prognostic Index (BL-IPI). Blood 2020; 136 (Supplement 1): 46-49.
- Campo E et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1229-1253.
- Alaggio R et al. "The 5th edition of The World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms" Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748.
- Maruyama D, et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. Int J Hematol. 2010 Dec;92(5):732-43.
- Thomas DA, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2006 Apr 1;106(7):1569-80.
- Dunleavy et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. N Engl J Med. 2013 Nov 14;369(20):1915-25.
- Davies AJ et al. The high-grade B-cell lymphomas: double hit and more. Blood 2024; 144(25): 2583-92.





**13**



# **LINFOMAS TRANSFORMADOS [LT]**



Datos de sospecha de transformación:

- Progresión de adenopatías sobre todo dentro de los 2 años tras la Qt inicial.
- Captación intensa focal en PET.
- Infiltración de sitios extra-ganglionares poco comunes (excluyendo MO).
- Nuevos síntomas B sistémicos.
- LDH elevada ( $>2 \times \text{LSN}$ ).
- Hipercalcemia.

## DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

- Biopsia de adenopatía guiada por PET con mayor actividad ( $\text{SUV} > 10$  y  $> 2 \text{ cm}$ ).
- Histología: En la mayoría de los casos, es compatible con LDCGB. Con menor frecuencia, el LF evoluciona a L. de Burkitt, L. linfoma doble hit, o a neoplasias linfoides precursoras (transformación blástica/blastoide). LT incluye LF que evoluciona a LF de grado 3b.
- Se requiere nuevo estudio de extensión, y estado funcional del paciente.

## TRATAMIENTO

**Pacientes que han recibido quimio- inmunoterapia previa**  
(incluyendo Qt sin antraciclinas, como Benda-R)

InmunoQt de rescate seguida de TPH autólogo para aquellos con enfermedad quimio- sensible.

La elección de tratamiento depende de los regímenes a los que ha estado expuesto el paciente y el tipo de LT.



## TRATAMIENTO INICIAL

- **LT tipo LDCGB que no han recibido previamente R-CHOP:** R-CHOP x 4 a 6 ciclos. 4 ciclos pueden ser suficientes si se consigue RC tras 2 ciclos en estadios localizados.
- **LT doble hit jóvenes o LNH Burkitt y buen estado físico:** R-EPOCH x 6 ciclos. R-CHOP o R-miniCHOP serían alternativas en pacientes mayores o frágiles.
- **LT tipo LDCGB ó doble-hit que han recibido previamente R-CHOP:** Qt rescate como R-ESHAP, R-DHAP, R-ICE, R-GDP (este ambulatorio).
- Considerar Radioterapia en formas localizadas o masa bulky.

## MANEJO POSTERIOR (CONSOLIDACIÓN)

- **Si al menos RP:** Qt dosis altas y TPH autólogo.  
En pacientes con tratamiento previo R-Bendamustina, puede ofrecerse TAPH de consolidación, pero puede ser válido solo observación.
- **Si enfermedad estable o progresión:** No indicación de TAPH, serían candidatos a terapias celulares: CAR-T o TPH alogénico.

**Pacientes que han recibido poca o ninguna terapia previa**  
(p. ej. Rituximab monoterapia o Radioterapia sola)

Se recomienda inmunoQt similar a la utilizada en pacientes con LNH de histología similar. No se recomienda TPH autólogo de consolidación, ni mantenimiento con Rituximab.

- **LT similar a LDCGB:** R-CHOP x 6 ciclos, salvo los raros casos localizados que precisarían menos ciclos con o sin Radioterapia (Rt).



- **LT similar a Burkitt o LT doble hit:** R-EPOCH x 6 ciclos. Si afectación SNC candidatos a CODOX-M con IVAC.

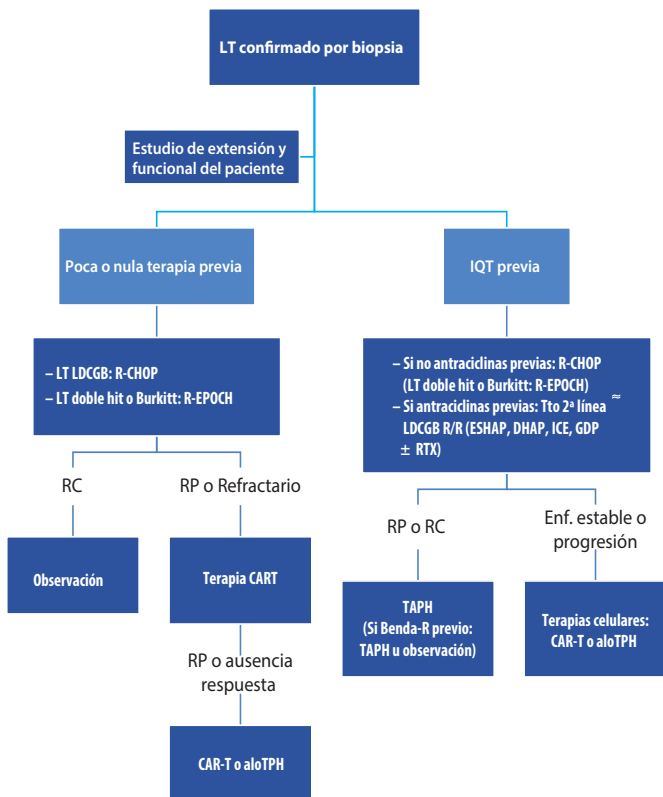
## MANEJO POSTERIOR

- **Si RC:** Observación. No se ofrece consolidación ni mantenimiento.
- **Si RP o ausencia de respuesta:** El tratamiento de elección sería la terapia CART con axi-cel en los pacientes candidatos.

## Enfermedad refractaria o múltiples recaídas

- Ensayo clínico.
- Candidatos a terapias celulares: CAR-T o TPH alogénico.
  - CAR-T es el tratamiento de elección para aquellos que han recibido dos o más líneas de terapia sistémica, tienen refractariedad a inmunoQt de primera línea o recaen dentro de los 12 meses posteriores a la inmunoQt.
  - TPH alogénico:
- Pacientes no candidatos a CAR-T o TPH: Regímenes utilizados para LDCGB recidivante.
- Cuidados paliativos.





## SÍNDROME DE RICHTER (SR)

Es el desarrollo de un linfoma de células B grandes (LDCGB ) (90-95%) o linfoma de Hodgkin (LH) (5-10%), agresivo en pacientes con LLC o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).

**Incidencia:** 2 a 9% de casos de LLC. Mediana de tiempo desde el diagnóstico de LLC/LLCP hasta la transformación de 2-5 años.

## DIAGNÓSTICO

- Biopsia dirigida por estudio de imagen sobre todo por PET/TAC en sitio de mayor avidez de FDG.
- Se debería realizar un análisis de mutación TP53 y delección 17p.
- El 80-85 % de SR está relacionado clonalmente con la LLC/LLCP subyacente y el 15 % no relacionado clonalmente (mejor pronóstico). El análisis de clonalidad se realiza mediante análisis de reordenamiento o de secuenciación del gen IGHV por PCR o NGS, también se puede confirmar mediante análisis de isotipos de inmunoglobulina o anomalías cromosómicas. La mayoría de los linfomas de Hodgkin transformados de LLC (LH-SR) no tienen relación clonal y son positivos para el virus de Epstein-Barr (EBV).
- Alteraciones genómicas en SR: mutación TP53 (50-60%) o del 17p (50-60% de casos, pero en RS no relacionados clonalmente solo en 20%), CDKN2A (30%), activación de c-MYC (40%), trisomía 12 (30%) generalmente en combinación con mutaciones en NOTCH1. Mayor frecuencia (73%) de IGHV no mutado (aunque esto no ocurre en los casos de SR sin relación clonal ni en LH-SR).





## TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la histología y el contexto del tratamiento (algoritmo 2).

### VARIANTE LDCGB

- Inmuno-quimioterapia: **R-CHOP**. Tasa de RG 40-60 %, RC 7%, mediana de SLP: 10 meses. Regímenes más intensivos como da-EPOCH tienen toxicidad considerable sin mejorar eficacia (SG 5.9 m).
- **En pacientes con SR relacionado clonalmente** se recomienda consolidar con TPH alogénico no mieloablativo (RIC) tras obtención de primera RC en candidatos a aloTPH, o trasplante autólogo en no candidatos, dado que las RC tras IQT son de corta duración (8-12 meses).
- **En SR no relacionado clonalmente**, o si se diagnostican simultáneamente, con TP53 intacto y sin tratamiento previo, que obtienen RC tras IQT, puede ofrecerse observación sin necesidad de consolidar con TPH.
- Los SR tras tratamiento previo con un iTKB responden peor y debe ofrecerse un ensayo clínico o una terapia con un agente nuevo en lugar de la Qt estándar.
- Radioterapia puede ofrecerse como tratamiento paliativo o en casos raros de SR localizado.
- Inhibidores de BTK en RS, Ibrutinib y Acalabrutinib tienen eficacia limitada en monoterapia y no tendrían indicación.
- Células CAR-T: Considerar el tratamiento con ARI-0001 como uso compasivo



## VARIANTE DE LINFOMA DE HODGKIN (LH-SR)

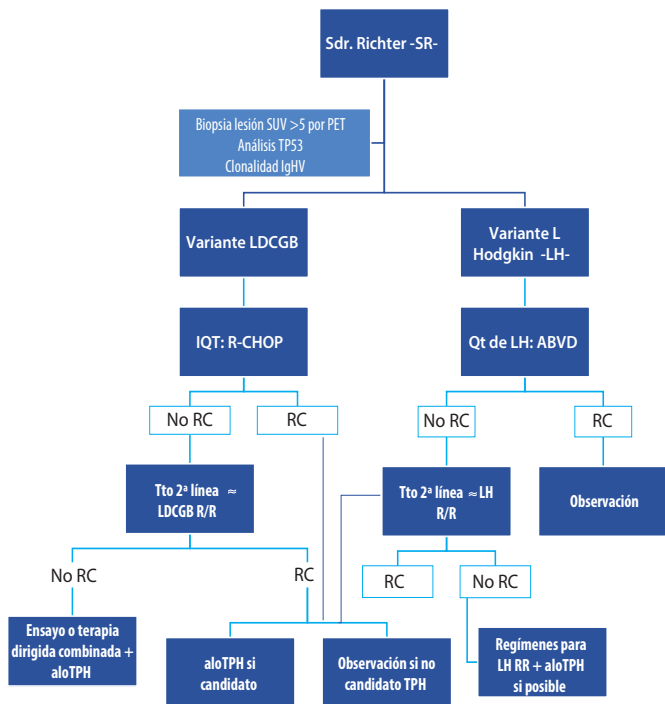
Indicada Qt empleada en pacientes con LH en estadio avanzado como **ABVD**.

- Si RC: Observación.
- Si no RC: Regímenes usados en LH refractario + aloTPH no mieloablativo o autólogo en primera RC. Actualmente no hay datos suficientes sobre la actividad de los inhibidores de puntos de control inmunitarios y de brentuximab vedotin (anti-CD30) en LH-SR en R/R.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

- Combinación de inhibidores de BCL2 con IQT como Venetoclax + DA-EPOCH-R, tasas RC 50%, mediana de la SLP 10,1 meses y de SG 19,6 meses (toxicidad significativa).
- Inhibidores de BTK en combinación como R-CHOP ± acalabrutinib (ensayo STELLAR del Reino Unido en curso).
- Inhibidores de BTK no covalentes como Pirtobrutinib (estudio BRUIN en curso) y Nemtabrutinib.
- Terapias combinadas con inhibidores del punto de control inmunitario anti-PD1 como Pembrolizumab; estudio Nivolumab + Ibrutinib (ORR 65%, con RC 10%); estudio Atezolizumab + Venetoclax + Obinutuzumab (ORR 100%, RC 71%).
- CAR-T. Estudio ARI-0001: CAR-T basada en CD137 dirigida a CD19 y desarrollado en el Hospital Clinic de Barcelona.
- Anticuerpos biespecíficos solos como Glofitamab o en combinación como el ensayo Mosunetuzumab-CHOP.





## BIBLIOGRAFÍA

- Smith SM. Evolving strategies for the management of transformed lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2021 Oct;19(10):624-626.
- Desai M, et al. Immunomodulation therapy with lenalidomide in follicular, transformed and diffuse large B cell lymphoma: current data on safety and efficacy. J Hematol Oncol. 2013 Aug 2;6:55.
- Nydegger A, et al. Transformed Lymphoma Is Associated with a Favorable Response to CAR-T-Cell Treatment in DLBCL Patients. Cancers (Basel). 2021 Dec 2;13(23):6073.
- Freedman AS. Histologic transformation of follicular lymphoma. UpToDate Apr 07, 2022.
- Smith S. Transformed lymphoma: what should I do now? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):306-311.
- Montoto S, et al. Current Treatment Options for Transformed Disease. EHA 2020, Educational Updates in Hematology Book. 2020; 4(S2)
- Ding W. Richter transformation in the era of novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):256-263.
- Minoia C, Zucca E, Conconi A. Novel acquisitions on biology and management of transformed follicular lymphoma. Hematol Oncol. 2018 Oct;36(4):617-623.
- Godfrey J, Leukam MJ, Smith SM. An update in treating transformed lymphoma. Best Pract Res Clin Haematol. 2018 Sep;31(3):251-261.
- Siow W, Burton K, Eagleton H, Campbell C, Bain BJ. Transformation of follicular lymphoma. Am J Hematol. 2018 Oct;93(10):1292-1293.
- Fischer T, Zing NPC, Chiattoni CS, Federico M, Luminari S. Transformed follicular lymphoma. Ann Hematol. 2018 Jan;97(1):17-29.
- Witzig TE, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2011 Jul;22(7):1622-1627.
- Eyre TA, et al. Richter transformation of chronic lymphocytic leukaemia: a British Society for Haematology Good Practice Paper. Br J Haematol. 2022 Feb;196(4):864-870.
- Brown JR. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. UpToDate 2022.
- B-Cell Lymphomas-NCCN Guidelines Version 1.2023

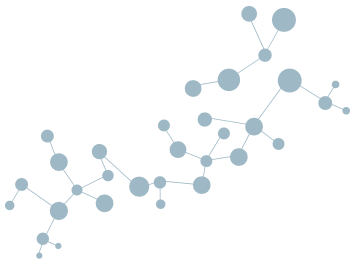


- Mouhssine S, Gaidano G. Richter Syndrome: From Molecular Pathogenesis to Druggable Targets. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 24;14(19):4644
- Daivdas MS, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood*. 2022 Feb 3;139(5):686-689.
- Younes, A., et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: A phase 1/2a study. *Lancet Haematol* 2019, 6, e67-e78.
- Jain N, et al. Venetoclax, Obinutuzumab and Atezolizumab (PD-L1 Checkpoint Inhibitor) for Treatment for Patients with Richter Transformation. *Blood* 2021, 138, 1550.
- Herrera AF, et al. Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Diffuse Large B-Cell Lymphoma-Type Richter Syndrome. *Blood Adv* (2021) 5(18):3528-39.
- Ortiz-Maldonado V, et al. Results of ARI-0001 CART19 Cells in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Transformation. *Front Oncol* (2022) 12:828471.
- Smyth E, Eyre TA, Cheah CY. Emerging Therapies for the Management of Richter Transformation. *J Clin Oncol*. 2022 Sep 21
- Douglas M. Richter Transformation: Clinical Manifestations, Evaluation, and Management. *J Adv Pract Oncol*. 2022 Jul;13(5):525-534.
- Sigmund AM, Kittai AS. Richter's Transformation. *Curr Oncol Rep*. 2022 Aug;24(8):1081-1090.
- Nodzon L. Therapeutic Updates for Richter Syndrome: Highlights From SOHO 2021. *J Adv Pract Oncol*. 2022 Jan;13(Suppl 1):20-22.
- Tadmor T, Levy I. Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia: Update in the Era of Novel Agents. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 14;13(20):5141.
- Condoluci A, Rossi D. Biology and Treatment of Richter Transformation. *Front Oncol*. 2022 Mar 22;12:829983.
- Iannello A, et al. Novel Approaches for the Treatment of Patients with Richter's Syndrome. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Apr;23(4):526-542.





**14**



## **LINFOMA PRIMARIO / MEDIÁSTÍNICO**



## VALORACIÓN INICIAL

Estadaje de acuerdo a la clasificación de Lugano.

La mayoría de los pacientes se van a presentar en estadios I y II en el momento del diagnóstico [1]. Hay que recordar que, aunque es frecuente la invasión de estructuras adyacentes como pulmón, pleura y pericardio, la infiltración por contigüidad de órganos extralinfáticos no cambia el estadio.

Pruebas generales (capítulo 1).

## VALORACIÓN PRONÓSTICA

El IPI es generalmente bajo en estos pacientes debido a la edad de presentación (típicamente en tercera y cuarta décadas de la vida) y las formas habitualmente localizadas al diagnóstico. Se han identificado diversos factores pronósticos en la literatura, sin que se haya establecido un modelo pronóstico específico para este tipo de linfomas [2].

## TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA [3,4]

El NCI publicó en 2013 en NEJM un ensayo fase II en 51 pacientes con R-DA-EPOCH omitiendo la radioterapia. Obtuvo una SLE del 93% a 5 años [5]. Otros estudios retrospectivos han mostrado excelentes resultados con esta inmunquimioterapia. Este régimen de tratamiento se ha convertido en el estándar de tratamiento por sus buenos resultados sin la adición de radioterapia [6]. No obstante, no existe una comparación directa frente a R-CHOP u otros esquemas más intensivos.

El papel de la radioterapia también es objeto de debate. El PET/TC de fin de tratamiento ha mostrado un papel predictivo en la SLP, tanto en el tratamiento con R-CHOP + radioterapia como en el seno de tratamiento con R-DA-EPOCH. El PET/TC negativo (Deau-





ville 1-3) presenta un alto VPN, pero el VPN del PET/TC positivo es bajo. Un estudio retrospectivo del *British Columbia Cancer* [7] mostró que podía omitirse la radioterapia en los pacientes tratados con R-CHOP con PET/TC final negativo con buenos resultados. Recientemente, el ensayo prospectivo IELSG 37 ha demostrado que se puede prescindir de la radioterapia en los pacientes tratados con diferentes esquemas de inmunquimioterapia que obtienen respuesta metabólica completa (Deauville 1 a 3) [8]. En este ensayo los pacientes con Deauville 4 y 5 reciben o no radioterapia a discreción del investigador.

El esquema sugerido por nuestro grupo sería:

- R-DA-EPOCH x 6 ciclos seguida de reevaluación con PET/TC
  - En pacientes con PET final negativo (Deauville 1-3) no administrar radioterapia.
  - En pacientes con Deauville 4 valorar radioterapia o repetir PET/TC pasados 2-3 meses para ver evolución.
  - En pacientes con Deauville 5 sin aparición de nuevas lesiones valorar radioterapia con seguimiento estrecho del paciente, puesto que en estos pacientes la radioterapia de consolidación es menos efectiva [7].

El trasplante autólogo en primera línea no ha demostrado beneficio.

## TRATAMIENTO DE RESCATE [3,4]

### 2ª LÍNEA

La incidencia de recaída se sitúa entre un 10-30%. La afectación extranodal es más frecuente en la recaída que en el diagnóstico, siendo infrecuentes la afectación de médula ósea y SNC (<5%) [9].



La mayoría de las recaídas se producen en el primer año y son poco frecuentes más allá de los dos años [7].

En la recaída se debe realizar PET/TC y confirmación histológica mediante biopsia.

El tratamiento estándar es la administración de regímenes de quimioterapia de rescate similares a los empleados en el linfoma difuso de células grandes B e intensificación con trasplante autólogo, en los pacientes con respuesta. En los pacientes que no la hubieran recibido al diagnóstico valorar la administración de radioterapia mediastínica pre o postrasplante.

No obstante, dada la dificultad de obtener una remisión completa mediante esta estrategia terapéutica [10], en esta situación recomendamos comentar el caso con un centro CART para valorar su uso, teniendo en cuenta los buenos resultados comunicados en vida real [11].

### 3ª LÍNEA

#### **CAR-T: Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) y tisagenlecleucel**

El ensayo ZUMA-1 probó la eficacia de axicabtagene ciloleucel (axi-cel) y tisagenlecleucel en pacientes con linfomas B agresivos en recaída/refractoriedad tras al menos dos líneas de tratamiento. En el grupo global (119 pacientes) del ensayo ZUMA-1 la RG fue del 83% y la RC del 58% y la SLP fue del 40%. En un seguimiento a 27 meses 5 de los 8 pacientes con linfoma primario mediastínico mantenían la respuesta [12]. Estos datos condujeron a su aprobación por la EMA y financiación en España para su uso en pacientes en recaída/refractorios tras al menos dos líneas de tratamiento. Se considera la opción terapéutica de elección en tercera línea.



## Otros tratamientos

- Brentuximab vedotin. El LPM expresa CD30 aunque de forma más variable que en el caso de linfoma de Hodgkin. Este anticuerpo monoclonal conjugado se probó en un ensayo clínico con pacientes con LPM en recaída/refractarios. Sólo 2 de los 15 primeros pacientes incluidos en el estudio mostraron algún tipo de respuesta, por lo que el ensayo se cerró por falta de eficacia [13]. Por tanto, el uso de Brentuximab vedotin en monoterapia en el LPM no parece indicado.
- Pembrolizumab. El LPM se asocia con aberraciones genéticas en 9p24 y sobreexpresión del ligando PDL1 como en el caso del linfoma de Hodgkin. En los ensayos KEYNOTE-013 (fase Ib) y KEYNOTE-170 (fase II) el pembrolizumab mostró una tasa de respuestas entre 45 y 48% y tasas de RC entre 13 y 33%. Con una mediana de seguimiento de 29 meses para el primer ensayo y 12.5 para el segundo no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta y ninguno de los pacientes que alcanzaron RC progresó incluso después de más de un año sin tratamiento [14]. El pembrolizumab está actualmente autorizado por la FDA y puede considerarse su utilización en este tipo de linfomas por uso compasivo.
- Nivolumab. Este otro agente anti-PDL1 se ha combinado con Brentuximab vedotin en el ensayo Check-Mate 436 en una cohorte de pacientes con recaída/refractarios obteniendo unas RG del 73% y una RC del 37%, apuntando a una posible sinergia de la combinación de estos dos agentes. No obstante, el porcentaje de efectos adversos graves (3-4), neutropenia (30%) y neuropatía periférica (10%), fueron mayores que con los comunicados con pembrolizumab en monoterapia [15].



## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Zinzani PL, Martelli M, Poletti V, et al. Practice guidelines for the management of extranodal non-Hodgkin's lymphomas of adult non-immunodeficient patients. Part I: primary lung and mediastinal lymphomas. A project of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2008;93(9):1364-1371. doi:10.3324/haematol.12742.
- [2] Ahmed Z, Afridi SS, Shahid Z, et al. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A 2021 Update on Genetics, Diagnosis, and Novel Therapeutics. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(11):e865-e875. doi:10.1016/j.clml.2021.06.012.
- [3] Savage KJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022;140(9):955-970. doi:10.1182/blood.2020008376.
- [4] Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(8):782-790. doi:10.1182/blood-2018-04-791566.
- [5] Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1408-1416. doi:10.1056/NEJMoa1214561.
- [6] Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017;179(5):739-747. doi:10.1111/bjh.14951.
- [7] Hayden AR, Tonseth P, Lee DG, et al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach. *Blood*. 2020;136(24):2803-2811. doi:10.1182/blood.2019004296.
- [8] Martelli M, Ceriani L, Ciccone G, et al; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Omission of Radiotherapy in Primary 10.1200/JCO-24-01373.
- [9] Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, et al. Prognostic significance of pleural or pericardial effusion and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a multicenter retrospective study in Japan. *Haematologica*. 2014;99(12):1817-1825. doi:10.3324/haematol.2014.111203.
- [10] Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(7):1329-1336.

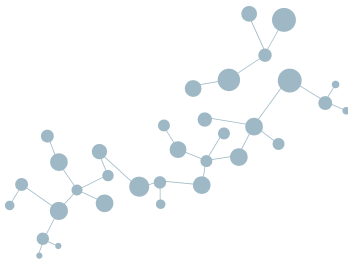


- [11] Galtier J, Mesguich C, Sesques P et al. Outcomes of patients with relapsed or refractory primary mediastinal B-cell lymphoma treated with anti-CD19 CAR-T cells: CARTHYM, a study from the French national DESCAR-T registry. *Hemasphere*. 2025 Feb 18;9(2):e70091.
- [12] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42. doi:10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- [13] Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. *Blood*. 2017;129(16):2328-2330. doi:10.1182/blood-2017-01-764258.
- [14] Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3291-3299. doi:10.1200/JCO.19.01389.
- [15] Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3081-3089. doi:10.1200/JCO.19.01492.





**15**



# **LINFOMA B DE PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR**



|                                                                  | <b>WHO 5ª Edición<br/>Neoplasias Linfoides [1]</b>                                                 | <b>Clasificación Consenso<br/>Internacional [2]</b>                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Categoría</b>                                                 | Linfoma de Hodgkin (categoría Proliferación linfoide de células B y linfomas)                      | Neoplasias de células B maduras                                                                                                      |
| <b>Nombre</b>                                                    | Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular o linfoma B de predominio linfocítico nodular | Linfoma B de predominio linfocítico nodular                                                                                          |
| <b>Valor de identificar las variantes histológicas</b>           | Reconocido: Criterio diagnóstico identificar los patrones de Fan (A- F)                            | Reconocido: Se sugiere diferenciar entre Grado I (patrones A- C) y grado II (patrones D- F)                                          |
| <b>Reconocer las variantes implica cambio en el tratamiento?</b> | No. Elección en función de edad, estadio y FR                                                      | Si. Sugiere tratar los grados II similar al LDCGB (aunque los hallazgos clínicos pueden tener papel en la selección del tratamiento) |

## **VARIANTES HISTOLOGICAS [3]**

### **PATRÓN TÍPICO (75%)**

A: Clásico nodular rico en células B (Classical B- cell- rich nodular).

B: Serpiginoso/ Interconectado (Serpiginous/ Interconnected).

### **PATRÓN VARIANTE (25%)**

C: LP predominantemente extranodular (Prominent extranodular LP).

D: Nodular rico en células T (T cell rich nodular).

E: Difuso LDCGB rico en células T o LDCGB like (Diffuse THRLBCL/ DLBCL like).

F: Difuso apolillado rico en células B (Diffuse moth- eaten, B cell rich).





## ESTUDIOS INICIALES

- Anamnesis, exploración física y estudios analíticos similar al resto de linfomas B.
- Estadiaje: Ann Arbor (Costwolds).
- TC con contraste o PET- TC: Este último aumenta el estadio en 1/3 de los pacientes (útil para confirmar los estadios que realmente sean localizados). Mas sensible que TC con contraste para detectar enfermedad extranodal [4,5].
- Estudio de MO: Raramente afectada. Por lo general no es necesario al diagnóstico si se realiza PET- TC. Realizar estadios avanzados estadificados por TC, si captación dudosa en PET- TC o citopenias no aclaradas [6].
- Ecocardiograma en caso de QT con antraciclinas.

## FACTORES DE RIESGO

### GHLSG [7]

- Masa mediastínica  $>1/3$  diámetro horizontal tórax.
- Enfermedad extranodal (EN).
- VSG elevada ( $>50$  mm/h en ausencia de síntomas B o  $>30$  mm/h si presencia de síntomas B).
- $>3$  áreas nodales afectas.

### UK [14]

- Presencia de síntomas B
- Afectación mediastínica
- Variante histológica
- Afectación esplénica

## TRATAMIENTO

No existen evidencia científica a partir de ensayos prospectivos randomizados y la mayoría de las conclusiones de tratamiento se obtienen de estudios retrospectivos, en los que se incluyen pacientes con esta entidad, aunque la mayoría son pacientes con linfoma de Hodgkin clásico.

Ajustado a estadio y factores de riesgo con intención de limitar la toxicidad a largo plazo. Por lo general suelen ser indolentes y localizados.

### GHLSG [7]

#### Estadio I A resecable sin FR

- ISRT 30 Gy.
- Alternativas: Vigilancia activa en caso de exéresis completa y confirmación de RC por PET-TC o TC.

#### Estadio precoz (I A no resecable, II A sin factores de riesgo)

- 2 ABVD + ISRT 20 Gy +/- Rituximab.
- Alternativas a ABVD: R- Bendamustina, R- CVP o Rituximab en monoterapia.

#### Estadio intermedio (I-II A con 1 FR o II B con elevación VSG o 3 o más áreas ganglionares afectas)

- 4 ABVD + ISRT 30 Gy +/- Rituximab.
- Alternativas a ABVD: R- Bendamustina, R- CVP o Rituximab en monoterapia.

#### Estadios avanzados (II B con masa mediastínica o afectación extranodal y estadios III- IV)

- BEACOPP escalado: 4- 6 ciclos guiado por PET-TC interim tras C2 +/- RT si lesiones residuales.
- R-CHOP x 6 +/- RT.



- Alternativas R- ABVD, BR o RCVP +/- RT.
- Vigilancia activa en pacientes con baja carga tumoral.

## NCCN [8]

### I-II A no Bulky

- Estadio IA: Escisión ganglionar. Si PET- TC negativo Vigilancia o ISRT.
- ISRT.

### I-II A Bulky o regiones no contiguas, I- II B

- Rituximab+ QT x 2- 4(ABVD o CHOP o CVP) + ISRT.
- Rituximab monoterapia.
- ISRT (casos seleccionados IB o IIA).

### III- IV

- Observación en asintomáticos.
- Rituximab + QT (ABVD o CHOP o CVP) + ISRT.
- Rituximab en monoterapia.
- RT local (paliativa o analgésica).

## UK [14]

### Estadios localizados (I-II A)

- I A: Escisión ganglionar. Si PET- TC negativo Vigilancia.
- I A no resecable- II sin FR:
  - ISRT.
  - Alternativa: R- CVP (x4- 6) o vigilancia estrecha.

### Estadio avanzado (III- IV)

- III sin FR: Vigilancia estrecha o RCVP x6.
- III con FR o IV: RCHOP x 6.

## EVALUACIÓN DE RESPUESTA

Para valorar respuesta al tratamiento PET- TC (más sensible y específico) que TC en masas residuales [5].

## CUANDO REBIOPSIAR

- En casos de enfermedad residual para descartar falsos positivos en PET- TC y evitar toxicidad secundaria a tratamientos no necesarios.
- Siempre que sea posible en la recaída para descartar transformación a linfoma de alto grado.

## TRANSFORMACIÓN

### FACTORES DE RIESGO DE RECAÍDA/TRANSFORMACIÓN

- Variante histológica (Los patrones variantes por lo general se presentan en estadio avanzado, son más agresivos, y con más tendencia a la transformación) sobre todo la variante E [10].
- Afectación esplénica [11,12,13].
- Afectación mediastínica [14].

### IPS PL (1 PUNTO A CADA ITEM) [13]

- Edad  $\geq 45$  años.
- Estadio III- IV.
- Hb  $< 10.5$  g/dL.
- Afectación esplénica.

Ofrece 4 grupos de riesgo (0, 1, 2 y 3 o 4 puntos) con diferencias en PFS, SG y transformación a linfoma agresivo.



Si transformación tratar como linfoma agresivo según histología (la más frecuente LDCGB).

## TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA [7,8,9]

Individualizar según agresividad de la recaída, estadio, duración de respuesta de la primera línea, tratamiento empleado en primera línea y comorbilidades del paciente.

- Vigilancia estrecha en recaídas poco sintomáticas o con baja carga tumoral.
- Rituximab monoterapia.
- ISRT.
- Rituximab + QT (CVP o CHOP/ABVD/Bendamustina) +/- ISRT.
- Alta dosis de QT seguida de TASPE (fundamentalmente para recaídas agresivas o pacientes refractarios a primera línea).

## BIBLIOGRAFÍA

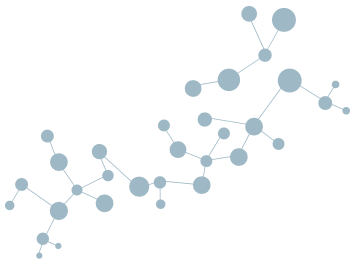
- [1] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. julio de 2022;36(7):1720-48.
- [2] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 15 de septiembre de 2022;140(11):1229-53.
- [3] Fan Z, Natkunam Y, Bair E, Tibshirani R, Warnke RA. Characterization of Variant Patterns of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma with Immunohistologic and Clinical Correlation: *Am J Surg Pathol*. octubre de 2003;27(10):1346-56.



- [4] Cistaro A, Cassalia L, Ferrara C, Quartuccio N, Evangelista L, Bianchi M, et al. Italian Multicenter Study on Accuracy of 18 F-FDG PET/CT in Assessing Bone Marrow Involvement in Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* junio de 2018;18(6):e267-73.
- [5] Comparison of 18F- labelled fluoro-2-deoxyglucose-PET with conventional computed tomography for staging and response assessment in paediatric and adult patients with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Nucl Med Commun* 2021.
- [6] Richardson SE, Sudak J, Warbey V, Ramsay A, McNamara CJ. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the 18F-fluoro- 2- deoxyglucose positron emission tomography era. *Leuk Lymphoma.* 2012.
- [7] Eichenauer DA, Engert A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood.* 24 de diciembre de 2020;136(26):2987-93.
- [8] NCCN guidelines. Hodgkin Lymphoma. V 2022.
- [9] McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, Hall GW, Lambert J, Leach M, et al. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2016.
- [10] Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A, Mottok A, Bob R, Koch K, et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood.* 19 de diciembre de 2013;122(26):4246-52.
- [11] Kenderian SS, Habermann TM, Macon WR, Ristow KM, Ansell SM, Colgan JP, et al. Large B-cell transformation in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: 40-year experience from a single institution. *Blood.* 21 de abril de 2016;127(16):1960-6.
- [12] Xing KH, Connors JM, Lai A, Al-Mansour M, Sehn LH, Villa D, et al. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis. *Blood.* 5 de junio de 2014;123(23):3567-73.
- [13] MS Binkley. *Hematol Oncol* 2023 vol 41- S2. Abst 062. 17 th ICML Lugano.
- [14] Shankar A, Hall GW, McKay P, Gallop-Evans E, Fielding P, Collins GP. Management of children and adults with all stages of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - All St AGE s: A consensus-based position paper from the Hodgkin lymphoma subgroup of the UK National Cancer Research Institute. *Br J Haematol.* junio de 2022;197(6):679-90.



**16**



# **LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO**



## DIAGNÓSTICO [1,2,3]

Subtipos histológicos: Esclerosis Nodular, Celularidad Mixta, Depleción linfocítica y Rico en linfocitos.

La célula tumoral (Reed- Sternberg) es: CD30+, CD15+/- (negativo en 15-25% de casos), PAX5+ débil; CD45-, BOB-1- ; CD20, CD79a y OCT2 +/- (positividad variable en una minoría de casos). VEB positivo en el 40-70%.

El Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular está en fase de revisión. Aún sigue reconocido temporalmente como tal por la 5ª edición de la World Health Organization classification [3], pero ya se considera como un Linfoma de célula B de predominio linfocítico nodular por la International Consensus Classification [2].

En la guía de Castilla y León revisaremos este subtipo en capítulo aparte.

## VALORACIÓN INICIAL [4,5,6]

### 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, CMV, EBV.





## PRUEBAS DE IMAGEN [7-11]

- 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. En caso de que haya multitud de adenopatías, se deben informar al menos las seis más representativas [9]. Se considerará como masa Bulky la presencia de un tamaño superior a 7 cm [7].
- 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. Se recomienda disponer de la medida del Volumen Metabólico Tumoral, especialmente en estadios precoces [8].

## OTRAS PRUEBAS

- Biopsia de MO: No se requiere de forma rutinaria. Sólo será necesaria para aclarar citopenias o lesiones dudosas [11]. 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. 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 solo con ABVD no se considera necesario.



## ESTADIFICACIÓN

Se utilizará el Sistema de estadiaje de Ann Arbor, revisión de Costwolds y criterios actuales de Cheson 2014 [9]. Ver el apartado adecuado de esta guía.

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



# PRONOSTICO CLÍNICO

## ESTADIOS LOCALIZADOS

**Tabla-1**

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

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

Nuestro grupo opta por seguir la clasificación pronóstica del GHSG:

**Tabla-2**

| 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 | Intermedio       | Intermedio         | Avanzado | Avanzado       |
| VSG elevada                  | Intermedio       | Intermedio         | Avanzado | Avanzado       |
| Gran masa mediastínica       | Intermedio       | Avanzado           | Avanzado | Avanzado       |
| Enfermedad extranodal        | Intermedio       | Avanzado           | Avanzado | Avanzado       |

Definiciones:

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

## ESTADIOS AVANZADOS

Para los estadios avanzados se considera predictivo de la supervivencia el Índice.

Pronóstico Internacional (IPS): **Tabla-3**

| 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 ≥15.000/mm    | ≥5 (7%)                            | 42-70%       | 56-73%      |
| Linfopenia <600/mm o <8% | Alto riesgo: ≥4 factores de riesgo |              |             |

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



## TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA [4-6]

Sigue existiendo controversia en la Radioterapia (RT) de consolidación de los estadios localizados en Remisión completa: no darla supone una pérdida aproximada del 6% de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) por recaídas generalmente en campo de afectación inicial, pero se reducen las secuelas a largo plazo (neoplasia 2º, efectos cardiovasculares). No hay diferencias en la Supervivencia Global (SG).

Pacientes con riesgo de complicaciones por RT: mujeres jóvenes (evitar RT axilar baja, hiliar o mediastínica); pacientes fumadores (evitar RT cervical bilateral o mediastínica).

BEACOPP: No se recomienda en mayores de 60 años por alta toxicidad precoz. En paciente joven produce infertilidad hasta en un 50% de los tratados por lo que hay que hacer preservación de fertilidad previa.

## ESTADIO LOCALIZADO DE PRONÓSTICO FAVORABLE (ESTADIO PRECOZ FAVORABLE Y DE BAJO RIESGO)

La recomendación actual de nuestro grupo es:

- **Opción A (GHSG) [16]:** 2 ciclos de ABVD + RT de campos afectos (IFRT) 20 Gy.
- **Opción B (tratamiento adaptado a PET) [12-14, 17-19]:**
  - ABVD x2 y PET Deauville score (DS) 1-3: dar 1 o 2 ciclos más de ABVD (total de 3-4 ciclos) sin Radioterapia.
  - o Si hay adenopatías de 5 o más cm al diagnóstico: dar RT campo afecto (IFRT) (30 Gy) en paciente sin factores de riesgo para RT. En pacientes con factores de riesgo para RT (mujeres jóvenes con afectación mediastínica y/o axilar o pacientes con afectación laterocervical bilateral y/o mediastínica



con comorbilidad cardiovascular): dar 4 ciclos de AVD sin RT. (Sub análisis de RAPID) [15].

- ABVD x2 y PET DS 4: dar 2 ciclos más de ABVD y IFRT (30 Gy) o BEACOPPesc x2 + IFRT (30 Gy).
- En caso de PET DS 5: re-biopsiar siempre que se pueda: si persiste LH pasar a tratamiento de rescate; En caso de que no se objetive LH manejar como si fuera DS 3-4.

## ESTADIOS LOCALIZADOS DE PRONÓSTICO DESFAVORABLE (ESTADIOS INTERMEDIOS)

También se plantean dos posibilidades:

- **Opción A (GHSg) [16]:** 4 ciclos de ABVD seguido de RT en campos afectados (IFRT) 30 Gy.
- **Opción B (tratamiento adaptado a PET) [12, 23]:**
  - ABVD x2 y PET DS 1-3: ABVD x2 + IFRT (30Gy) o AVD x4 ciclos.
  - ABVD x2 y PET DS 4: BEACOPPesc x2 ciclos y IFRT 30 Gy o 4 ciclos de BEACOPPescalado sin RT.
  - En caso de PET DS 5: re-biopsiar siempre que se pueda: si persiste LH pasar a tratamiento de rescate; En caso de que no se objetive LH manejar como si fuera DS 3-4.

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 [16, 37].

## ESTADIOS AVANZADOS

La recomendación primaria del grupo son 6 ciclos de ABVD, pero no se puede descartar el uso de BEACOPPesc en casos seleccionados [26-28].



Hay varias posibilidades:

### **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.

No se recomienda BEACOPP en mayores de 60 años.

### **AVD x6 + Brentuximab vedotina**

Desde febrero de 2019 está aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el uso de inmunoquimioterapia con Brentuximab-AVD [39] en los pacientes con estadio IV, aunque no está demostrado que aporte ventajas en pacientes mayores de 60 años, salvo la omisión de la Bleomicina. Aunque ha demostrado mejorar tanto la SLP como la SG, está pendiente de aprobación su precio de financiación en España y requiere usar G-CSF en profilaxis primaria y control exhaustivo para prevenir una neuropatía periférica asociada.

### **ECADD + Brentuximab vedotin (BrECADD)**

Es superior en eficacia (SLP) y menos tóxico que BEACOPP en pacientes menores de 60 años. Requiere GCSF en profilaxis primaria [54]. Aprobado por la EMA en Junio/2025 para los estadio II/B (con masa mediastínica y/o afectación extranodal), III y IV. Pendiente de financiación en España.

La combinación de Nivolumab y AVD es altamente eficaz y superior en SLP a la rama comparativa de Brentuximab-AVD a 2 años en el estudio SWOG1826, con un margen de edad de pacientes más amplio (12-83 años), aunque todavía precisa mayor seguimiento. Toxicidad aceptable. No requiere profilaxis primaria con GCSF [55]. De momento no aprobado por la EMA.

## 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 y escoger una de las siguientes posibilidades:

### ABVD x2 ciclos (RATHL) [23,24]

- 1) PET DS 1-3: Desescalar suprimiendo la Bleomicina (AVD) x4 ciclos.
- 2) PET DS 4: No continuar con ABVD. Escalar a BEACOPP-escalado x3 ciclos y repetir PET:
  - DS 1-3: dar 1 ciclo más del mismo esquema.
  - DS 4-5: re-biopsiar y si persiste enfermedad (o no se puede biopsiar) pasar a tratamiento de rescate.
- 3) PET DS 5: re-biopsiar y si persiste enfermedad (o no se puede biopsiar) pasar a tratamiento de rescate.

### BEACOPP- escalado x2 ciclos: (LYSA- AHL2011) [25]

- 1) PET DS 1-3: Desescalar a ABVD (o AVD) x4 (total 6 ciclos de QT).
- 4) PET DS 4-5: Seguir con BEACOPP- escalado x2 ciclos y repetir PET: Si la PET es DS 1-3: completar 6 ciclos.  
En caso de PET positiva (DS 4-5): re-biopsiar y si persiste enfermedad (o no se puede biopsiar) pasar a tratamiento de rescate.

### BEACOPP- escalado x2 ciclos (HD18) [27]

- 1) PET DS 1-3: Seguir con BEACOPP- escalado x2 ciclos y repetir PET. Si al acabar los 4 ciclos es negativo, fin de tratamiento.





- 2) PET DS 4: Seguir con BEACOPP- escalado x2 ciclos y repetir PET.

Si el DS es 1-3: completar 6 ciclos.

En caso de PET positiva (DS 4-5): re-biopsiar si es posible y en caso de persistencia de enfermedad pasar a tratamiento de rescate.

- 3) PET DS 5. Re-biopsiar si es posible y en caso de persistencia de enfermedad pasar a tratamiento de rescate.

## **RADIOTERAPIA COMPLEMENTARIA (30GY)**

No se recomienda radioterapia en aquellos pacientes con enfermedad bulky que consigan una PET negativa con QT [33, 39, 43].

## **TRATAMIENTO EN RECAÍDA /RESISTENCIA [4-6]**

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

## **QUIMIOTERAPIA DE RESCATE Y**

## **TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)**

### **ESHAP [29]**

Se recomiendan 3 ciclos ESHAP (uno cada 3 semanas), 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 3º 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-VEDOTINA (Bv) (anti CD30)

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 [30], pero es preferible su combinación con QT (BRESHAP [33], Bv-ICE [32], Benda-Bv [31]). 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 estas 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 [4,5]. La PET pre-trasplante es el principal factor pronóstico: SLP a 5 años de 75% con PET negativa pre-ATPH frente a 40% con PET positiva [35].

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

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 Vedotina, iniciándolo a los 30-45 días post-trasplante (1.8 mg/Kg cada 3 semanas x16 ciclos) [34].

## **INHIBIDORES CHECK-POINT (ANTI PD1)**

Nivolumab y Pembrolizumab logran respuestas globales del 53-87%, incluyendo un 17-20% de completas, en pacientes muy tratados [37,38,40].

Las combinaciones con QT en situación de recaída/refractoriedad consiguen una alta tasa de respuestas completas [41,42], pero en España solamente está aprobado Nivolumab en monoterapia para pacientes en recaída/refractorios tras auto-TPH y Brentuximab Vedotina.

No obstante, la diferencia en RC es tan alta (20% vs 94%) que desde el grupo de linfomas de Castilla y León se recomienda solicitar la aprobación para administrar el anti-PD1 en combinación con quimioterapia.

## **TPH ALOGÉNICO**

Se recomienda para pacientes jóvenes en recaída post auto-TPH con enfermedad sensible al tratamiento de rescate. También se puede considerar en casos en los que el TPH no se ha podido llevar a cabo. En casos de enfermedad muy resistente, se puede considerar el Tándem Auto-Alo como una posibilidad [36].

En la actualidad, el donante de progenitores más recomendable es el haploidéntico.

## **CART**

Todavía en fase de desarrollo. Buenas respuestas (hasta 73% de Respuestas globales y 55% de RC) con poca toxicidad [50].

## TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN EN EDAD AVANZADA

La toxicidad de la QT en el paciente mayor, especialmente la medular, aumenta de forma progresiva con la edad.

Los pacientes con comorbilidad importante (CIR-G >10) o frágiles (pérdida de capacidad instrumental en las actividades básicas de la vida diaria, IDAL), independientemente de la edad, no mejoran la supervivencia con las estrategias curativas de tratamiento [44].

En pacientes de 85 años o mayores, hay datos de que las estrategias curativas pueden no suponer una mejora sustancial de la SG con respecto a las estrategias no curativas [43].

### TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA

La omisión de la Bleomicina (AVD) a partir del 2º ciclo en mayores de 60 años no es inferior en eficacia a ABVD y se reduce la toxicidad [44].

### ESTADÍOS LOCALIZADOS

Es recomendable usar PET. El tratamiento inicial es:

- 1) Favorables: A(B)VD\* x2 ciclos + IFRT (20Gy).
- 2) Desfavorables: A(B)VD\* x4 ciclos + IFRT (30Gy).

---

*\*La Bleomicina se puede omitir desde el principio si ha datos de riesgo de enfermedad pulmonar.*

### ESTADÍOS AVANZADOS

Es recomendable usar PET. El tratamiento inicial es

- 1) A(B)VD\* x2 ciclos: si la PET-2 es negativa (DS 1-3), dar 4 ciclos de AVD [23].



- 2) Hay otras alternativas de QT quizá menos tóxicas pero probablemente también menos eficaces: VEPEMB [47], PVAG [48].

---

*\*La Bleomicina se puede omitir desde el principio si ha datos de riesgo de enfermedad pulmonar.*

Brentuximab Vedotina (BV) y AVD de forma secuencial parece bien tolerado y con muy buenos resultados en paciente mayor sin comorbilidad significativa [45].

Brentuximab vedotina y ECADD se ha usado en pacientes mayores de 60 años mostrando alta eficacia (SLP 91,5% a 2 años) aunque a costa de una importante toxicidad. De momento no aprobado por EMA este grupo de edad [56].

El estudio SWOG1826 con Nivolumab-AVD Incluyó 47 pacientes con edades comprendidas entre 61 y 83 años, con resultados similares a los pacientes más jóvenes (SLP 88% % a 2 años) sin un aumento significativo de toxicidad. De momento no aprobado por la EMA [55].

En los pacientes no candidatos a poliquimioterapia se podría utilizar BV en monoterapia o asociado a DTIC [46], 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, ChIVPP [49], Bendamustina [50].



## SEGUIMIENTO [4,5]

### DURANTE EL TRATAMIENTO

- Al menos 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 [53]

- 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 [52]: control de factores de riesgo cardiovascular en todos los paciente; En pacientes que han recibido RT en mediastino y/o Antraciclina, a partir de los 5 años de finalizado el tratamiento: Dosis total acumulada de Adriamicina  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> en caso de QT sola o  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup> en tto combinado con RT: ecocardiograma cada 5 años; En caso de RT mediastínica sin uso de antraciclina: Ecocardiograma cada 15 años.
- Vigilancia de neoplasia mamaria [52] en mujeres con irradiación mediastínica y/o axilar antes de los 40 años, a partir de los 5 años de finalizado el tratamiento: Edad 25-30 años: exploración y RNM anual; Edad 30-60 años: exploración y Mamografía +/- RNM anual; Edad 60-70 años: exploración y mamografía bi-anual.



- 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, transfundir componentes irradiados de forma indefinida (Nivel de evidencia 2/C) [51].

## ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

- ABVD: Adriamicina i.v. (25 mg/m<sup>2</sup>, d 1 y 15); Bleomicina iv (10 mg/m<sup>2</sup>, d 1 y 15); Vinblastina i.v. (6 mg/m<sup>2</sup>, d 1 y 15); Dacarbacina i.v. (DTIC) (375 mg/m<sup>2</sup>, d 1 y 15).
- Bv-AVD: Adriamicina i.v. (25 mg/m<sup>2</sup>, d 1 y 15), Vinblastina i.v. (6 mg/m<sup>2</sup>, d 1 y 15); Dacarbacina i.v.; (DTIC) (375 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, d 8); Etopósido i.v. (200 mg/m<sup>2</sup>, d 1 a 3); Adriamicina i.v. (35 mg/m<sup>2</sup>, d 1); Ciclofosfamida i.v. (1.200 mg/m<sup>2</sup>, d 1); Vincristina i.v. (1.4 mg/m<sup>2</sup>, máximo 2 mg, d 8); Procarbicina p.o. (100 mg/m<sup>2</sup>/d, d 1 a 7); Prednisona p.o. (40 mg/m<sup>2</sup>/d d1 a 14).
- BrECADD: Brentuximab vedotin i.v. (1.8 mg/kg; Máximo 180 mg en dosis absoluta, d 0); Etoposido i.v. (150 mg/m<sup>2</sup>, d 1 a 3); Ciclofosfamida i.v. (1250 mg/m<sup>2</sup>, d 1); Doxorubicin i.v (40 mg/m<sup>2</sup>, d 1); Dacarbazina i.v (250 mg/m<sup>2</sup>, d 2 a 3); Dexametasona p.o. (40 mg, d 1 a 4). (Consultar niveles de reducción de dosis en cada ciclo)
- ESHAP: Etopósido i.v. (40 mg/m<sup>2</sup>, d 1 a 4); Metilprednisolona i.v. (500 mg/m<sup>2</sup>, d 1 a 4); Cisplatino i.v. (25 mg/m<sup>2</sup>, d 1 a 4); Citarabina i.v. (2.000 mg/m<sup>2</sup>, d 5).



- ADCETRIS (Brentuximab Vedotina: 1,8 mg/Kg (máximo 180 mg) iv cada 3 semanas.
- VEPEMB: Vinblastina i.v. (6 mg/m<sup>2</sup>, d 1); Ciclofosfamida i.v. (500 mg/m<sup>2</sup>, d 1); Procarbacin p.o. (100 mg/m<sup>2</sup>, d 1 a 5); Prednisolona p.o. (30 mg/m<sup>2</sup>, d 1 a 5); Etopósido p.o. (60 mg/m<sup>2</sup>, d 15 a 19); Mitoxantrone i.v. (6 mg/m<sup>2</sup>, d 15) Bleomicina i.v. (10 mg/m<sup>2</sup>, d 15).
- ChIVPP: Clorambucilo p.o. (6 mg/m<sup>2</sup>, d 1 a 14); Procarbacin p.o. (100 mg/m<sup>2</sup>, d 1 a 14); Prednisona p.o. (40 mg, d 1 a 14); Vinblastina i.v. (6 mg/m<sup>2</sup>, d 1 y 8).
- PVAG: Prednisona p.o. (40 mg/m<sup>2</sup>, d 1 a 5); Vinblastina iv (6 mg/m<sup>2</sup>, d 1), Adriamicina i.v. (50 mg/m<sup>2</sup>, d 1), Gemcitabina iv (1.000 mg/m<sup>2</sup>, d 1).
- BRENTUXIMAB-DTIC: Brentuximab vedotin (BV) 1.8 mg/Kg y Dacarbacin 375 mg/m<sup>2</sup>, 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 Dacarbacin a 260 mg/m<sup>2</sup>.
- OPDIVO (Nivolumab): 3 mg/kg mg i.v cada 2 semanas.
- PEMBROLIZUMAB-GVDL: pembrolizumab 200 mg IV, día 1; gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV, días 1 y 8, vinorelbina 20 mg/m<sup>2</sup> IV, días 1 y 8; y doxorubicina liposomal 15 mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 8: 2 a 4 ciclos, en intervalos de 21-días.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et . The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms". Blood, 2016; 127: 2375-2390.
- [2] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid





Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022; 140: 1230-1253. DOI: 10.1182/blood.2022015851.

- [3] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Bertti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [4] Martínez C, Andres M, Cortés M, Domingo E, García-Sanz R, Jarque I, Moraleda JM, Rámila ME, Rubio A, Rueda D, Sánchez B, Sureda A, Zeberio I. Guía de práctica clínica del grupo GELTAMO para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin, 2019. <http://www.geltamo.com/dmdocs/Guia LH GELTAMO>.
- [5] SM Ansell. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2022; 97(11):1478-1488. DOI:10.1002/ajh.26717.
- [6] Hoppe RD, Advani R, Ambinder FR et al. NCCN Guidelines®: Hodgkin Lymphoma, Version 2.2023- November 8, 2022. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
- [7] Kumar A, Burger IA, Zhang Z, Drill EN, Migliacci JC, Ng A, LaCasce A, Wall D, Witzig TE, Ristow K, Yahalom J, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Definition of bulky disease in early stage Hodgkin lymphoma in computed tomography era: prognostic significance of measurements in the coronal and transverse planes. *Haematologica*. 2016 Oct;101(10):1237-1243. doi: 10.3324/haematol.2016.141846. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27390360; PMCID: PMC5046653.
- [8] Zaucha JM, Chauvie S, Zaucha R, Biggii A, Gallamini A. The role of PET/CT in the modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2019 Jul;77:44-56. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.06.002. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31260900.
- [9] 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* 2014; 32(27): 3059-68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [10] A Gallamini, SF Barrington, A Biggi et al. The predictive role of interim PET for Hodgkin lymphoma outcome is confirmed using the interpretation criteria of Deauville five-point scale. *Haematologica*, 2014; 99:1105-113.
- [11] HJA Adams, TC Kwee, B de Keize, 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* 2014; 25(5): 921-7. DOI: doi:10.1093/annonc/mdt533.

- [12] Andre MP, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission tomography Response-adapted treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35: 1786-1794. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.6394.
- [13] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1408648.
- [14] SF. Barrington, EH. Phillips, N Counsell et al. Positron Emission Tomography Score Has Greater Prognostic Significance Than Pretreatment Risk Stratification in Early-Stage Hodgkin Lymphoma in the UK RAPID Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. DOI:10.1200/JCO.18.01799.
- [15] TM. Illidge, EH. Phillips, Ni Counsell et al. Maximum tumor diameter is associated with event-free survival in PET-negative patients with stage I/IIA Hodgkin lymphoma. *Blood advances*, 2020. Vol 4:203. DOI 10.1182/bloodadvances.2019001023.
- [16] 14- M Fuchs, H Goergen C Kobe et al. Positron Emission tomography-guided treatment in early favorable Hodgkin Lymphoma: Final results of the International Randomized Phase III HD 16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *Journal Of Clinical Oncology*, 2019; 37: 2835-2845. DOI: 10.1200/JCO.19.00964.
- [17] P Borchmann, A Plütschow, C Kobe. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin Lymphoma (GHSG HD 17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2021; 2: 223-234. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30601-X.
- [18] DJ. Straus, SH Jung, B Pitcher et al. CALBG 50604: Risk-Adapted Treatment of Non-Bulky Early Stage Hodgkin Lymphoma based on Interim PET. *Blood*, 2018; 132: 1013-1021. DOI 10.1182/blood-2018-01-827246.
- [19] A Pavlovsky, I Fernandez, N Kurgansky et al. PET-adapted therapy after three cycles of ABVD for all stages of Hodgkin lymphoma: results of the GATLA LH-05 trial. *British Journal of Haematology*, 2019, 185, 865-873; DOI: 10.1111/bjh.15838.
- [20] 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.



- [21] PJ. Bröckelmann, S Sasse and A Engert et al. Balancing risk and benefit in early-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2018; 131(15):1666-1678. DOI: 10.1182/blood-2017-10-772665.
- [22] I Lagerl; H Fohlin; G Enblad et al. Limited, But Not Eliminated, Excess Long-Term Morbidity in Stage I-IIA Hodgkin Lymphoma Treated With Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine and Limited-Field Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2022. DOI:10.1200/JCO.21.02407.
- [23] P Johnson, M Federico, A Kirkwood et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in advanced Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 2016; 374: 2419-2429. DOI: 10.1056/NEJMoa1510093.
- [24] Luminari S, Fossa A, Trotman J et al. Long Follow-up of the Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma (RATHL) Trial (CRUK/07/033) Confirms the Safety of Both De-Escalation and Intensification of Chemotherapy. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 766-767.
- [25] RO Casasnovas, R Bouabdallah, P Brice et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2019; 20:202-15; DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30784-8.
- [26] DM. Stephens, H Li, H Schöder et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019;134(15):1238-1246; DOI: 10.1182/blood.2019000719.
- [27] S Kreissl, H Goergen, I Buehnen et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematology*, 2021; 8: e398-409. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00101-0.
- [28] 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*: 2016; 34(11): 1175-81. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4817.
- [29] 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. DOI: 10.1007/s00277-014-2114-0.
- [30] 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. DOI: 10.1182/blood-2014-08-595801.



- [31] LaCasce AS, Bociek G, Sawas A, et al. Brentuximab Vedotin Plus Bendamustine: A Highly Active Salvage Treatment Regimen for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2018;132(1):40-48. DOI: 10.1182/blood-2017-11-815183.
- [32] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70013-6.
- [33] 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; DOI: 10.1182/blood.V126.23.582.582.
- [34] 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.
- [35] AJ. Moskowitz, JYahalom, T Kewalramani et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;116(23):4934-4937. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282756.
- [36] B Deau, S Amorim, A Perrot et al. Tandem haematopoietic stem cell transplantation for High Risk relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma: a LYSA study. *British Journal of Haematology*, 2018, 181, 341-349; DOI: doi: 10.1111/bjh.15184.
- [37] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087.
- [38] 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3467.
- [39] SM. Ansell, JRadford, JM. Connors et al for the ECHELON-1 group. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206125.

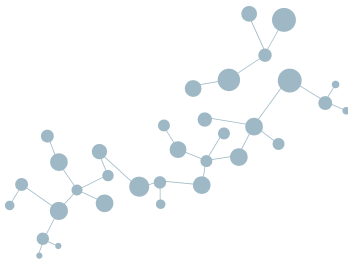


- [40] A M Carella, P Corradini, A. Mussetti et al. Treatment of classical Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin and immune checkpoint inhibitors. *Annals of Hematology* (2018) 97:1301-1315. DOI: 10.1007/s00277-018 3366-x.
- [41] AJ. Moskowitz, G Shah, HSchöder et al. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2021;39(28):3109-3117. DOI:10.1200/JCO.21.01056.
- [42] MG. Mei,, HJ Lee, J M. Palmer et al. Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood*, 2022; 139:3605-3616. DOI: 10.1182/blood.2022015423.
- [43] Wästerlid T, Gradel KO, Eloranta S et al. Clinical characteristics and outcomes among 2347 patients aged  $\geq 85$  years with major lymphoma subtypes: a Nordic Lymphoma Group study. *British Journal of Haematology*, 2021; 192:551-559. DOI: 10.1111/bjh.17250.
- [44] N Övergaard, KLia2, P Asdahl et al. AVD: a posible Golden stardard in the first line o folder classical Hodgkin Lymphoma patients. *HemaSphere*, 2022; 6 (S5):49. Abstract-T082 (ISHL12. Colonia, 2022).
- [45] AM. Evens, RH. Advani, IB Helenowski et al. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. DOI: /10.1200/JCO.2018.79.0139.
- [46] JW. Friedberg, A Forero-Torres, RE. Bordonni et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged  $>60$  years with HL. *Blood*. 2017;130(26):2829-2837. DOI 10.1182/blood-2017-06-787200.
- [47] 45- A Levis, AP Anselmo, A Ambrosetti et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfoma (IIL) study. *Annals of Oncology*, 2004; 15: 123-128. DOI: 10.1093/annonc/mdh012.
- [48] B Böll. H Bredenfeld, H Görgen et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2011; 118: 6292-6298. DOI 10.1182/blood-2011-07-368167.

- [49] International ChIVPP Treatment Group. ChIVPP for Hodgkin's disease: experience of 960 patients. *Ann Oncology*, 1995; 6: 167-172.
- [50] AJ Moskowitz, PA Hamlin, MA Perales et al. Phase II study of Bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2013; 31:456-460. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3308.
- [51] CA Ramos. NS Grover. AW Beaven. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncology*, 2020 ;38(32):3794-3804. DOI: 10.1200/JCO.20.01342.
- [52] Theodora Foukaneli,1,2 Paul Kerr,3 Paula H.B et al and on behalf of the British Society for Haematology. Guidelines Transfusion Task Force .Guidelines on the use of irradiated blood components. *British Journal of Haematology*, 2020, 191, 704–724. DOI: 10.1111/bjh.1701.
- [53] [Http://www.beternahodgkin.nl](http://www.beternahodgkin.nl)
- [54] P Borchmann, J Ferdinandus, G Schneider y Col. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 404: 341–52. DOI. 10.1016/ S0140-6736(24)01315-1
- [55] A F. Herrera, M LeBlanc, , S M. Castellino y Col. Nivolumab-AVD in Advanced Stage Classic Hodgkin Lymphoma (SWOG 1826 Study). *N Engl J Med*. 2024 October 17; 391(15): 1379–1389. DOI:10.1056/NEJMoa2405888.
- [56] J Ferdinandus, H Kaul, A Fossa et al. Positron Emission Tomography–Guided Brentuximab Vedotin, Etoposide, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Dacarbazine, and Dexamethasone in Older Patients With Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: A Prospective, Multicenter, Single-Arm, Phase II Cohort of the German Hodgkin Study Group HD21 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2025. Vol 43 (27). DOI: 10.1200/JCO-25-00439.



**17**



# **NEOPLASIAS MADURAS DE CÉLULAS T Y NK**



## LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T

La leucemia prolinfocítica T (LPL-T) es leucemia de células T agresiva, en la que proliferan linfocitos T de tamaño pequeño a mediano que, a pesar de su origen post-tímico y fenotipo maduro, se denominan prolinfocitos T.

## INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La LPL-T es rara y representa aproximadamente el 2 % de todas las leucemias crónicas en adultos, con una mediana de edad de 61 años.

## PRESENTACIÓN

La LPL-T típicamente se presenta con esplenomegalia, linfadenopatía y leucocitosis, con frecuencia  $>100 \times 10^9/L$ . Con menos frecuencia están involucrados otros órganos y la piel, pleura o peritoneo. Hasta el 30% de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico.

## INMUNOFENOTIPO [1]

cyTCL1 + ( $>90\%$ ), CD3 + ( $>80\%$ ), CD4 + (60%), CD5 + (100%), CD7 + ( $>90$ ), CD8 + (15%), CD4 + CD8 + (25%).





# GENÉTICA [1]

El análisis citogenético convencional suele demostrar anomalías complejas. Más del 90% de los casos muestran un reordenamiento de la proteína 1A/B de leucemia/linfoma de células T (TCL1A/B) y proliferación de células T maduras 1 (MTCP1). Las anomalías del cromosoma 8 se observan en más de la mitad de los casos, y el gen de la serina/treonina cinasa (ATM) de ataxia-telangiectasia (11q22.3) mutado se encuentre con frecuencia.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS [1]

El diagnóstico de LPL-T se establece si se cumplen los 3 criterios mayores siguientes o si se cumplen los 2 primeros criterios mayores y 1 criterio menor (en este caso se considera una LPL-T familia TCL1 negativa).

| Criterios mayores                                                                  | Criterios menores<br>(se requiere al menos 1)                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| >5x10 <sup>9</sup> /L celular de fenotipo LPL-T en sangre periférica o médula ósea | Anormalidades del cromosoma 11 (11q22.3; ATM)                                                                                                 |
| Clonalidad de célula T (por PCR para TRB/TRG o por citometría de flujo)            | Anormalidades del cromosoma 8: idic(8)(p11), t(8;8), trisomía 8q                                                                              |
| Anormalidades de 14q32 o Xq28, o expresión de <i>TCL1A/B</i> o <i>MTCP*</i>        | Anormalidades de cromosomas 5, 12, 13, 22 o cariotipo complejo.<br>Afectación de sitio específico de LPL-T (p. ej., esplenomegalia, derrames) |

\*Los casos sin reordenamiento de TCL1A, TCL1B o MTCP1 o su sobreexpresión respectiva se denominan LPL-T familia TCL1 negativo.

# CRITERIOS DE ESTADIFICACIÓN E INDICACIÓN DE TRATAMIENTO [1]

## Estadificación: al menos 1 criterio define LPL-T activa (= indicación de tratamiento)

|                                                                    |                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síntomas constitucionales relacionados con la enfermedad.          | Fatiga significativa: ECOG $\geq 2$ .                                                                    |
|                                                                    | Pérdida de peso involuntaria $>10\%$ del peso corporal en $\leq 6$ meses.                                |
|                                                                    | Sudoración nocturna profusa, sin evidencia de infección.                                                 |
|                                                                    | Fiebre superior a $38^{\circ}\text{C}$ , sin evidencia de infección.                                     |
| Insuficiencia de la médula ósea sintomática.                       | Hemoglobina $<10\text{ g/dL}$<br>Plaquetas $<100 \times 10^9/\text{L}$                                   |
| Adenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia de crecimiento rápido. | $>50\%$ en 2 meses;<br>duplicación del diámetro en $<6$ meses.                                           |
|                                                                    | Adenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia con aumento de tamaño sintomáticos.                           |
| Aumento de la linfocitosis.                                        | Si $<30 \times 10^9/\text{L}$ : $>50\%$ en 2 meses;<br>tiempo de duplicación de linfocitosis $<6$ meses. |
| Afectación extraganglionar.                                        | Infiltración de órganos;<br>derrame peritoneal o pleural,<br>afectación del sistema nervioso central.    |



## PRONÓSTICO

El pronóstico en general es malo, con una mediana de supervivencia menor de 2 años desde el inicio del tratamiento.

## TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA [2]

En la LPL-T asintomática está indicado “observar y esperar”, aunque la progresión de la enfermedad se observa invariablemente en 1 a 2 años. Cuando está indicado, el objetivo del tratamiento es lograr una respuesta completa (RC). En pacientes potencialmente elegibles, se debe considerar de manera temprana el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos como consolidación.

## QUIMIOTERAPIA

La LPL-T es relativamente resistente a la quimioterapia convencional, con respuestas breves a la quimioterapia CHOP, pentostatina y bendamustina.

## ALEMTUZUMAB [3]

Los datos que respaldan el uso de alemtuzumab se derivan de estudios de fase II de un solo brazo, con una alta tasa de respuesta total (ORR: 51-91%) y remisiones completas (40-81%), particularmente en el entorno de primera línea, con 12 meses de supervivencia libre de progresión (SLP). A 24 meses la tasa de SLP es del 67% y la mediana de supervivencia total (ST) de 24 meses. Alemtuzumab intravenoso, en una dosis de 30 mg tres veces por semana después de una fase inicial de aumento de dosis (3, 10, 30 mg) en la primera semana, parece superior a la administración subcutánea, aunque no existen datos comparativos directos. No hay datos que respalden el uso de mantenimiento con alemtuzumab.



## ENFERMEDAD RECIDIVANTE/REFRACTARIA

Las opciones de tratamiento para la enfermedad recidivante/refractaria son muy limitadas. Se deben considerar los ensayos clínicos si están disponibles. Aproximadamente el 50% de los pacientes responderán al nuevo tratamiento con alemtuzumab después de una respuesta clínica previa si los prolinfocitos continúan expresando CD52 de superficie. Sin embargo, la duración de la respuesta suele ser corta y la toxicidad acumulativa. Un estudio de fase II de 13 pacientes, alemtuzumab junto con pentostatina obtuvo una ORR del 69%, una mediana de ST de 10,2 meses y una SLP de 7,8 meses. Para pacientes con respuestas deficientes a alemtuzumab, o que tienen enfermedad voluminosa/extraganglionar, la adición de pentostatina a alemtuzumab puede ser beneficiosa.

## TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) [4]

Los datos disponibles sobre auto o alo-TPH son limitados. Aunque el auto-TPH mostró mejores ST y SLP en comparación con los controles históricos, las tasas de recaída fueron más altas que después del alo-TPH. El alo-TPH se asocia con unas supervivencias alentadoras, aunque solo entre el 30 y el 40 % de los pacientes logran un control duradero de la enfermedad y la mortalidad relacionada con el trasplante es alta. No obstante, el alo-HSCT es una opción potencial para lograr la remisión a largo plazo en pacientes cuidadosamente seleccionados. El auto-TPH puede ser una opción para aquellos en los que el alo-TPH no es factible, pero se debe reconocer la débil base de evidencia.

## RECOMENDACIONES [2]

- “Observar y esperar” en LPL-T asintomática (GRADO 1C).



- Alemtuzumab intravenoso como tratamiento de primera línea (GRADO 1B).
- Considerar la adición de un análogo de purina al alemtuzumab intravenoso en caso de falta de respuesta, respuesta lenta o enfermedad ganglionar voluminosa/extraganglionar (GRADO 2C).
- Considerar el retratamiento con alemtuzumab cuando la duración de la respuesta inicial exceda los 6 meses (desde el final de la terapia) y se conserve la expresión de CD52 en superficie (GRADO 2B).
- Considerar alo-TPH en la primera remisión para pacientes elegibles (GRADO 2B).
- Considerar el auto-TPH en pacientes elegibles donde los riesgos del alo-TPH se consideran demasiado altos (GRADO 2C).

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Staber PB, Marco Herling M, Bellido M, Jacobsen ED, et al. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 2019;134(14):1132-1143.
- [2] Fox CP, Ahearn MJ, Pettengell R, Dearden C, et al. Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology* 2021. doi: 10.1111/bjh.17951.
- [3] Jain P, Aoki E, Keating M, Wierda WG, et al. Characteristics, outcomes, prognostic factors and treatment of patients with T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL). *Ann Oncol.* 2017;28:1554-9.
- [4] Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, de Wreede L, van Biezen A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Royal Marsden Consortium. *Leukemia.* 2012;26:972-6.



## LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES T Y SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO CRÓNICO DE CÉLULAS NK

Según el origen celular, dentro de las leucemias de linfocitos grandes granulares (LLGG) se distinguen dos subtipos morfológicamente similares, las LLGG de origen T (la mayoría-85%) y las de linfocitos Natural Killer (NK). Fenotípicamente las LLGG-T corresponde al de un linfocito T citotóxico / efector / activado: CD3+, CD16+, CD56+, CD57+, CD28-, CD27-, CD45RA+, CD94+, CD197-, HLADR-/+. La mayoría son linfocitos T CD8+CD4-, menos frecuentemente CD4+CD8-/ y más raro, doble negativos (CD4-/CD8-). El reordenamiento del receptor de célula T (RCT) en el >85% es  $\alpha\beta$ , siendo  $\gamma\delta$  mucho más raro. Las LLGG-NK por definición no reordenan el RCT, siendo su fenotipo típicamente CD3 negativo y CD8+, CD16+, CD56+, CD57-, CD94+.

La sospecha clínica debe hacerse en situaciones de linfocitosis con neutropenia inexplicable, infecciones recurrentes, anemia o enfermedades autoinmunes. Se precisa un examen morfológico de la sangre periférica para determinar la presencia de linfocitos grandes granulares en el frotis.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de leucemia de LGG se realiza cuando estas células clonales se encuentran elevadas de forma persistente en la sangre periférica, generalmente mayor de  $2 \times 10^9/L$ , durante más de 6 meses y no se ha identificado ninguna causa. También se puede considerar el diagnóstico cuando el recuento de linfocitos granulares grandes circulantes es inferior a  $0,5 \times 10^9/L$ , si estas células son clonales y el paciente presenta una morfología, inmunofenotipo, presentaciones clínicas o hematológicas típicas (enfermedades autoinmunes concomitantes como artritis reumatoide, esplenome-



galia o citopenias) asociadas con una infiltración clonal de médula por LGG, aunque la realización de médula ósea no es necesaria para hacer el diagnóstico.

La clonalidad se demuestra en la LGL-T por el estudio de Reordenamientos del TCR (generalmente Beta); o el test HUMARA en mujeres. Los linfocitos NK no tienen TCR, por lo que puede ser un marcador subrogado la expansión restringida de KIR activados (CD158).

La neutropenia está presente en ~80% de los pacientes y es la principal causa de morbilidad y mortalidad. La anemia y la trombocitopenia ocurren en ~40% y ~20% de los pacientes, respectivamente. También puede haber hepatomegalia y esplenomegalia.

Existe una fuerte asociación con la artritis reumatoide, que se observa en casi un tercio de los pacientes, así como con otras enfermedades autoinmunes. La leucemia de LGG T también se ha asociado con trastornos de células B clonales, neoplasias de células plasmáticas y tumores no hematológicos.

Clásicamente el diagnóstico diferencial de proliferación clonal de las LLGG-T vs proliferación reactiva de LGG se realiza mediante estudio del reordenamiento clonal de la cadena  $\beta$  o  $\gamma$  del RCT por técnicas de biología molecular. Más recientemente y de forma más simple, también se puede realizar mediante citometría de flujo usando un anticuerpo monoclonal (clon JOVI-1) que reconoce la región constante 1 de la cadena beta del TCR (TRBC1) y discrimina también entre proliferación clonal y reactiva [1]. Los linfocitos NK carecen de RCT por lo que un marcador subrogado de clonalidad de las LLGG-NK sería el estudio de la expansión restringida de antígenos KIR activados (CD159) y/o expresión fuerte de CD94 y/o el test Humara en mujeres.

Otra técnica de detección de clonalidad (tanto de la LLGG-T como NK) es el análisis de mutaciones de los genes STAT3 y STAT5b. Las mutaciones en STAT3 están presentes entre el 21% y el 73% de las

LLGG-TCD8, y entre el 13% y el 70% de los SLPC-NK, dependiendo de la sensibilidad de la técnica utilizada (*Sanger* convencional vs. NGS). Por el contrario, las mutaciones en *STAT5B* se asocian con LLGG-TCD4 (6/11 casos) mientras que rara vez se detectan en las LLGG-TCD8 o en los SLPC-NK (<2%). Hay asociación de *STAT3* con manifestaciones clínicas como la neutropenia, y hay más frecuencia de artritis reumatoide en los mutados que en los no mutados, también está mutado en el 70% de las LGL con aplasia pura de células rojas (APCR).

## TRATAMIENTO

Los casos con leucemia de LGG T y de LGG NK indolentes se tratan de la misma manera. En casos asintomáticos, solo es necesaria la **observación** [2,3].

Sin embargo, la mayoría de los pacientes se hacen sintomáticos con el tiempo y requieren tratamiento.

## INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

Se debe iniciar tratamiento inmunosupresor en pacientes con citopenias sintomáticas, p. ej. dependencia transfusional, neutropenia severa (neutrófilos  $<0,5$  o  $<1 \times 10^9/L$  con complicaciones infecciosas infecciosas), o trombocitopenia clínicamente significativa.

- Considerar un curso corto de esteroides o factores de crecimiento inicialmente (eritropoyetina, G-CSF) como **tratamiento de soporte** de las citopenias antes de la supresión del clon de LGG por el tratamiento inmunosupresor específico [3].
- Los **esteroides** pueden aliviar algunos síntomas y mejorar la neutropenia, pero las remisiones generalmente no son duraderas.



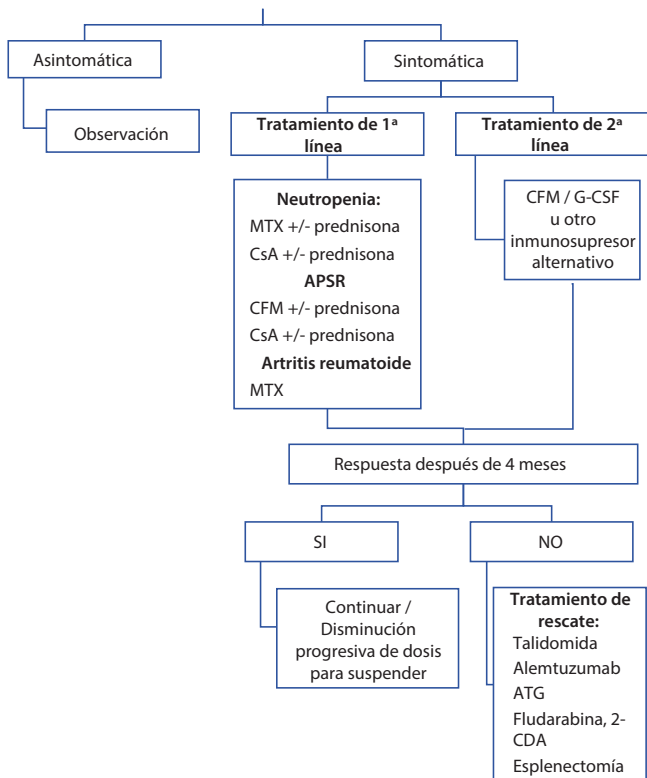


- El **metotrexate** (MTX) oral se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la leucemia de LGL. Es una de las mejores terapias para la neutropenia cuando se usa en una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> por vía oral por semana. La duración media del tratamiento es de 1 a 9 años [1]. Su principal efecto secundario es interferir con la función hepática y renal; por lo tanto, se necesita un control hepático y renal regular. El metotrexate también puede ser preferible en casos asociados con artritis reumatoide con o sin neutropenia. Parece que en las mutaciones STAT3 Y640F tienen una alta tasa de respuestas (respuesta global 73% vs 40-60%).
- La **ciclofosfamida** (CFM) es un agente alquilante que puede usarse con éxito en casos refractarios a una dosis de 50-100 mg/día por vía oral. Tiene un mejor efecto en la neutropenia y en la aplasia pura de la serie roja (APSR) en comparación con el metotrexato, aunque la respuesta no es permanente y puede recaer si se suspende el tratamiento [1]. Se asocia con efectos secundarios como la mielosupresión que requiere la suplementación con G-CSF. Debe usarse no más de 4 meses en casos de no respondedores, y de 6 a 12 meses en casos de respondedores, por el riesgo de neoplasias secundarias. La función renal debe ser monitorizada regularmente. La tasa de respuesta global es del 70% y de respuestas completas 47%.
- La **ciclosporina** (CsA) se puede utilizar como fármaco segunda línea, solo o en combinación con esteroides o metotrexato. Se utiliza a una dosis de 1-1,5 mg/kg por vía oral dos veces al día. Su respuesta no es permanente y se producen recaídas tras su suspensión, por lo que requiere una administración indefinida [1].
- **Inmunosupresor alternativo** (metotrexate, ciclofosfamida, ciclosporina) en caso de fracaso (o intolerancia) al tratamiento de primera línea.



- El **tratamiento de rescate** con talidomida, alemtuzumab, análogos de purina, globulina anti-timocítica (ATG), esplenectomía y rituximab se ha descrito en pequeños grupos de pacientes [2,3].

## Leucemia de LGG indolente



## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

- **Respuesta hematológica completa (RC):** Normalización de hemogramas durante más de 4 meses: Hemoglobina  $\geq 12$  g/dL; Plaquetas  $\geq 150 \times 10^9/L$ ; neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  y linfocitos  $\leq 4 \times 10^9/L$ .
- **Respuesta parcial hematológica (RP):** Mejoría en los parámetros hematológicos, pero no cumple los criterios de RC.
- **Fracaso del tratamiento:** No cumple los criterios de RC o RP después más de 4 meses de tratamiento.
- **Enfermedad progresiva:** Empeoramiento de la citopenia o la organomegalia.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Novikov, N. D. et al. Utility of a simple and robust flow cytometry assay for rapid clonality testing in mature peripheral T-Cell lymphomas. Am. J. Clin. Pathol. 151, 494-503 (2019).
- [2] Rahul E, Ningombam A, Acharya S, Tanwar P, Ranjan A, Chopra A. Large granular lymphocytic leukemia: a brief review. Am J Blood Res 2022;12(1):17-32.
- [3] Fox CP, Ahearne MJ, Pettengell R, Dearden C, El-Sharkawi D, Kassam S, et al. Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline. Br J Haem 2021. doi: 10.1111/bjh.17951.
- [4] Lamy T, Moignet A, and TP. Loughran Jr TO. Blood. 2017;129(9):1082-1094. DOI: 10.1182/blood-2016-08-692590.
- [5] Barilà G, Calabretto G, Teramo A, et al. Best Practice & Research Clinical Haematology 32 (2019) 207-216. DOI: doi.org/10.1016/j.beha.2019.06.006.
- [6] Moosica KB, Pailad U, Olsona KC, et al. Best Practice & Research Clinical Haematology 32 (2019) 196-206. DOI: 10.1016/j.beha.2019.06.003.
- [7] Magnano A, Rivera A, Matutes. E. Current Oncology Reports 2022;24:633-644. DOI:10.1007/s11912-021-01159-y.
- [8] 2023 NCCN T-Cell Lymphomas vs 1.2023.



## LEUCEMIA AGRESIVA DE CÉLULA NK (ANKL)

### CONCEPTO, INCIDENCIA, EPIDEMIOLOGÍA

Es una rara neoplasia linfoproliferativa de las células NK maduras asociada al virus Epstein -Barr (EBV).

Más frecuente en Asia, Centroamérica y América del sur.

Más frecuente en adultos jóvenes. No hay predilección de género [1,2].

### CLÍNICA

LA ANKL tiene un curso clínico agresivo.

Los pacientes con ANKL presentan con frecuencia síntomas B, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia y hemofagocitosis [2,3].

### DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse en paciente con curso clínico agresivo, citopenias con linfocitosis persistente con linfocitos grandes granulares en el frotis.

PCR EBV: La mayoría son EBV+, su negatividad –más frecuente en los pacientes mayores– no descarta ANKL

Fenotipo: CD3-, CD4-, CD8+, CD16+, CD56+, CD7- [4].

No puede demostrarse clonalidad al no expresar el receptor de célula T(TCR) [5].

La médula ósea puede mostrar infiltración muy leve, parcheada o difusa.

Citogenética: Se observaron pocas alteraciones, las más frecuentes incluyen del(11q), del [6] (q21q25).



## TRATAMIENTO

No hay tratamiento estándar. La primera opción es el Ensayo Clínico.

Se recomienda los esquemas con altas dosis de Metotrexato y L-Asparaginasa como en el esquema SMILE o VIDL.

Para los Estadios I y II se recomienda Quimioterapia con esquemas que contengan L-asparaginasa y/o Platino con radioterapia secuencial o simultánea (50Gy).

Para los Estadios III y IV se recomienda poliquimioterapia con esquemas basados en L-asparaginasa como DDGP, o AspMetDex.

Considerar el alotrasplante como consolidación de la primera respuesta tras valorar la calidad de la respuesta, las comorbilidades y las preferencias del paciente [6,7].

La ANKL es de muy mal pronóstico y la respuesta es transitoria [6].

## ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

**SMILE:** Numero de ciclos 3-6

- MTX 2 gm/m<sup>2</sup> (IV 6 horas) día1 + leucovorin 15mg/m<sup>2</sup> VO o IV/6hs días 2, 3, 4.
- Ifosfamida 1.500mg/m<sup>2</sup> días 2 y 3 + MESNA 300mg/m<sup>2</sup> VO o IV a las 0, 4 y 8 hs.
- Dexametasona 40 mg VO o IV días 2, 3 y 4.
- L-ASP 6.000 UI/m<sup>2</sup> días 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20.
- GCSF.

**VIDL**

- Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> IV días 1, 2 y 3.
- Ifosfamida (1,200 mg/m<sup>2</sup>) días 1, 2 y 3.

- Dexametasona 40 mg/d días 1, 2 y 3 desde el día 8 al 20.
- L-ASP 4.000 UI/m<sup>2</sup> IM c/48 días 8 a 20.

**DDGP:** Número de ciclos 3-6, cada 21 días.

- Dexametasona 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-5.
- Cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-4.
- Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1 y 8.
- Pegasparaginasa 2.500 IU/m<sup>2</sup> i.m. día 1.

**AspMetDex:** Número de ciclos 3-6, cada 21 días

- L-Asparaginasa 6.000 UI/m<sup>2</sup> i.m. días 2, 4, 6 y 8.
- Metotrexate 3 gm/m<sup>2</sup> día 1.
- Dexametasona 40 mg v.o. días 1-4.



# LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULA T DEL ADULTO (LLTA)

## CONCEPTO, INCIDENCIA, EPIDEMIOLOGÍA

La LLTA está causada por el virus linfotrópico de células T humanas 1 (HTLV-1).

Es más frecuente en Japón, el Caribe, América del sur y en zonas de África. En Europa se han observado casos esporádicos, pero la incidencia está aumentando en las zonas no endémicas dado los flujos migratorios [3,8].

## CLINICA

### VARIANTES [9]

**Agudas.** Es la presentación más frecuente. Es de mal pronóstico con una supervivencia de meses a 1 año.

Los pacientes presentan con frecuencia: síntomas B, adenopatías, hipercalcemia con o sin lesiones líticas, lesiones cutáneas, leucocitosis a expensas de linfocitosis tipo “flower cells”, LDH elevada.

**Linfomatosa.** Constituye un 20% de los casos. El pronóstico es similar a la forma aguda. Se presenta con linfadenopatía prominente sin afectación de sangre periférica.

**Crónica.** Se presenta con lesiones cutáneas, linfadenopatías y linfocitosis estable por meses o años. Hay un subgrupo con un peor pronóstico similar al de las variantes aguda y Linfomatosa definido por hipalbuminemia, LDH elevada y urea elevada.

**Smoldering.** En general los pacientes están asintomáticos, con afectación cutánea y/o pulmonar. Cifra de linfocitos normales, con <5% linfocitos neoplásicos.



**Extranodal Cutánea primaria.** Se presenta con lesiones cutáneas de crecimiento rápido.

## PRONÓSTICO

Las variantes aguda y Linfomatosa tienen una supervivencia media de 8.3 y 10.6 meses.

Las variantes crónica y Smoldering tienen una supervivencia media de 2-4 años, un 50% se transforma a una variante agresiva [6].

## DIAGNÓSTICO

Las células LLTA tienen morfología característica de células en pétalos de flor (flower cells)

Fenotipo CD3+, CD4+, CD26-, CCR4+, CD7- TCRvB dominante.

Se requiere la presencia de  $\geq 5\%$  de células atípicas para su diagnóstico.

La integración monoclonal del DNA proviral HTLV1 está presente en todos los casos y es útil en el portador de HTLV-1 para distinguir la LLTA de otro Linfoma T periférico [6].

## TRATAMIENTO [6,8]

Debe considerarse la inclusión en ensayo clínico a todos los pacientes.

**Smoldering asintomática:** Observación estrecha

**Smoldering sintomática y variante crónica de buen pronóstico:**

Observación o Zidovudina/IFN $\alpha$  con o sin trióxido arsénico (ATO) con o sin terapia tópica/fototerapia.





**Crónica desfavorable:** Zidovudina/IFN $\alpha$  con o sin ATO hasta progresión.

## **Aguda**

- Si no hay enfermedad voluminosa Zidovudina/IFN $\alpha$  o quimioterapia intensiva.
- Si enfermedad voluminosa o si progresa con Zidovudina/IFN $\alpha$  quimioterapia intensiva seguida de alotrasplante

Considerar el alotrasplante en 1º línea en todos los pacientes.

## **LTA-variante Linfoma**

Quimioterapia intensiva y Zidovudina/IFN de forma simultánea o como mantenimiento a baja dosis.

Considerar el alotrasplante en 1º línea en todos los pacientes.

Los pacientes con LTA variante aguda o tipo Linfoma deben recibir profilaxis SNC.

## **Pacientes no candidatos a trasplante**

Quimioterapia con dosis reducida. Considerar mantenimiento con Zidovudina/IFN $\alpha$  o con quimioterapia oral que incluya etopósido tipo PEP-C.

## **Enfermedad refractaria/recaída**

Quimioterapia intensiva con esquemas que contengan platino, etopósido, y/o altas dosis de citarabina (ESHAP, DHAP, ICE, GDP).

Mogamulizumab: En estudio fase II, respuestas globales 15%. Se beneficiarían especialmente los pacientes con CCR4 mutado. Se debe solicitar como uso compasivo.

## PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES

Los pacientes con LLTA con frecuencia tienen infecciones oportunistas por lo que deben recibir profilaxis antimicrobiana.

Se debe solicitar la serología para strongiloides y en caso de ser positiva tratarse.

## ESQUEMAS TERAPEÚTICOS

- **VCAP-AMP-VECP (LSG15) modificada versión Miami**

Vincristina  $1\text{mg}/\text{m}^2$  (máximo 2 mg) IV día 1 y día 15.

Ciclofosfamida  $350\text{mg}/\text{m}^2$  IV día 1.

Adriamicina  $40\text{mg}/\text{m}^2$  IV día 1, luego  $30\text{mg}/\text{m}^2$  día 8.

Etopósido  $100\text{mg}/\text{m}^2$  IV días 15 al 17.

Carboplatino  $250\text{mg}/\text{m}^2$  IV día 15.

Prednisona  $40\text{mg}/\text{m}^2$  VO día 1, 8, 15 y 17.

Ciclos cada 28 días, 6 ciclos.

- **CHOP** a dosis estándar.

- **PEP-C**

Prednisolona 20 mg VO días 1 y 14 (tras desayuno).

Ciclofosfamida 50mg VO día 1 y 14 (comida).

Etopósido 50mg VO día 1 y 14 (tarde).

Procarbazina 50 mg VO (noche).

Tras fase inducción de 2-8 semanas se pasa a mantenimiento (ver cita en bibliografía).

- **Zidovudina/IFN $\alpha$  altas dosis**

ZDV 1.000mg/día, PEG IFN $\alpha$  360 mcg/semana.



- **Zidovudina/IFN $\alpha$  baja dosis**

ZDV 600mg/día, PEG IFN $\alpha$  1.5mcg/kg/semana.

- **Mogamulizumab**

1mg/Kg perfusión IV. El 1º ciclo días 1, 8, 15 y 22. A partir del 2º ciclo días 1 y 15. Ciclos de 28 días hasta progresión o toxicidad inaceptable.

## BIBLIOGRAFÍA

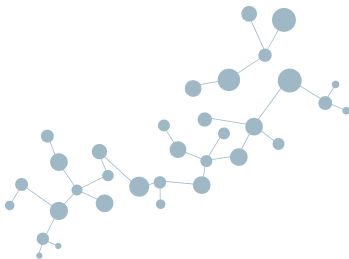
- [1] Zhang Y., Lee D, Gesiotto Q. Sokol L. Aggressive natural killer cell leukemia: diagnosis, treatment recommendations, and emerging therapies. Expert Rev Haematol.2021. Aug;14(8): 731-740.
- [2] El Hussein S, Jeffrey Medeiros L., Khoury J.D. Aggressive NK cell leukemia: Current state of the art. Cancers 2020, 12, 2900; doi:10.3390/cancers12102900.
- [3] Wang H, Bi-bo Fu, Gale R., Liang Y. NK-/T-cell lymphomas. Leukemia (2021) 35:2460-2468.
- [4] Morice WG, Kurtin PJ, Leibson PJ, et al. Demonstration of aberrant T-cell and natural Kieller-cell antigen expression in all cases of granular lymphocytic leukemia. Br J Haematol 2003; 120:1026.
- [5] Shimodaira S. Ishida F, Kobayashi H et al. The detection of clonal proliferation in granular lymphocyte-proliferative disorders of natural killer cell lineage. Br J Haematol 1995; 90:578.
- [6] Fox C, Ahearne M, Pettengill R, Dearden C, El-Sharkawi D, Kassam S, Cook L. Cwynarki D, Illidge T and Collins G. Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas a British Society for Haematology Guideline. British Journal of Haematology, 2022, 196, 507-522.
- [7] Tang YT, Wang D, Luo H et al. Aggressive NK-cell leukemia: clinical subtypes, molecular features, and treatment outcomes. Blood Cancer J, 2017;7:660.



- [8] Cook L, Fuji Shigeo, Herine O et al. Revised adult T cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol* 2019, 37:677-687.
- [9] Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 2015; 126:2570.



**18**



# **LINFOMAS T EXTRANODALES**



# LINFOMA EXTRANODAL DE CÉLULAS NK/ T TIPO NASAL

## EPIDEMIOLOGÍA

Enfermedad muy **poco frecuente** con clara predilección geográfica por Asia y poblaciones indígenas americanas. Más frecuente en varones con una mediana de edad de 44-54 años [1].

La célula neoplásica proviene de células NK activadas o, menos frecuentemente, de linfocitos T citotóxicos. El 100% de los casos están relacionados con la infección crónica con el Virus de Epstein Barr (VEB).

## CLASIFICACIÓN

Según la localización se clasifica en **TADS** (con afectación del tracto aerodigestivo superior, sobre todo nasal u oronasal) o **no TADS** (fuera del tracto aerodigestivo superior). Según la extensión puede ser localizado (70-80% de localización nasal) o diseminado [2].

## CLÍNICA

Se trata de una enfermedad muy agresiva que cursa con ulceraciones, granulomas necrotizantes y destrucción de tejidos. Clínicamente se caracteriza por obstrucción nasal con rinorrea sanguinolenta, dolor y edemas de tejidos blandos de la cara y sensación de ocupación en orofaringe [3]. La **fiebre y los síntomas constitucionales** también son frecuentes [4]. En fases más avanzadas puede haber extensión a otros órganos y tejidos.

## ESTUDIOS DE EXTENSIÓN

En relación a las pruebas de imagen, tanto el TAC como la RMN son útiles, pero la **PET-TAC** es recomendable de forma previa al inicio de tratamiento. El estudio de **médula ósea** al diagnóstico también es necesario.



Es imprescindible determinar la carga viral del VEB ya que se correlaciona con la carga tumoral y con la dinámica de respuesta al tratamiento [5]. Se recomienda de forma basal, después del tratamiento y monitorizarla durante el seguimiento.

## ESTADIAJE

El estadiaje de Ann Arbor/Lugano no es adecuado. El sistema más usado es la escala **TNM adaptada** a este linfoma que diferencia 4 grupos con supervivencias globales bien diferenciadas a los 5 años [6].

TABLA 1. ESTADIOS T

| LOCALIZACIÓN TUMOR | T                                                                                                                                                             |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NASAL              | T1 Cavidad nasal.                                                                                                                                             |
|                    | T2 Seno maxilar, seno etmoidal anterior, ala nasal, techo paladar, nasofaringe.                                                                               |
|                    | T3 Seno etmoidal posterior, mejilla, hueso alveolar, pared inferior o medial de órbita, seno esfenoidal, espacio parafaringeo, musculo pterigoides.           |
|                    | T4 Seno frontal, órbita excepto paredes inferior y medial, espacio masticador excepto musculo pterigoides, paladar perforado, base cráneo, nervios craneales. |
| NASOFARINGE        | T1 Nasofaringe.                                                                                                                                               |
|                    | T2 Espacio parafaringeo.                                                                                                                                      |
|                    | T3 Base cráneo, músculos pterigoides, senos paranasales.                                                                                                      |
|                    | T4 Nervios craneales, extensión intracraneal, espacio masticador excepto músculos pterigoides órbita.                                                         |

## LOCALIZACIÓN TUMOR T

|                            |                                                              |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| ORAL                       | T1 Cavidad oral.                                             |
|                            | T2 Paladar, hueso alveolar, orofaringe.                      |
|                            | T3 Seno maxilar, piel, hipofaringe.                          |
|                            | T4 Mayor invasión, perforación.                              |
| OROFARINGE/<br>HIPOFARINGE | T1 Orofaringe o hipofaringe.                                 |
|                            | T2 Orofaringe e hipofaringe (ambas), paladar.                |
|                            | T3 Hueso, cartílafo y piel alrededor de orofaringe, difagia. |
|                            | T4 Mayor invasió, disnea perforación.                        |

TABLA 2. ESTADIFICACIÓN TNM

| ESTADIO | T            | N            | M  |
|---------|--------------|--------------|----|
| I       | IA T1        | N0           | M0 |
|         | IB T2        | N0           | M0 |
|         | II T3        | N0           | M0 |
| III     | T1-2         | N1           | M0 |
|         | T3           | N1           | M0 |
|         | T1-3         | N2           | M0 |
| IV      | T4           | N0-2         | M0 |
|         | T CUALQUIERA | N CUAQLUIERA | M1 |

## PRONÓSTICO

El IPI no es útil en esta enfermedad. Actualmente se usan dos índices pronósticos, el PINK y el PINK-E [7], así como la escala basada en la respuesta al tratamiento evaluada por PET-TAC.





## PINK

- Edad >60 años
- Estadio III-IV
- Adenopatías a distancia
- Subtipo no nasal

En esta clasificación la ausencia de factores riesgo (grupo 1) se relacionó con una SG a 3 años del 81%, 1 factor de riesgo (grupo 2) SG a 3 años del 62% y 2-4 factores de riesgo (grupo 3) con SG a 3 años del 25%.

## PINK-E

- Edad >60 años
- Estadio III-IV
- Adenopatías a distancia
- Subtipo no nasal
- Presencia de DNA VEB en sangre

En este caso la ausencia o presencia de un solo factor de riesgo (grupo 1) se relacionó con SG a 3 años del 81%, la presencia de 2 factores de riesgo (grupo 2) SG a 3 años del 55% y 3.5 factores de riesgo 8 grupo 3) con SG a 3 años del 28%.

Finalmente, la asociación de la respuesta por PET-TAC según la escala de Deauville y la carga viral de VEB han demostrado impacto pronóstico, diferenciando 3 grupos de riesgo de recidiva post-tratamiento: riesgo bajo (Deaville 1-2 y carga viral indetectable), riesgo alto (Deauville 3-4 con carga viral indetectable o Deaville 1-2 con carga viral positiva) y fracaso de tratamiento (Deauville 5 o Deaville 3-4 con carga viral positiva) [8].



## TRATAMIENTO

En relación al tratamiento este tumor es muy radiosensible, pero no se recomienda como tratamiento único ya que el riesgo de recidiva es alto. El esquema CHOP es ineficaz, ya que este linfoma es resistente a las antraciclinas. La asociación de L-asparaginasa es crucial para esta entidad [9].

### TRATAMIENTO DE ESTADIO LOCALIZADOS

Se recomienda usar combinaciones de radioterapia y quimioterapia [10]. No existen estudios comparativos entre usar la quimioterapia y la radioterapia de forma concomitante o secuencial. De forma práctica, los esquemas “en sándwich”; es decir, 2 ciclos de quimioterapia seguidos de radioterapia y otros 3-4 ciclos más de quimioterapia son los más recomendados. Entre los esquemas quimioterápicos más usados están **GELOX** [11], **P-GEMOX** [12], **GELOXD** ó **P-GEMOXD** [13]. Los resultados en casos localizados son buenos, siendo potencialmente curables.

La consolidación con **trasplante no está recomendada** si se alcanza remisión completa.

### TRATAMIENTO DE ESTADIOS AVANZADOS

El esquema clásico **SMILE** ha sido durante años el estándar de tratamiento, pero tiene una importante toxicidad, por lo que sólo se recomienda en pacientes seleccionados [14,15]. Otros esquemas como **GDP** [16], o **MEDA** [17] son opciones con excelentes tasas de respuesta y menor toxicidad que SMILE. Concretamente existe un ensayo fase 3 comparativo entre DDGP y SMILE en el que las tasas de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y toxicidad favorecen al primero [18].

La consolidación con **trasplante autólogo podría valorarse** dada la alta tasa de recaídas con quimioterapia únicamente, aunque no



hay datos sólidos de que aporte beneficio. En el caso de pacientes con factores de mal pronóstico como el tipo no nasal y los estadios diseminados se podría valorar la consolidación con **trasplante alogénico**, aunque hay escasa evidencia en la literatura [19].

## TRATAMIENTO DEL LINFOMA EN RECAÍDA/REFRACTARIO

Esquemas con peg-ASP como **P-GEMOX** o **MEDA** son los más aceptados.

Los inhibidores de check-point (Pembrolizumab y Nivolumab) han demostrado eficacia, aunque son necesarios más estudios [19].

La **consolidación con trasplante autólogo** está indicada en situación de quimiosensibilidad siempre que no lo haya recibido en primera línea. En situación de recaída post-trasplante autólogo o quimiorrefractoriedad se recomienda la realización de un trasplante alogénico.

## LINFOMA HEPATOESPLÉNICO

### EPIDEMIOLOGÍA

También llamado Linfoma gamma-delta hepatoesplénico. Se trata de una neoplasia muy infrecuente [20]. La célula de origen es el linfocito gamma-delta ( $\gamma\delta$ ).

Afecta con mayor frecuencia a **varones jóvenes** con una mediana de edad de 34 años, siendo en la mayoría de los casos de novo, aunque un 20% de los casos pueden estar relacionados con inmunosupresión crónica [21].

El pronóstico de esta enfermedad es malo, con una supervivencia a los 5 años del menor de **10%** [22].

## CLÍNICA

Clínicamente se caracteriza por **esplenomegalia** (97-100%), **hepatomegalia** (40-80%), **citopenias y síndrome constitucional**. Llamativamente no presenta adenopatías. Se trata de una enfermedad sumamente agresiva con quimiorresistencia primaria y frecuente evolución a síndrome hemofagocítico.

Analíticamente suele presentar citopenias sin linfocitosis, así como elevación de LDH y enzimas hepáticas [21].

## ESTADIAJE

El estadiaje se realiza como en el resto de los linfomas sistémicos, mediante la **escala de Lugano** [23]. Tanto el **TAC** como el **PET/TAC** son válidos para evaluar la extensión de esta enfermedad.

## TRATAMIENTO

No disponemos de resultados de tratamientos de estudios randomizados. Los esquemas tipo CHOP-CHOEP tiene escasa eficacia [24,25]. Los mejores resultados publicados han sido con esquemas como **ICE o IVAC** 3 ó 4 ciclos seguidos de **consolidación con trasplante alogénico en primera línea** [26].

Habitualmente la mayoría de los pacientes recaen. No existen recomendaciones claras, pero se puede optar por ICE o ICAV si no se ha usado en primera línea u otros citostáticos como gemcitabina, platinos o citarabina asociados a esteroides.

Entre las opciones sin quimioterapia se encuentra el **alemtuzumab**, que es efectivo aunque tóxico [27], el **palatrexato o la romidepsina**, aunque la experiencia es muy escasa [28].



## LINFOMAS INTESTINALES

### 1. LINFOMA DE CÉLULAS T ASOCIADO A CELIAQUÍA (EATL)

#### EPIDEMIOLOGÍA

Neoplasia cuyo origen con los linfocitos T intraepiteliales que aparece en individuos con **celiaquía**. Su incidencia es muy baja [20]. Es más frecuente en Occidente, en varones, entre los 50 y los 60 años [29].

Es una complicación de la enfermedad celiaca refractaria, y hasta el 70% de los casos tienen una celiacía de base, aunque algunos pacientes pueden no tener antecedentes, por lo que ante el diagnóstico se recomienda screening de enfermedad celíaca [30].

Los factores de riesgo más importantes es la edad mayor de 50 años, ser homocigoto para la **HLA-DQ2** [31], un mal ajuste a la dieta sin gluten y la **enfermedad celiaca refractaria (ECR)**. La ECR suele preceder a la ATL.

#### CLÍNICA

Es un linfoma **agresivo** cuyos síntomas más frecuentes son dolor abdominal, vómitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso. También pueden aparecer complicaciones como procesos obstructivos, hemorragia y perforación intestinal [29,30].

La afectación es intestinal en más del 90% de los casos, aunque pueden verse afectadas otras partes del tubo digestivo. Puede hacer afectación ganglionar, habitualmente abdominal. Raramente se observa afectación en otros órganos. Hasta el 40% de los pacientes pueden tener un **síndrome hemofagítico** [31,32].



## ENFERMEDAD CELIACA TIPO II REFRACTARIA

La enfermedad celiaca refractaria se define como atrofia villi y clínica compatible con celiaquía de más de 6-12 meses de duración a pesar de una dieta sin gluten de forma estricta [33]. Puede ser primaria (al debut de la enfermedad) o secundaria (tras una respuesta inicial favorable a la retirada del gluten de la dieta).

Se diferencia en tipo 1 y tipo 2, con diferente pronóstico y riesgo de aparición de EATL.

La ECR tipo 1 los linfocitos intraepiteliales presentan un fenotipo normal. Histológicamente no se diferencia de una celiaquía no complicada y no presentan alteraciones genéticas ni moleculares. Su pronóstico es favorable, con bajo riesgo de aparición de EATL. Supone la mayoría de los casos.

La ERC tipo 2 los linfocitos intraepiteliales presentan un fenotipo aberrante, similar al de EATL. Tienen un pronóstico peor que el tipo 1 y mayor riesgo de progresión a EATL [34,35].

## ESTADIAJE

Estudios de extensión se puede realizar mediante estudios endoscópicos junto con TAC o PET/TAC; esta última es muy rentable, aunque la interpretación puede ser dificultosa. La RMN es la mejor técnica para evaluar la afectación de capas superficiales o la afectación multifocal.

El estadiaje no se realiza mediante la clasificación de Lugano, sino mediante la **clasificación de Paris** [36].



**TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE PARIS**

|      |                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TX   | Extensión sin especificar                                                                                                                                                                                                            |
| T0   | Ausencia de linfoma                                                                                                                                                                                                                  |
| T1   | Localizado en mucosa/submucosa                                                                                                                                                                                                       |
| T1m  | Mucosa                                                                                                                                                                                                                               |
| T1sm | Submucosa                                                                                                                                                                                                                            |
| T2   | Infiltra muscular propia o subserosa                                                                                                                                                                                                 |
| T3   | Penetra en serosa sin invasión de estructuras adyacentes                                                                                                                                                                             |
| T4   | Invade estructuras adyacentes y órganos                                                                                                                                                                                              |
| NX   | Afectación ganglionar no evaluada                                                                                                                                                                                                    |
| N0   | No evidencia de afectación ganglionar                                                                                                                                                                                                |
| N1   | Afectación ganglios regionales                                                                                                                                                                                                       |
| N2   | Afectación intra-abdominal más allá de la región primaria                                                                                                                                                                            |
| N3   | Diseminación extra-abdominal                                                                                                                                                                                                         |
| MX   | Diseminación no evaluada                                                                                                                                                                                                             |
| M0   | No evidencia de diseminación extranodal                                                                                                                                                                                              |
| M1   | Afectación no continua de otras partes de tubo digestivo (ej. estómago, recto)<br>Afectación de otros tejidos (ej. peritoneo, pleura)<br>u otros órganos (ej. amígdalas, parótidas, anejos oculares, pulmón, hígado, riñón, mama...) |
| M2   |                                                                                                                                                                                                                                      |
| BX   | Médula ósea no evaluada                                                                                                                                                                                                              |
| B0   | No evidencia de afectación de médula ósea                                                                                                                                                                                            |
| B1   | Médula ósea infiltrada                                                                                                                                                                                                               |

## PRONÓSTICO

El pronóstico es desfavorable con bajas tasas de supervivencia global a los 5 años. EL IPI tiene una eficacia limitada. El Score **EPI**, específicamente evaluado para esta entidad, diferencia 3 grupos de riesgo con diferente supervivencia. Un grupo de alto riesgo (pacientes con síntomas B) y una supervivencia global de 2 meses, uno de riesgo intermedio, con IPI mayor o igual a 2 sin síntomas B y un grupo de riesgo bajo con IPI 0-1 sin síntomas B con supervivencia global de 34 meses [37].

## TRATAMIENTO

No existe un tratamiento estándar. La cirugía es crucial para la prevención y resolución de las complicaciones, sin embargo, puede tener altas tasas de complicaciones.

El esquema CHOP sigue siendo el más usado, aunque con resultados muy discretos.

El esquema **New Castle** parece ser el recomendado en esta entidad en pacientes candidatos a trasplante autólogo. Se basa en la administración de un ciclo de CHOP, seguidos de 3 ciclos alternantes de IVE con Metotrexate a dosis intermedias y consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos [38].

**Tabla 4. ESQUEMA DEL PROTOCOLO NEW CASTLE**

|        |                                  |
|--------|----------------------------------|
| Día 0  | CHOP                             |
| Día 21 | IVE                              |
| Día 42 | DOSIS INTERMEDIAS DE METOTREXATE |
| Día 49 | IVE (+ RECOGIDA PROGENITORES)    |
| Día 70 | DOSIS INTERMEDIAS DE METOTREXATE |
| Día 77 | IVE (+ RECOGIDA DE PROGENITORES) |





La radioterapia puede usarse en lesiones localizadas y también para tratamiento sintomático.

A pesar de esto, son frecuentes las progresiones, las recaídas y las complicaciones. La supervivencia estimada a 5 años es tan sólo del 30% de los pacientes [20].

## 2. LINFOMA T INTESTINAL EPIDELIOTROPO MONOMÓRFICO (MEITL) (EALT II HASTA 2017)

### EPIDEMIOLOGÍA

Tiene su origen en los linfocitos T intraepiteliales de la mucosa intestinal, aunque **no se asocia con la enfermedad celiaca**.

Es más frecuente en población asiática e hispanos-indígenas de América Central y del Sur. Más frecuente en varones, con una edad mediana de 59 años. A diferencia de la EATL no tiene relación con el haplotipo HLA-DQ2 [39].

### CLÍNICA

Se caracteriza por dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso de forma crónica. Habitualmente afecta al intestino delgado (80%) aunque también puede afectar a colon. Es muy infrecuente la afectación ganglionar o extranodal fuera del intestino [40].

### ESTADIAJE

El estudio de extensión se basa en la endoscopia y la imagen del mismo modo que la EATL. Igualmente, la clasificación de Paris es la más recomendada.

## TRATAMIENTO

El tratamiento es el mismo que el de la EATL, basado en el esquema New Castle.

El pronóstico sigue siendo muy malo, con supervivencias estimadas al año en torno al 36% [39].

### 3. LINFOMA T INTESTINAL NOS

Linfoma T con afectación del tracto gastrointestinal que no cumple criterios para asignarse a la categoría de EATL ni MEITL y en los que también se ha descartado el diagnóstico de Linfoma T periférico con afectación gastrointestinal.

Se trata de una enfermedad agresiva, con mayor tendencia a afectar otras localizaciones digestivas como es el colon o el estómago, así como adenopatías y otras áreas extranodales fuera del tracto gastrointestinal.

No existen recomendaciones específicas con respecto a su tratamiento y habitualmente el manejo es similar al de otros subtipos de linfomas intestinales.

### 4. PROCESO LINFOPROLIFERATIVO CLONAL T INDOLENTE DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

## EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de un síndrome linfoproliferativo clonal no epiteliotropo que puede afectar a cualquier zona del tracto gastrointestinal y que tiene un comportamiento clínico indolente [1].

Es más frecuente en varones adultos, y algunos casos tiene historia de enfermedad de Crohn.



Suele afectar con mayor frecuencia a intestino delgado y colon, aunque puede tener cualquier tipo de localización o ser multifocal.

## CLINICA

Clínicamente se caracteriza por dolor abdominal, diarrea, vómitos, dispepsia y pérdida de peso de forma crónica y recurrente.

## TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico recomendado, aunque suele responder a cualquier tipo de esquema quimioterápico. El uso de corticoides puede mejorar la sintomatología [41].

El pronóstico es muy favorable, con largas supervivencias a pesar de la tendencia a recurrir de la enfermedad.

### 5. PROCESO LINFOPROLIFERATIVO NK INDOLENTE DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Entidad propuesta tras la observación de casos con clínica y afectación gastrointestinal y con infiltración de linfocitos NK similar a la observada en la afectación digestiva del linfoma T/NK nasal, aunque con un comportamiento indolente.

Tiene una edad de presentación muy variable y no parece tener diferente frecuencia según el sexo.

Los síntomas son digestivos, pero muy inespecíficos (dolor abdominal, diarrea, estreñimiento...) o incluso ser asintomáticos.

La infiltración de la mucosa es compatible por linfocitos NK con fenotipo normal.

Habitualmente no requiere tratamiento, sólo seguimiento periódico con endoscopias. Algunas lesiones pueden regresar de forma espontánea, aunque tiene tendencia a recurrir [42].

## ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA MÁS USADOS EN LINFOMAS T EXTRANODALES

- GELOX: Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 8, L-asparaginasa de E. coli: 6.000 U/m<sup>2</sup> IM días 1 al 7.
- P-GEMOX: Peg-asparaginasa 25.000 IU/m<sup>2</sup> IM día 1, Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 8, Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
- GELOXD: Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 5, Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, L-asparaginasa 5.000 UI/m<sup>2</sup> días 1 al 7, y Dexametasona 10 mg IV/VO días 1 al 7.
- P-GEMOXD: Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 5, Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, PEG-asparaginasa 25.000 UI/m<sup>2</sup> IM día 1 y Dexametasona 15 mg IV/VO días 1 al 5.
- SMILE: Metotrexate 2 g/m<sup>2</sup> IV en 6 horas día 1, Leucovorin 15mg x 4 dosis IV o VO días 2, 3 y 4, Ifosfamida 1.500 mg/m<sup>2</sup> IV días 2, 3 y 4, Mesna 300 mg/m<sup>2</sup> x 3 dosis IV días 2, 3 y 4, Dexametasona 40 mg/día IV o VO días 2, 3 y 4, Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> IV días 2m 3 y 4, L-asparaginasa (E. Coli) 6.000 U/m<sup>2</sup> IV días 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20.
- GDP: Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 8, Dexametasona 20 mg/día VO días 1 al 4 y 11 al 14, y Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 al 3.
- MEDA: Metotrexate: 3.000 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, Etopósido: 100 mg/m<sup>2</sup> IV, días 2 al 4, Dexametasona: 40 mg IV días 2 al 4, Peg-asparaginasa: 2.500 U/m<sup>2</sup> día 4.



- ICE: Ifosfamida 5 g/m<sup>2</sup> IV día 1, Carboplatino (área bajo la curva de 5) IV día 1, Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 al 3.
- IVAC: Ifosfamida 1.500 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 al 5, Etopósido 60 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 al 5 y Citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas IV días 1 y 2.
- NEW CASTLE:
  - CHOP: Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, Vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup>, máximo 2 mg, IV día 1, Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> VO día 1 al 5.
  - IVE: Ifosfamida 3.000 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 al 3, Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, Etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 al 3.
  - DOSIS INTERMEDIAS DE METOTREXATE: 1.500 mg/m<sup>2</sup> IV día 1.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (revised 4th edition). Volumen 2. Lyon: IARC;2017.
- [2] Kim TH, Heo DS. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: new staging system and treatment strategies. Cancer Sci. 2009; 100 (12):2242-8.
- [3] Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. J Hematol Oncol. 2017 Apr 14;10(1):85.
- [4] Wu X, Li P, Zhao J, Yang X, et al. Clinical study of 115 patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008 Oct;20(8):619-25.
- [5] Wang XX, Li PF, Bai B, Gao Y, et al. Differential clinical significance of pre-, interim-, and post-treatment plasma Epstein-Barr virus DNA load in NK/T-cell lymphoma treated with P-GEMOX protocol. Leuk Lymphoma. 2019 Aug;60(8):1917-1925.
- [6] Yan Z, Huang HQ, Wang XX, Gao Y, et al. A TNM Staging System for Nasal NK/T-Cell Lymphoma. PLoS One. 2015 Jun 22;10(6):e0130984.



- [7] Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, Chng WJ, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2016 Mar;17(3):389-400.
- [8] Kim SJ, Choi JY, Hyun SH, Ki CS, et al. Asia Lymphoma Study Group. 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.
- [9] Tse E, Zhao WL, Xiong J, Kwong YL. How we treat NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol.* 2022 Jun 3;15(1):74. doi: 10.1186/s13045-022-01293-5. PMID: 35659326; PMCID: PMC9164389.
- [10] Yang Y, Zhu Y, Cao JZ, Zhang YJ, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood.* 2015;126(12):1424-32.
- [11] Wang L, Wang ZH, Chen XQ, Wang KF, et al. First-line combination of GELOX followed by radiation therapy for patients with stage IE/IIe ENKTL: an updated analysis with long-term follow-up. *Oncol Lett.* 2015;10:1036-40.
- [12] Wei W, Wu P, Li L, Zhang ZH. Effectiveness of pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin (P-GEMOX) chemotherapy combined with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIe, nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Hematology.* 2017;22(6):320-9.
- [13] Li JW, Li YJ, Zhong MZ, Liu XL, et al. Efficacy and tolerance of GELOX/P-GEMOX in newly diagnosed nasal-type extranodal NK/T-cell lymphoma: A multicenter retrospective study. *Eur J Haematol.* 2018 Mar;100(3):247-256.
- [14] Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, Maeda Y, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29:4410-6.
- [15] Kwong YL, Kim WS, Lim ST, Kim SJ, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood.* 2012;120:2973-80.
- [16] Wang JJ, Dong M, He XH, Li YH et al. GDP (Gemcitabine, Dexamethasone and Cisplatin) is highly effective and well tolerated for new diagnosed stage IV and relapsed/refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma, Nasal type. *Medicine (Baltimore).* 2016 Feb; 95(6):e2787
- [17] Ding H, Chang J, Liu LG, Hu D, et al. High-dose methotrexate, etoposide, dexamethasone and pegaspargase (MEDA) combination chemotherapy is



effective for advanced and relapsed/refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study. *Int J Hematol*. 2015 Aug;102(2):181-7.

- [18] Wang X, Zhang L, Liu X, Li X, Li L, Fu X, et al. Efficacy and Safety of a Pegasparginase-Based Chemotherapy Regimen vs an L-asparaginase-Based Chemotherapy Regimen for Newly Diagnosed Advanced Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022 Jul 1;8(7):1035-1041.
- [19] Tse E, Zhao WL, Xiong J, Kwong YL. How we treat NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol*. 2022 Jun 3;15(1):74.
- [20] Foss FM, Horwitz SM, Civallero M, Bellei M, et al. Incidence and outcomes of rare T cell lymphomas from the T Cell Project: hepatosplenic, enteropathy associated and peripheral gamma delta T cell lymphomas. *Am J Hematol*. 2020 Feb;95(2):151-155.
- [21] Pro B, Allen P, Behdad A. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a rare but challenging entity. *Blood*. 2020 Oct 29;136(18):2018-2026.
- [22] Yabe M, Medeiros LJ, Tang G, Wang SA, Ahmed S, Nieto Y, et al. Prognostic Factors of Hepatosplenic T-cell Lymphoma: Clinicopathologic Study of 28 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2016 May;40(5):676-88.
- [23] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, 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.
- [24] Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, Tilly H, et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood*. 2003 Dec 15;102(13):4261-9.
- [25] Falchook GS, Vega F, Dang NH, Samaniego F, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol*. 2009 Jun;20(6):1080-5.
- [26] Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, Papadopoulos EB, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Feb;13(1):8-14.
- [28] Mittal S, Milner BJ, Johnston PW, Culligan DJ. A case of hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma with a transient response to fludarabine and alemtuzumab. *Eur J Haematol*. 2006 Jun;76(6):531-4.



- [28] Amengual JE, Lichtenstein R, Lue J, Sawas A, et al. A phase 1 study of romidepsin and pralatrexate reveals marked activity in relapsed and refractory T-cell lymphoma. *Blood*. 2018 Jan 25;131(4):397-407. doi: 10.1182/blood-2017-09-806737.
- [29] Delabie J, Holte H, Vose JM, Ullrich F, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood*. 2011 Jul 7;118(1):148-55.
- [30] Di Sabatino A, Biagi F, Goobi PG, Coraza GR. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2010 Mar 15; 119(11):2458-68.
- [31] Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR, Oña AS, et al. Human Leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Mar;4(3):315-9.
- [32] Amiot A, Allez M, Treton X, Fieschi C, et al. High frequency of fatal haemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome in enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Dig Liver Dis*. 2012 Apr;44(4):343-9.
- [33] Malamut G, Afchain P, Vekarre V, Lecomte T, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):81-90.
- [34] Van Wanrooij RLJ, Müller DMJ, Neefjes-Borst EA, Meijer J, et al. Optimal strategies to identify aberrant intra-epithelial lymphocytes in refractory celiac diseases. *J Clin Immunol*. 2014 Oct;34(7):828-35.
- [35] Verbeek WHM, Goerres MS, von Blomberg ME, Oudejans JJ, et al. Flow cytometric determination of aberrant intra-epithelial lymphocytes predicts T-cell lymphoma development more accurately than T-cell clonality analysis in Refractory Celiac Disease. *Clin Immunol*. 2008 Jan; 126(1):48-56.
- [36] Ruskoné-Fourmestreaux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, et al. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut*. 2003 Jun;52(6):912-3.
- [37] De Baaij LR, Berkhof J, van der Water JMW, Sieniawski MK, et al. A new and validates clinical prognostic model (EPI) for Enteropathy-associated T-cell Lymphoma. *Clin cancer Res*. 2015 Jul;21(13):3013-9.
- [38] Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty, R, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010 May 6;115(18):3664-70.

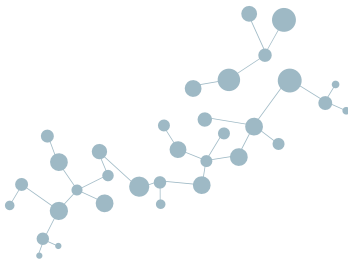




- [39] Tse E, Gill H, Loong F, Kim Sj, Et Al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a multicenter analysis from the Asia Lymphoma Study Group. Am J Heatol. 2012;87(7):663-8.
- [40] Kikuma K, Yamada K, Nakamura S, Ogami A, et al. Detailed clinicopathological characteristics and possible lymphomagenesis of type II intestinal enteropathy-associated T-cell Lymphoma in Japan. Hum Pathol. 2014;45(6):1276-84.
- [41] Van Vliet, C, Spagnolo DV. T-and NK-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: review and update. Pathology. 2020 Jan;52(1):128-41.
- [42] Takeuchi K, Yokoyama M, Ishizawa S, Terui Y, et al. Lymphomatoid gastro-pathy: a distinct clinicopathologic entity of self-limited pseudomalignan NK-cell proliferation.



**19**



# **LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS T [1]**



## INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios de células T (LCPCT) son un grupo muy heterogéneo de enfermedades.

Dentro de este capítulo abordaremos [7]:

- El síndrome de Sézary (SS).
- Los linfomas y trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios de células T:
  - La micosis fungoide (MF).
  - Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios de células T CD30+:
    - o Papulosis linfomatoide.
    - o Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes.
  - Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea.
  - Linfoma cutáneo primario de células T gamma-delta.
  - Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotropo citotóxico agresivo.
  - Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas-medianas CD4+.
  - Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario acral CD8+.
  - Linfoma cutáneo primario de células T periférico, NOS.

## VALORACIÓN INICIAL DE LOS LINFOMAS T CUTÁNEOS PRIMARIOS (LTCP) [4,5,7]

### HISTORIA CLÍNICA

Evolución de las manifestaciones clínicas desde los primeros síntomas, tiempo de aparición de las primeras manifestaciones clínicas,



presencia de síntomas B y valoración del estado general según escala ECOG.

## EXAMEN FÍSICO COMPLETO

### Exploración cutánea

**MF/SS:** Debe registrarse

- El tipo de lesión: parche, placa, eritrodermia o tumor:
  - Parche: lesión cutánea, no elevada ni indurada.
  - Placa: Lesión cutánea elevada o indurada, hipo o hiperpigmentada, con descamación, incrustación y/o poiquilodermia.
  - Tumor: Lesión sólida o nodular de al menos 1 cm de diámetro con infiltración en profundidad.
- En caso de tumores el tamaño de la mayor de las lesiones.
- La superficie corporal enferma. Hay varios métodos disponibles para calcular la 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 Inter observador debido a la subjetividad de muchas de las medidas. Idealmente, el mismo clínico debe ser responsable de determinar las puntuaciones para cada paciente.

**No MF/SS:** Debe registrarse

- El número de lesiones cutáneas.



- El tamaño (al menos el de la mayor de las lesiones).
- El tipo de lesión elemental.
- La localización y extensión de su distribución (diámetro del área en el que se localiza la enfermedad).

### **Examen áreas ganglionares y exploración de posibles visceromegalias:**

- Descripción de adenopatías clínicamente anormales (territorios cervical, supraclavicular, epitroclear, axilar e inguinal) y visceromegalias

## **ESTUDIOS DE LABORATORIO**

**Hematimetría y bioquímica:** Hemograma completo y VSG. Estudio básico de coagulación. Estudio bioquímico del suero (glucosa, creatinina, sodio, potasio, calcio, ácido úrico, bilirrubina, enzimas hepáticas, proteínas totales, albúmina, proteinograma, perfil férrico). LDH y beta-2 microglobulina séricas. Inmunofijación si procede y dosificación inmunoglobulinas.

En pacientes candidatos a bexaroteno: perfil lipídico, función tiroidea y test de embarazo.

**Serologías:** VIH, VHB y VHC. Serología HTLV I/II (en pacientes con MF o SS).

**Examen básico de orina.**

## **EVALUACIÓN DE SANGRE PERIFÉRICA**

**Frotis de sangre periférica:** medición de la carga tumoral en sangre periférica mediante el recuento de células de Sézary (linfocitos con núcleos convolutos y cerebriformes) informado como porcentaje de linfocitos:



- Ausencia de enfermedad en sangre periférica  $\leq 5\%$  de linfocitos atípicos.
- Baja carga tumoral  $> 5\%$  de los linfocitos en sangre periférica son atípicos.
- Alta carga tumoral  $\geq 1.000$  células de Sézary por  $\mu\text{L}$ .

**Citometría de flujo en sangre periférica:** debe de incluir: CD3, CD4, CD7, CD8, CD26, CD45, TRBC1 para detección de la población clonal:

- Expansión de las poblaciones CD3+ o CD4+ con un cociente CD4/CD8  $\geq 10$ .
- Expansión de la población CD4+ con inmunofenotipo aberrante (por ejemplo, pérdidas del CD7 o CD26).

**Biología molecular:** se debe solicitar el reordenamiento del gen del receptor de células T (TCR) 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.

## DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO: BIOPSIA

**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 eritrodérmicas puede ser necesario realizar varias biopsias en lesiones/zonas distintas desde la primera inspección.

Siempre se realizará:

- Estudio histopatológico convencional valorando: patrón de infiltración en la dermis e hipodermis, presencia de epidermotropismo, índice proliferativo (Ki67).

- Inmunofenotipo con un panel de linfocitos T cooperadores, supresores, CD30, panel de linfocitos B (para evitar confusiones con linfomas B)
- Reordenamiento de los genes del TCR- $\gamma$ .

Es importante definir las variedades histológicas pues algunas de ellas tienen implicación en cuanto al tratamiento y pronóstico (Ej.: MF).

**Biopsia ganglionar:** Si afectación adenopática periférica sospechosa: ganglio linfático > 1,5 cm de diámetro y/o cuando la palpación sea firme, irregular, agrupada en conglomerado adenopático o fija. Estudio histopatológico, inmunofenotípico, estudios genéticos y/o moleculares (reordenamiento de los genes TCR).

**Biopsia de médula ósea:** salvo en pacientes con papulosis linfomatoide típica sin adenopatías clínicas o MF estadios IA o IB.

## PRUEBAS IMAGEN

### Radiografía de tórax

**TAC cervical, torácico, abdominal y pélvico.** El estudio de extensión debe abarcar todas las áreas ganglionares (de cuello a pelvis). El TAC con contraste es la técnica de elección.

**Otras exploraciones complementarias:** PET/TC, RMN, gammagrafía ósea o rastreo con Ga67 se valorarán de forma individualizada.

El PET/TAC 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 adenopa-





tías palpables, estudios de laboratorio alterados, variantes transformadas 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.

**Electrocardiograma**

**Preservación fertilidad:**

Criopreservación de semen en varones jóvenes y protocolos de preservación de la fertilidad en mujeres jóvenes, si se va a utilizar quimioterapia o irradiación cutánea total con electrones .

**ESTADIFICACIÓN /CLASIFICACIÓN**

**CLASIFICACIÓN TNMB PROPUESTA POR LA ISCL/EORTC PARA LA MF Y EL SS [9]**

**Tabla 1: Clasificación TNMB revisada para MF/SS [9]**

**T: Piel**

|            |                                                                                |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T1</b>  | Placas, pápulas o parches eccematosos abarcando <10% de la superficie corporal |
| <b>T1a</b> | Sólo parches                                                                   |
| <b>T1b</b> | Placa +/-parches                                                               |
| <b>T2</b>  | Placas, pápulas o parches eccematosos abarcando ≥10% de la superficie corporal |
| <b>T2a</b> | Sólo parches                                                                   |
| <b>T2b</b> | Placa +/-parches                                                               |
| <b>T3</b>  | 1 o más tumores ≥1cm diámetro                                                  |
| <b>T4</b>  | Eritrodermia generalizada (≥80% de la superficie corporal)                     |

## N: Ganglios linfáticos

---

**N0** Ausencia de adenopatías periféricas clínicamente anormales; no se requiere biopsia

---

**N1** Adenopatías periféricas clínicamente anormales; histopatología grado Dutch o NCI LN 0-2

---

**N1a** No se identifica monoclonalidad\*

---

**N1b** Monoclonalidad\*

---

**N2** Adenopatías periféricas clínicamente anormales; histopatología grado Dutch 2 o NCI LN 3

---

**N2a** No se identifica monoclonalidad\*

---

**N2b** Monoclonalidad y clona idéntica a la piel\*

---

**N3** Adenopatías periféricas clínicamente anormales; histopatología grado Dutch 3-4 o NCI LN4; con o sin monoclonalidad

---

**N3a** No se identifica monoclonalidad

---

**N3b** Monoclonalidad y clona idéntica a la piel

---

**Nx** Adenopatías periféricas clínicamente anormales sin confirmación histopatológica

---

## M: Órganos internos

---

**M0** Ausencia de diseminación visceral

---

**M1** Diseminación visceral (requiere confirmación histológica; consignar víscera infiltrada)

---

**M1a** Médula ósea infiltrada

---

**M1b** Infiltración visceral

---

**M1x** Infiltración visceral sin confirmación histológica o imagen

---



## B: Sangre periférica

**B0** Ausencia de enfermedad significativa en sangre periférica:  $\leq 5\%$  linfocitos en s.p son atípicos (células Sézary) \*\*

**B0a** No se identifica monoclonalidad\*

**B0b** Monoclonalidad\*

**B1** Baja carga tumoral: No cumple los criterios de B0 o B2

**B1a** No se identifica monoclonalidad\*

**B1b** Monoclonalidad y clon idéntico a la piel\*

**B2** Alta carga tumoral  $\geq 1.000$  células Sézary/ $\mu\text{L}$  junto con la detección de una clona

**B2a** No se identifica monoclonalidad

**B2b** Clon monoclonal idéntico a la piel\*

**Bx** Infiltración no clasificable según criterios aceptados

**Bxa** No se identifica monoclonalidad

**Bxb** Clon monoclonal e idéntico a la piel\*

\*Para confirmar la existencia de monoclonalidad se requiere técnicas de PCR o Southern-blot.

\*\*Las células de Sézary se definen como linfocitos con núcleos convolutos y cerebriformes. En el caso de que no sea asequible la determinación de estas células para caracterizar B2, este parámetro puede sustituirse por la existencia de reordenamiento clonal del RCT junto con uno de los siguientes criterios: 1) expansión de las poblaciones CD3+ o CD4+ con un cociente CD4/CD8  $\geq 10$ ; 2) expansión de la población CD4+ con inmunofenotipo aberrante (por ejemplo, pérdidas del CD7 o CD26).

**Tabla 2: Sistema revisado de estadificación clínica al diagnóstico de los pacientes con MF/SS [9]**

| 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             | 4   | 0-2 | 0 | 0   |
| IIIB             | 4   | 0-2 | 0 | 1   |
| IVA <sub>1</sub> | 1-4 | 0-2 | 0 | 2   |
| IVA <sub>2</sub> | 1-4 | 3   | 0 | 0-2 |
| IVB              | 1-4 | 0-3 | 1 | 0-2 |

La MF se divide en enfermedad precoz (estadio IA, IB, y IIA) y enfermedad tardía (IIB a IVA) debido a la disminución marcada de la supervivencia global.

## **CLASIFICACIÓN TNM PROPUESTA POR LA ISCL/EORTC PARA LCP NO MF/ NO SS [9]**

**Tabla 3: Clasificación TNM propuesta por la ISCL/EORTC para LCP no MF/SS [9]**

### **T: Piel**

|            |                                                                |
|------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>T1</b>  | Lesión única                                                   |
| <b>T1a</b> | <5 cm de diámetro                                              |
| <b>T1b</b> | > 5 cm de diámetro                                             |
| <b>T2</b>  | Múltiples lesiones limitadas a 1 región corporal o 2 contiguas |
| <b>T2a</b> | Área afecta <15 cm de diámetro                                 |



|            |                                         |
|------------|-----------------------------------------|
| <b>T2b</b> | Área afecta <15 cm y >30 cm de diámetro |
|------------|-----------------------------------------|

|            |                                |
|------------|--------------------------------|
| <b>T2c</b> | Área afecta >30 cm de diámetro |
|------------|--------------------------------|

|           |                         |
|-----------|-------------------------|
| <b>T3</b> | Afectación generalizada |
|-----------|-------------------------|

|            |                                       |
|------------|---------------------------------------|
| <b>T3a</b> | En 2 regiones corporales no contiguas |
|------------|---------------------------------------|

|            |                                 |
|------------|---------------------------------|
| <b>T3b</b> | En $\geq 3$ regiones corporales |
|------------|---------------------------------|

## **N: Ganglios linfáticos**

|           |                       |
|-----------|-----------------------|
| <b>N0</b> | No ganglios palpables |
|-----------|-----------------------|

|           |                                                               |
|-----------|---------------------------------------------------------------|
| <b>N1</b> | Afectación región ganglionar que drena el área de piel afecta |
|-----------|---------------------------------------------------------------|

|           |                                                                                                                            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>N2</b> | Afectación $\geq 2$ territorios ganglionares periféricos o cualquier región ganglionar que no drene el área de piel afecta |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|           |                                       |
|-----------|---------------------------------------|
| <b>N3</b> | Afectación de ganglios no periféricos |
|-----------|---------------------------------------|

## **M: Visceral**

|           |                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------|
| <b>M0</b> | No evidencia de enfermedad extra cutánea no ganglionar |
|-----------|--------------------------------------------------------|

|           |                                        |
|-----------|----------------------------------------|
| <b>M1</b> | Afectación extra cutánea no ganglionar |
|-----------|----------------------------------------|

# **PRONÓSTICO DE LCPCT**

## **VALORACIÓN PRONÓSTICA MF [9]**

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

Características clínico-patológicas asociadas a peor pronóstico:

1. En las formas precoces enfermedad en placas (T1b/T2b) peor pronóstico que la enfermedad en parches (T1a/T2a).
2. 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).

3. La presencia de un clon neoplásico en sangre periférica (B0b).
4. Ausencia de RC tras la 1ª línea de tratamiento.
5. Edad > 60 años.
6. Aumento LDH.
7. La transformación a histología de células grandes.

## VALORACIÓN PRONÓSTICA SS [9]

Las características clínico-patológicas asociadas con una peor supervivencia para el SS incluyeron:

1. Inclusión citoplasmática con PAS en las células de Sézary circulantes.
2. Fenotipo CD7 negativo.
3. La presencia de células de Sézary (CS) circulantes.
4. La afectación nodal (N2/3) y visceral.
5. La mala respuesta al tratamiento.

## ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL DE LINFOMA CUTÁNEO (CLIPi)

Como herramienta pronóstica para los pacientes con MF/SS se ha propuesto un índice pronóstico bajo el acrónimo CLIPi.

**Tabla 4: Índice pronóstico internacional Linfoma cutáneo CLIPi, Estadios iniciales [9]**

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



**Tabla 4a: Índice pronóstico internacional Linfoma cutáneo  
CLIPi, Estadios avanzados [9]**

|                  |                   |
|------------------|-------------------|
| • Edad >60 años  | Bajo riesgo       |
| • Sexo masculino | (0-1 factores)    |
| • B1-B2          | Riesgo Intermedio |
| • N2-N3          | (2 factores)      |
| • M1             | Alto riesgo       |
|                  | (3-5 factores)    |

**Relación del CLIPi score con el estadiaje TNM y  
la supervivencia global [9]**

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

El pronóstico del resto de LTCP se verá en cada apartado.

## MICOSIS FUNGOIDE / SÍNDROME DE SEZARY

La micosis fungoide es el LCPCT más frecuente.

El SS es un linfoma agresivo leucemizado, 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.

El SS se define por (7) la presencia de eritrodermia pruriginosa, afectación de sangre periférica por células de Sézary (al menos 1.000/mm<sup>3</sup> o expansión clonal de la población CD4+) y participación ganglionar y/o visceral.

### TRATAMIENTO DE LA MF Y DEL SS [5,7,8]

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.

La MF clásica es una enfermedad crónica indolente en la mayoría de los casos. Ninguna de las opciones de tratamiento disponibles es capaz de curar la enfermedad ni de aumentar la supervivencia, con excepción del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (ALO-TPH).

El objetivo del tratamiento de la micosis fungoide es mejorar la calidad de vida de estos pacientes, conseguir eliminar las lesiones y aumentar el periodo libre de enfermedad con la mínima toxicidad posible.

Hasta el 84% de los pacientes se diagnostican en fases precoces de la enfermedad y el tratamiento dirigido a la piel es el adecuado en esta fase, ya que los tratamientos agresivos no han demostrado mejoría de la supervivencia.

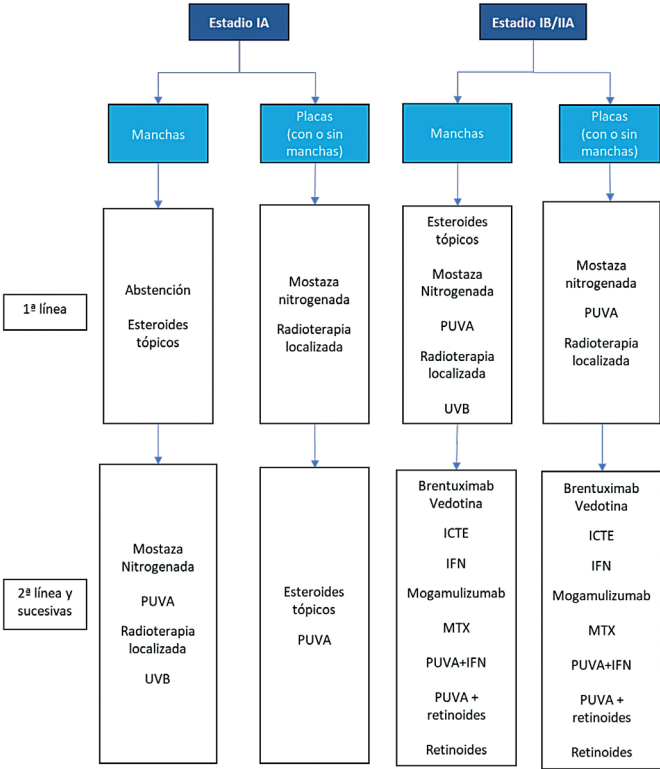
En estadios avanzados (IIb-IVb) estos pacientes necesitan tratamiento sistémico asociado o no tratamiento dirigido a la piel.

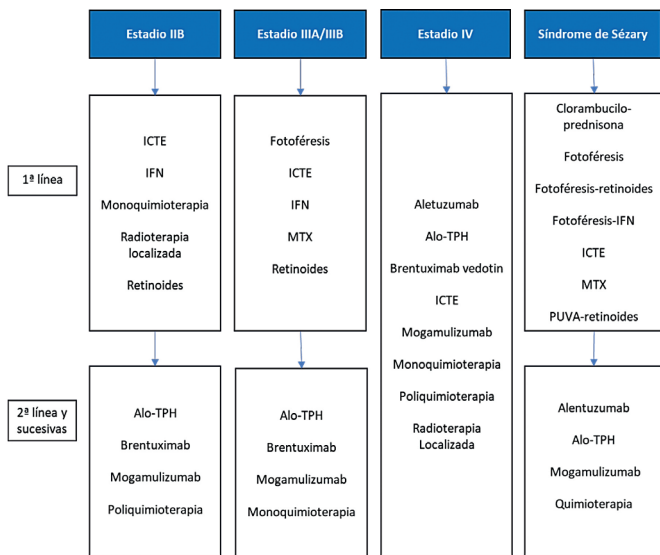




La recaída tras una línea de tratamiento no siempre indica refracta-  
riedad y en ocasiones puede reintroducirse el mismo tratamiento  
con buenos resultados.

**Tabla 6: Algoritmo de tratamiento de la MF/SS (alternativas  
ordenadas alfabéticamente dentro de cada cuadro) [5]**





## TRATAMIENTO DIRIGIDO A LA PIEL (TDP)

Se define como TDP el dirigido a la población neoplásica de la piel, sus efectos secundarios son menores que en el tratamiento sistémico. Único recomendado como primera línea en las fases precoces. Se utiliza en combinación en las fases avanzadas.

### 1. Esteroides tópicos

**Clobetasol** (dipropionato de betametasona): 1 o 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. T1 RC 63%, RP 31%. T2 RC 25%. Efectos secundarios locales y generalmente reversibles.

## **2. Quimioterapia tópica: mostaza nitrogenada (mecloretamina) tópica**

No disponible en España, precisa fórmula magistral: disponible en gel 0,02% en algunos países.

Indicada estadios IA-IIA RG 59% (RC 19%), respuesta lenta, tiempo medio hasta respuesta 26 semanas. Efectos secundarios: dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritativa, xerosis cutánea, hiperpigmentación y telangiectasias, aumento riesgo de carcinoma espinoso y basocelular cutáneo. Uso seguro en pediatría.

## **3. Fototerapia PUVA**

RC 65%, SLE 43 meses independiente del estadio. Dosis máxima acumulada 200 J/cm<sup>2</sup>, no aumento de respuestas con dosis más elevadas. Indicada para placas gruesas. Efectos secundarios: eritema, náuseas, prurito (10-20%), aumento de incidencia del cáncer cutáneo no melanoma.

## **4. Fototerapia UVB de banda estrecha (311-312 nm)**

La EORTC recomienda este tratamiento para la MF en parches. Lesiones en manchas RC 100%

Lesiones en placas RC 60%. MF en estadios tempranos RC 82%.

## **5. Bexaroteno tópico**

RP 63%. RC 21%. Respuestas tardías: mediana tiempo inicio respuesta 5 meses, duración media respuesta 14 meses.

## 6. Tratamiento con radioterapia (RT) local

- Estadios IA: dosis bajas de RT localizada superficial con electrones: 20-24 Gy. En lesiones únicas RC 95% y SLE a 10 años 85-91%.
- Estadios IB: si pocas lesiones RT localizada en cada lesión. Si afectación área extensa: RT local, dosis 20 Gy en 10 sesiones.
- Estadios IIB: 12 Gy en 3 sesiones o 20-30 Gy en 10-15 sesiones.
- Estadios avanzados II-IV si afectación nodal periférica o del SNC.
- Radioterapia paliativa: En enfermedad multifocal en placas parches o tumores dosis bajas 4-8 Gy en 1-2 sesiones. En fase tumoral precisa dosis > 8 Gy.

## 7. Irradiación cutánea total con electrones (ICTE)

Alternativa terapéutica estadios IIB-IIIa. Tratamiento estándar. Dosis 30-36 Gy a 4 mm de la superficie, 8-10 sesiones. TGR 95%, SLE a los 7 años 50 %, SG a los 7 años 90%. Si afectación ganglionar combinación de ICTE + RT local nodal. En estudio ensayos con dosis bajas ICTE (12 Gy) recogido en las guías británicas como 2ª línea en estadio IB-IIa. Efectos adversos: en piel, pelo y uñas: eritema y descamación 47-75%, Flictenas 19-50%, hiperpigmentación 40-50%, alopecia, telangiectasias, hipo o anhidrosis, pérdida de uñas.

## TRATAMIENTO SISTÉMICO

### 1. Inmunomoduladores

#### a. Interferón alfa

Dosis: 3-10 mUI/sc 3 veces x semana. Reevaluación cada 3 meses hasta máxima respuesta. Inicio de la respuesta tras varios meses de tratamiento. Mantener mientras dure la respuesta y > 6 meses tras RC.



Uso en monoterapia: En 2ª línea en estadios localizados TRG 50-70% y RC 20-30%; y, en estadios avanzados con lesión tumoral y SS TRG 66.6% y RC 41,2%.

Uso en combinaciones: en 1ª línea en enfermedad extensa combinado con fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis (FQEC – leucoaféresis + fototerapia convencional), PUVA, bexaroteno o quimioterapia.

### **b. Bexaroteno(rexinoide)**

Aprobado en España vía oral en enfermedad avanzada refractaria al menos a una línea de tratamiento. Dosis: 300 mg/m<sup>2</sup> en dosis única diaria. Inicio 150 mg/m<sup>2</sup>, aumentando progresivamente en 4 semanas monitorizando lípidos y hormona tiroidea y ajustando tratamiento. Mediana de tiempo a respuesta 4 meses. Mediana de tiempo a progresión 18 meses. TRG 45%, RC 2%

Efectos adversos específicos: hipertrigliceridemia e hipotiroidismo central 100%. Tratamiento con hipolipemiantes y hormona tiroidea sustitutiva desde el inicio del tratamiento. Teratógeno.

### **c. Fotoquimioterapia extracorpórea o fotoféresis (FQEC)**

Indicado en enfermedad extensa y SS. Mejores respuestas en pacientes con enfermedad circulante y poca extensión nodal/visceral. Procedimiento: aféresis leucocitaria, irradiación UVA extracorpórea, reinfusión de las células al paciente. TRG 64%, RC 20%. Se puede mantener el tratamiento de forma prolongada (meses o años). Se puede utilizar en combinación con bexaroteno, interferón o ambos.

## **2. Anticuerpos monoclonales**

### **a. Alemtuzumab**

Solicitud a través de un programa de acceso especial. Anticuerpo monoclonal anti CD52.

Eficaz en pacientes con MF eritodérmicas (T4), enfermedad circulante (B1) y SS. TRG 51%, mediana hasta progresión 3,4 meses. Dosis 30 mg i.v 3 veces por semana. Importante mielotoxicidad e inmunosupresión. Dosis reducida 10-15 mg i.v y sc 3 veces por semana hasta el recuento de células de Sézary  $<1.000/\mu\text{L}$  con menores complicaciones infecciosas. Monitorización semanal carga viral CMV y profilaxis con cotrimoxazol y aciclovir.

### **b. Brentuximab vedotina**

Uso: LTCP CD30+ en recaída o refractario tras al menos un tratamiento sistémico previo. Agente antitumoral: monometil-auristatina unida a AcMo anti CD30. TRG 65%, 17% RC, 46% RP, SLP 16,7 meses. Permite retratamiento con respuestas de un 23%. Dosis 1,8 mg/kg i.v en 30 minutos cada 3 semanas x 16 ciclos. Toxicidad: neuropatía periférica.

### **c. Mogamulizumab**

Uso: pacientes con SS no candidatos a TAPH, con expresión CCR4  $\geq 10\%$  en piel y pacientes con MF estadios IIB/IVA no candidatos a TAPH, no elegibles para BV, con progresión a al menos 2 tratamientos sistémicos previos. AcMo anti-CCR4. Dosis 1mg/kg i.v en 60 minutos, ciclo 1 días 1, 8, 15 y 22 y siguientes ciclos días 1 y 15 hasta progresión. TRG 37% SS y 28% MF. Efectos adversos: reacción infusional, diarrea y exantema.

## **3. Quimioterapia (mono/poliquimioterapia)**

Respuesta escasa, de baja calidad y corta duración

### **a. Metotrexato a dosis bajas**

Dosis 5-50mg/semana oral o 25-50 mg/m<sup>2</sup>/semana i.v con rescates con ácido folínico. Aprobado por la FDA para el tratamiento de SS. TRG 33%. Estadios T1-2.



### **b. Gemcitabina**

1-1.2g/m<sup>2</sup> en los días 1, 8 y 15 cada 28 días intravenoso. 3-6 ciclos. Uso fuera de indicación.

Estadios T3-4. Mejores respuestas en linfoma T periférico no especificado.

### **c. Doxorubicina liposomal pegilada**

20-40 mg/m<sup>2</sup>/3-4 semanas i.v. Uso fuera de indicación. RG 40% en estadios IIB-IVB.

### **d. Clorambucilo**

4-10 mg/día en combinación con prednisona 5-20 mg/día. Uso fuera de indicación.

### **e. Pentostatina**

4 mg/m<sup>2</sup>/semana x 3 semanas. Posteriormente cada 2 semanas x 6 semanas y luego mensualmente x 6 meses. Régimen más intensivo con 5 mg/m<sup>2</sup>/día x 3 días/3 semanas, con un aumento/disminución de la dosis de 1,25mg/m<sup>2</sup>/día según la tolerabilidad. Vigilar infecciones oportunistas. Uso fuera de indicación.

### **f. Cladribina**

0,1 mg/kg/día en infusión continua durante 5-7 días/28 días. Uso fuera de indicación. RC 14%. RP 14%.

### **g. Pralatrexato**

Uso: pacientes MF en recaída, refractarios y en casos de transformación a célula grande. Dosis: 15 mg/m<sup>2</sup>/semanal durante 3 semanas de cada 4. TRG 25%, RC 3%, duración respuesta 2,2 meses, SLP 1,7 meses. Mejor respuesta en combinación con bexaroteno. En España no aprobado.

## **h. Poliquimioterapia**

CHOP/CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona).

Importante toxicidad sin ventaja de supervivencia. Utilidad: casos seleccionados con enfermedad avanzada y agresiva refractarios a tratamientos previos y pacientes con carga tumoral importante (visceral/nodal) para reducir carga previa a estrategia de consolidación.

## **4. Inhibidores de la histona deacetilasa**

Toxicidad gastrointestinal: diarrea, náuseas, pérdida de peso, deshidratación. Toxicidad hematológica: trombopenia y anemia.

### **a. Romidepsina**

Acceso: uso compasivo como medicación extranjera. Uso: LTCPrecáida/refractario tras al menos una línea de terapia sistémica previa. TRG 33-34% (RC 6%).

Dosis: 14 mg/m<sup>2</sup> 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 30-100 mg/m<sup>2</sup>/semanal hasta progresión para la MF tumoral. Mejoría del prurito.

### **b. Vorinostat**

Dosis 300-400 mg/día oral. Solicitud por medicación extranjera. Aprobado FDA para pacientes con LTCP recidivante o refractario.

## **5. Inhibidores de la vía del control inmunitario (Checkpoint)**

### **Pembrolizumab**

AcMo inhibidor de PD1. Uso: MF avanzada (IIB-IV) y SS. Dosis: 2 mg/kg cada 3 semanas.





Eficacia 38%, SLP y SG a 1 año 65% y 95%. 50% de pacientes SS reacción tipo flare cutánea (exacerbación del eritema y prurito).

## 6. Transplante de precursores hematopoyéticos

Indicación: está indicado en estadios avanzados (IIB en adelante).

Selección de paciente para trasplante: Valorar comorbilidad relacionado con trasplante (índice HCT-CI).

Mejor resultado si RC de la enfermedad. Preferible en enfermedad temprana (< 3 terapias previas).

Posibilidad de haplo-TAPH. Equivalencia resultados con otras modalidades.

Terapia previa al TPH: Brentuximab vedotina; dosis bajas de Alentuzumab (reduce reactivación de CMV); Mogamulizumab (optimizar la profilaxis del EICH. Mantener las terapias dirigidas a la piel.

Acondicionamiento: Acondicionamiento de intensidad reducida / acondicionamiento mielo- ablativo.

## SITUACIONES PARTICULARES

La MF variante foliculotropa desde el comienzo se trata de acuerdo con los regímenes utilizados para la enfermedad en estadio IIB.

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.

Los pacientes con afectación de sangre periférica requieren la Inclusión de una terapia sistémica.



## ENFERMEDAD REFRACTARIA / RECAÍDA

### Enfermedad refractaria o recurrente MF

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

### Enfermedad refractaria o recurrente SS

El tratamiento con terapias sistémicas (doxorrubicina liposomal pegilada, Gemcitabina, Pralatrexato 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 Alentuzumab 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 ( $\leq 1$  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 llevándolos en ocasiones incluso a ideaciones suicidas. Se pueden usar para ello terapias locales y/o sistémicas (ver apartado específico).

### Recaída post ALO-TPH

50% recaídas post-TPH. 30% posibilidad de rescate con retirada de la inmunosupresión e infusión de linfocitos del donante (ILD).



Quimioterapia de rescate evitando daño del injerto y desencadenar EICH, no hay régimen establecido. Posibilidad de segundo trasplante de rescate.

## **MANTENIMIENTO EN LOS PACIENTES CON MF Y SS**

Tratamiento que se prolonga tras la consecución de la remisión para mantener la respuesta/evitar recaídas.

Escasa evidencia que apoye su eficacia real. Pacientes en estadio  $\geq$  IB (T2b)

Se puede valorar tratamiento de mantenimiento si: recaídas precoces, placas gruesas, refractarios a los tratamientos, MF foliculotropa

Terapias de mantenimiento más utilizadas: fototerapia, bexaroteno, IFN alfa, FQEC, metotrexato a dosis bajas, corticoides tópicos.

## **TRATAMIENTO DE SOPORTE [7]**

El prurito es un síntoma frecuentísimo en estos pacientes, severo en algunos casos y puede ser de difícil control.

La eritrodermia exfoliativa además se acompaña de descamación en la piel, fisuras y engrosamiento de palmas y plantas.

El manejo debe ser conjunto con Dermatología. Tabla 7.

Prevención y tratamiento de las infecciones. Tabla 8.

Además de todos los tratamientos anteriores es muy importante el apoyo psicológico de estos pacientes debido a la exteriorización de la patología y la cronicidad de la enfermedad.

**Tabla 7: Tratamiento del prurito en MF/SS [7]**

|                          |                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Medidas generales</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– Jabón de baño suave que prevenga la sequedad cutánea</li><li>– Cremas hidratantes y no irritantes, emolientes tópicos</li></ul>                              |
| <b>Primera línea</b>     | <ul style="list-style-type: none"><li>– Antihistamínicos H1 (Ej. hidroxicina) solos o combinados con otros antihistamínicos de diferente clase</li><li>– Gabapentina</li><li>– Pregabalina</li></ul> |
| <b>Segunda línea</b>     | <ul style="list-style-type: none"><li>– Aprepitant</li><li>– Mirtazapina</li><li>– Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina)</li></ul>                         |
| <b>Tercera línea</b>     | <ul style="list-style-type: none"><li>– Naltrexona</li><li>– Esteroides sistémicos</li></ul>                                                                                                         |



**Tabla 8: Prevención y tratamiento de las infecciones en MF/SS [7]**

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Profilaxis</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– No se recomienda el uso de profilaxis antibiótica oral de forma rutinaria</li> <li>– Cremas hidratantes para mantener la integridad de la barrera cutánea</li> <li>– Considerar mupirocina nasal para portadores de <i>S. aureus</i></li> <li>– Baños con lejía diluida</li> <li>– Evitar vía venosa central</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Infección activa o sospechada</b> | <p><b>Infección viral cutánea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Profilaxis Aciclovir o equivalente si infecciones recurrentes HSV/VZV</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                      | <p><b>Eritrodermia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Frotis piel, nariz y otras áreas para cultivo de infección o colonización por <i>S. aureus</i></li> <li>– Mupirocina intranasal en portadores de <i>S. aureus</i></li> <li>– Dicloxacilina o cefalexina oral</li> <li>– Trimetoprim+sulfametoxazol, doxiciclina, minociclina o clindamicina si se sospecha <i>staphylococcus aureus meticilin resistente</i> (MRSA)</li> <li>– Vancomicina si no mejoría o bacteriemia documentada</li> <li>– Baños de lejía (dilución 1/1.000) en áreas limitadas (5-10 minutos 2-3 veces por semana como máximo)</li> </ul> |
|                                      | <p><b>Tumores ulcerados y necróticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Considerar radioterapia local</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |



## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA [12, 30]

La evaluación de la respuesta al tratamiento siempre debe incluir:

- Examen completo de la piel y exploración física de ganglios linfáticos/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.

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 EA 2011)

**Tabla 9: Criterios de respuesta en MF/SS [12, 30]**

| Tipo de respuesta | Piel                                                                                                                                                                                   | Ganglio linfático                                                                                                                                                                                                  | Visceral                                                                                                                                                                                                            | Sangre periférica                                                                                   |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RC                | Desaparición total de las lesiones (1)                                                                                                                                                 | – Disminución $\leq 1,5$ cm del diámetro mayor de todos los ganglios linfáticos o biopsia N0<br>– En N3 con $\leq 1,5$ cm de diámetro mayor y $> 1$ cm de diámetro menor a diámetro menor $\leq 1$ 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 | B0 (2)                                                                                              |
| RP                | Descenso $\geq 50\%$ de las lesiones. Muy buena respuesta parcial (VGPR) si mejora superior 90%. Sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 o T4 con solo afectación cutánea | Descenso $\geq 50\%$ el SPD y no aparición de algún nuevo nódulo de: $> 1,5$ cm en eje mayor o $> 1$ 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                                                 | Descenso $\geq 50\%$ de la carga tumoral basal en sangre en pacientes con alta carga tumoral B2 (3) |
| EE                | Incremento $< 25\%$ /descenso $< 50\%$ de las lesiones. Sin aparición de nuevas (T3) en pacientes con T1, T2 o T4 con solo afectación cutánea                                          | Sin criterios de RC ni RP ni Prog                                                                                                                                                                                  | Sin criterios de RC ni RP ni Prog                                                                                                                                                                                   | Sin criterios de RC ni RP ni Prog                                                                   |

| Tipo de respuesta | Piel                                                                                                                                                   | Ganglio linfático                                                                                                                                                                                                                                                                  | Visceral                                                                                                                                                                                      | Sangre periférica                                                                                                                                                                                |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Progresión</b> | <i>Incremento &gt;25% o aparición de nuevas lesiones (T3) en pacientes con T1, T2 o T4 con solo afectación cutánea o pérdida de respuesta en RC/RP</i> | 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 o >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 afectados | B0 a B2 o incremento >50% basal y al menos 5.000 células neoplásicas/ $\mu\text{L}$ o pérdida de respuesta en RP y B2 con incremento >50% en el SPD nadir en cualquiera de los órganos afectados |
| <b>Recaída</b>    | Aparición de alguna nueva lesión tras RC                                                                                                               | Aparición de algún nuevo nódulo de >1,5 cm de diámetro mayor tras RC (N3)                                                                                                                                                                                                          | Nueva afectación orgánica tras RC                                                                                                                                                             | Aumento de linfocitos clonales en sangre $\geq \text{B1}$ tras RC                                                                                                                                |

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

(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 medula 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.





**Tabla 10: Criterios de respuesta global en MF/SS [30]**

| Tipo de respuesta | Piel                                                     | Ganglios linfáticos/sangre periférica/ vísceras                                       |
|-------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| RC                | RC                                                       | Todas las categorías con RC o sin afectación                                          |
| RP                | RC                                                       | Todas las categorías sin RC y que ninguna sea Progresión                              |
|                   | RP                                                       | Ninguna categoría con Prog y si alguna categoría tuvo afectación al menos 1 con RC/RP |
| EE                | RP                                                       | Sin Progresión y sin RC o RP en ninguna de las categorías                             |
|                   | EE                                                       | Sin Progresión y cualquier tipo de respuesta                                          |
| Progresión        | Enfermedad en progresión en cualquiera de las categorías |                                                                                       |
| Recaída           | Recidiva en cualquiera de las categorías                 |                                                                                       |

**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.

## TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS T CD30+

Suponen el 25-30% de los linfomas cutáneos primarios de células T. Los más frecuentes son la papulosis linfomatoide y el linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes, aunque existen formas intermedias que comparten rasgos de ambas entidades. Todos ellos expresan CD30 en >75% de las células T [1,2,5,29,37].

## 1. PAPULOSIS LINFOMATOIDE

Representa el 12% de los linfomas T cutáneos primarios

### CLÍNICA

Brotos recurrentes de pápulas infiltradas y brillantes y/o nódulos pardos o rojizos que tienden a la ulceración, con resolución espontánea en 3-12 semanas, dejando cicatrices, en cualquier región del cuerpo. Puede observarse afectación extra cutánea en ganglios y órganos. Hay 6 variantes histológicas: A (80%), B (<5%), C (10%), D (<5%), E (<5%) y con reordenamiento DUSPP22-IRF4 (<5%). Afecta a adultos jóvenes (en torno a los 45 años), más frecuente en mujeres; a veces en niños [5,7,23,37,39].

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotropo citotóxico agresivo;

Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes;

Micosis fungoide;

Foliculitis [2,39].

### PRONÓSTICO

SG 100% a 10 años. Hasta 20% de los pacientes desarrolla otro linfoma antes, a la vez o después de la papulosis linfomatoide (Micosis fungoide, Linfoma anaplásico de células grandes sistémico, Linfoma de Hodgkin), por lo que precisan seguimiento de forma indefinida. No hay diferencias pronósticas entre las 6 variantes histológicas [5,7,37,39].



## TRATAMIENTO [5,7,14,15-17,23,26,39]

### Primera línea en estadios T1/T2

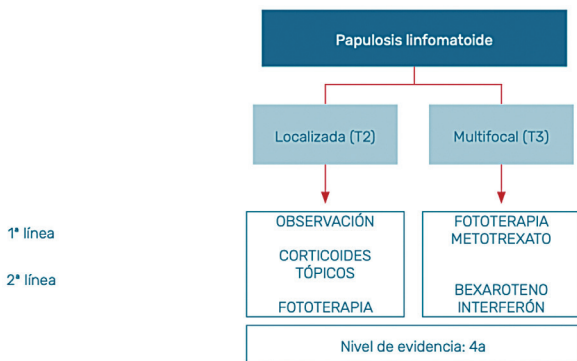
- Abstención terapéutica en asintomáticos.
- Corticoides tópicos o intralesionales.
- Fototerapia (UVB de banda estrecha o PUVA).

### Primera línea en estadio T3

- Observación si asintomáticos.
- Fototerapia PUVA (RG 75%; RC 13%; RP 62%).
- Metotrexate a bajas dosis 5-20 mg/semana (RG 96%; RC 52%). Escalar hasta remisión y buscar dosis mínima de mantenimiento. Control función hepática y hemograma.
- Corticoides tópicos.
- Bexaroteno.

### RECAÍDA

- Retratar con el tratamiento utilizado previamente o alternar con otra opción.
- Interferón  $\alpha$ .
- Bexaroteno.
- Radioterapia local en zona afectada a dosis <30 Gy (RC 86%).
- Pralatrexate.
- Brentuximab vedotin (RG 100%; RC 58%) si recaen con los tratamientos anteriores.
- Ensayos clínicos.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la papulosislinfomatoide [5]

## 2. LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES

Representa el 8% de los linfomas T cutáneos primarios

### CLÍNICA

Pápulas, nódulos o tumores de color rojo-marrón solitarios, agrupados en una región o diseminados (20% de los casos), generalmente >2 cm, de crecimiento rápido con ulceración. Fundamentalmente en miembros inferiores, tronco, cabeza y cuello. Hay una variante denominada “enfermedad extensa en miembros” (generalmente inferiores), con peor pronóstico. Afectación extra cutánea (ganglios regionales fundamentalmente, en ocasiones ganglios distales y afectación visceral) en el 10%. Regresión espontánea en <20% de los pacientes, experimentando en la mayoría de los casos recaídas frecuentes. Afecta a adultos de mediana edad (en torno a 60 años), más frecuente en varones, y en ocasiones a niños [2,5,7,23,24,26,38,39].

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Micosis fungoide estadio tumoral;

Micosis fungoide transformada a células grandes;

Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotropo citotóxico agresivo;

Linfoma cutáneo primario de células T  $\gamma/\delta$ ;

Linfoma anaplásico de células grandes CD30+ sistémico (ALK+);

Linfoma de Hodgkin;

Papulosis linfomatoide tipo C;

Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas-medianas CD4+ [5,14,24,26,38].

## PRONÓSTICO

SG >90% a 5 y 10 años [5,14,18,23,24].

- Factores de buen pronóstico: Regresión espontánea y edad <60 años.
- Factores de mal pronóstico (supervivencia media 50% a 2 años):
  - Lesiones múltiples (T2/T3),
  - afectación extensa de un miembro,
  - edad >60 años y
  - afectación extracutánea.

Las recaídas limitadas a la piel y la afectación de ganglios loco-regionales no implican peor pronóstico [5,24,26,38,39].



## **TRATAMIENTO [5,7,14,15,23,24,26,38,39]**

### **Primera línea en estadios T1/T2**

- Cirugía y/o radioterapia 20-30 Gy.

### **Primera línea en T2 con afectación extensa/T3**

- Observación si asintomáticos.
- Metotrexate 5-20 mg/semana. Escalar hasta remisión y buscar dosis mínima de mantenimiento. Control función hepática y hemograma.
- Radioterapia a baja dosis 24-30 Gy (si pocas lesiones).
- Otros tratamientos: bexaroteno, interferón, pralatrexate, gemcitabina o etopósido oral.
- Plantearse terapia de mantenimiento durante meses o años en respondedores.
- Brentuximab vedotin en casos más agresivos.

### **Si afectación nodal regional**

- Radioterapia sobre la lesión y ganglio regional.

### **Si diseminación extracutánea/extranodal**

- Poliquimioterapia (CHOP o CHOEP) +/- radioterapia, brentuximab vedotin.

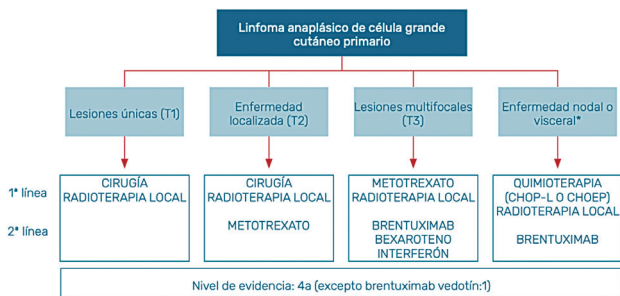
### **Si recaída T1/T2**

- Tratar igual que en primera línea.



## Si recaída T3/refractarios

- Retratar o alternar con otras opciones.
- Brentuximab vedotin (RG a 4 meses 75%; RC 31%).
- Tratamientos de MF/SS.
- Ensayo clínico.



\*0 enfermedad cutánea extensa refractaria a tratamientos previos.

**Figura 2.** Algoritmo de tratamiento del linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario [5].

### 3. CRITERIOS DE RESPUESTA EN LCPCG Y PL[13]

Tabla 11

| 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 <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup> | 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 <sup>3</sup>          |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| RC                                                    | - Disminución $\leq 1,5$ cm $\varnothing$ mayor de todos los ganglios linfáticos o biopsia negativa para linfoma<br>- Si afectación ganglionar por biopsia y $\varnothing$ mayor $< 1,5$ cm; $\varnothing$ menor $\leq 1$ 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:<br>$> 1,5$ cm en eje mayor ó<br>$> 1$ cm en eje menor (si eje mayor 1-1,5 cm)                                                                   |





|                                           |                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EE</b>                                 | Sin criterios de RC ni RP ni Prog                                                                                                                                                                                   |
|                                           | Incremento >50% en la suma del producto de los diámetros (SPD) o aparición de algún nuevo nódulo (con biopsia compatible para linfoma) de:                                                                          |
| <b>PROGR</b>                              | >1,5 cm en eje mayor ó<br>>1 cm en eje menor (si eje mayor 1-1,5 cm)<br>o pérdida de respuesta en RC/RP: si incremento >50% desde nadir en el SPD de los nódulos linfáticos                                         |
| <b>REC</b>                                | Aparición de algún nuevo nódulo de >1,5 cm de Ø mayor tras RC                                                                                                                                                       |
| <b>Visceral en LCPCG y PL<sup>3</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>RC</b>                                 | 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 |
| <b>RP</b>                                 | 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                                                        |
| <b>EE</b>                                 | Sin criterios de RC ni RP ni Prog                                                                                                                                                                                   |
| <b>PROGR</b>                              | 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                           |
| <b>REC</b>                                | 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<br>RP                                         | TNo RC pero no Progr<br>No Progr                                                                                                               | No afectación<br>No afectación |
| EE                                                | EE o incremento de la actividad de la enfermedad | No Progr                                                                                                                                       | No afectación                  |
| Progr                                             | 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<br>RP                                         | Ambas categorías sin RC/sin afectación pero no progr<br>Ninguna categoría con progr y si alguna categoría tuvo afectación al menos 1 con RC/RP |                                |
| EE                                                |                                                  | RP                                                                                                                                             |                                |
| Progr                                             | Progresión en cualquiera de las categorías       |                                                                                                                                                |                                |
| Rec                                               | Recidiva en cualquiera de las categorías         |                                                                                                                                                |                                |

## LINFOMA DE CÉLULAS T TIPO PANICULITIS SUBCUTÁNEA

Representa el 1% de los linfomas T cutáneos primarios

### CLÍNICA

Nódulos únicos o múltiples (más frecuente) o placas eritematosas induradas con afectación del tejido celular subcutáneo, indoloros, con diámetro <10 cm. Preferentemente en miembros inferiores y tronco. Curso crónico, desarrollando como secuela lipoatrofia residual e hiperpigmentación. Se asocia hasta en un 20% a enfermedades autoinmunes, especialmente lupus eritematoso sistémico,



y a síndrome hemofagocítico en 15% de los casos, presentando síntomas sistémicos (fiebre, astenia, malestar, pérdida de peso). La diseminación extracutánea (ganglionar y a órganos viscerales) es muy infrecuente. Afecta a adultos jóvenes, más frecuente en mujeres, rara vez en niños [5,7,22].

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Procesos autoinmunes (paniculitis lúpica, morfea profunda, paniculitis asociada a dermatomiositis, eritema indurado de Bazin); Linfoma extranodal T/NK tipo nasal en su forma cutánea extranasal, Micosis fungoide, Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes, Linfoma cutáneo primario de células T  $\gamma/\delta$  [5].

## PRONÓSTICO

Favorable. SG >80% a 5 años. Si asociación a Síndrome hemofagocítico, empeora el pronóstico, SG 46% a 5 años [5].

## TRATAMIENTO [5,7,19]

- Primera línea (sin síndrome hemofagocítico asociado):
  - Si lesión solitaria: RT local 30-40 Gy.
  - Si lesiones diseminadas/enfermedad extensa: corticoides 1 mg/kg/d +/- inmunosupresores (ciclosporina A 3-5 mg/kg/día o metotrexate a dosis bajas), bexaroteno.
- Primera línea (con síndrome hemofagocítico asociado):
  - Corticoides altas dosis + ciclosporina A/metotrexato.
  - Poliquimioterapia (CHOP, CHOEP, DA-EPOCH) +/- trasplante en candidatos.
- Recaída: retratar.
- Refractarios: Quimioterapia +/- trasplante en candidatos.



## LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T $\gamma/\delta$ [1,29]

Supone el 1% de los linfomas T cutáneos primarios.

### CLÍNICA

Dos formas de presentación:

1. Placas induradas y profundas con afectación de grasa subcutánea, tipo paniculitis.
2. Parches, placas, nódulos superficiales o tumores úlcero-necróticos localizados o diseminados.

Más frecuentes en extremidades inferiores. Afectación frecuente de mucosas y otras localizaciones extra ganglionares (intestino, nasofaringe, sistema nervioso central, tiroides, pulmón, mama o testículo), pero la afectación ganglionar, bazo y médula ósea es excepcional. Síntomas B frecuentes.

Posible síndrome hemofagocítico con citopenias en formas tipo paniculitis (hasta 50%). Afecta a adultos de mediana edad (alrededor de 60 años), sin preferencia por sexos [5,20,22,26,41].

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis;

Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidemotrope citotóxico agresivo;

Linfoma NK/T extra nodal primario cutáneo;

Micosis fungoide;

Papulosis linfomatoide [5,20,26].

### PRONÓSTICO

Agresivo. Compromiso sistémico. SG 11-33% a 5 años. Factores asociados a peor pronóstico: Patrón paniculítico, lesiones ulceradas extensas, edad > 40 años, CD 56+ y CD 95+, CD8 negativo, diseminación extra cutánea (especialmente SNC) y síndrome hemofagocítico [5,20,25,41].



## TRATAMIENTO

Debido a su rareza, no hay ensayos clínicos que guíen el tratamiento [5,19,25,26,27,41].

- Primera línea: Poliquimioterapia similar a linfomas T periféricos (CHOP/CHOEP/EPOCH/HiperCVAD) +/- Radioterapia (24-36 Gy) +/- TPH alogénico en candidatos.
- Si síndrome hemofagocítico: corticoides altas dosis + inmunosupresores.
- No candidatos a quimioterapia o trasplante/tratamiento paliativo: Fototerapia (PUVA o UVB banda estrecha), radioterapia local, metotrexate o bexaroteno.
- Si recaída:
  - Quimioterapia basada en platinos/terapias dirigidas anti-CD30 (Brentuximab vedotin) o anti-CXCR4 (Mogamulizumab) +/- trasplante alogénico.
  - Ensayos clínicos.
  - Tratamiento paliativo.
- Potencial uso de inhibidores de JAK2 (ruxolitinib, cerdulatinib) e inhibidores de PI3K- $\delta$ ,  $\gamma$  (duvelisib).
- Ensayo clínico.

## LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T CD8+ EPIDERMOTROPO CITOTÓXICO AGRESIVO

Constituye el 1% de los linfomas T cutáneos primarios. [1,29]

## CLÍNICA

Pápulas, placas o tumores multifocales con ulceración o necrosis central de rápido crecimiento. Extremidades, tronco, en ocasiones mucosa oral y genitales. Fiebre y pérdida de peso en 20%. Afec-

tación nodal rara, pero rápida diseminación visceral (pulmón, testículos, glándulas suprarrenales, sistema nervioso central). En algunos casos, presenta un curso crónico de más de 6 meses con parches o placas hiperqueratósicos superficiales, en manos, pies y cara. Afecta a adultos de mediana y avanzada edad [5,20,22,28,40].

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Linfoma cutáneo primario de células T  $\gamma/\delta$ ;

Micosis fungoide avanzada;

Papulosis linfomatoide tipo D;

Dermatosis inflamatorias (pitiarisis liquenoide y varioliforme, enfermedad de Mucha-Haberman, pioderma gangrenoso) [5,20].

## PRONÓSTICO

Agresivo, rápida progresión. SG 18-31% a 5 años. Recaídas tempranas y frecuentes [5,20,22,28,42].

## TRATAMIENTO

Dada su baja frecuencia, no hay ensayos clínicos para guiar el tratamiento. Está basado en series de casos [5,19,20,22,28,42].

- Primera línea: Poliquimioterapia (CHOP/CHOEP/EPOCH/HyperCVAD) +/- Radioterapia +/- Trasplante autólogo o alogénico. Respuestas cortas solo con quimioterapia. Esquemas de Linfoma T periférico NOS.
- No candidatos a trasplante: Radioterapia (radiación corporal total con electrones), bexaroteno, romidepsina, vorinostat, gemcitabina o doxorubicina liposomal.
- En investigación los inhibidores de JAK2: ruxolitinib.
- Recaída/refractarios: Quimioterapia +/- trasplante, Brentuximab vedotin, pralatrexate.



## **TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T PEQUEÑAS-MEDIANAS CD4+ [1,29]**

Supone el 2-6% de los linfomas T cutáneos primarios.

### **CLÍNICA**

Tumores solitarios o placas de hasta 3 cm de diámetro indoloros. Más frecuente en cara o cuello (60-75%) o en la parte superior del tronco (12-27%). Crecimiento rápido pero asintomático. Afectación extra cutánea infrecuente. Adultos de mediana edad, a veces niños [2,5,22].

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Hiperplasia linfoide reactiva;

Micosis fungoide;

Linfomas T cutáneos de fenotipo TFH (T folicular helper);

Linfomas B de la zona marginal;

Afectación cutánea por linfomas T sistémicos, especialmente el linfoma T angioinmunoblástico [5,25].

### **PRONÓSTICO**

Excelente. SG >90% a 5 años. Si T3, SG 60-80% a 5 años. Factores de mal pronóstico: tumores de rápido crecimiento >5 cm, escaso número de linfocitos CD8 + acompañantes, índice proliferativo elevado y pérdida de CD2 en la histopatología [2,5,22].

### **TRATAMIENTO [2,5,19,22]**

- T1/T2: cirugía +/- radioterapia (30-36 Gy) o corticoides tópicos, intralesionales o sistémicos.
- T3: IFN, bexaroteno o monoquimioterapia.



## **TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO CUTÁNEO PRIMARIO ACRAL CD8+ [1,29]**

Representa el 1% de los linfomas T cutáneos primarios.

### **CLÍNICA**

En la mayoría de los casos, pápula o nódulo solitario en oreja (>50%) o localizaciones acrales (nariz, manos, pies). Crecimiento lento. En ocasiones simétricos. Sin afectación extra cutánea. Adultos mediana edad, más frecuente en varones [2,5,21,22].

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas-medianas CD4+,

Micosis fungoide,

Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario,

Papulosis linfomatoide D,

Linfoma cutáneo primario de células T epidermotropo citotóxico agresivo CD8+ [2,5,21].

### **PRONÓSTICO**

Excelente. SG 100% a 5 años [2,5,22].

### **TRATAMIENTO**

Esperar y ver, radioterapia o corticoides tópicos/intralesionales o cirugía. Si T3: PUVA, metotrexate, interferón  $\alpha$ . [2,5,19,21,22].

## **LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS T PERIFÉRICO, NOS [1,29]**

Constituye el 1% de los linfomas T cutáneos primarios.





## CLÍNICA

Nódulo tipo tumor solitario o multifocal rojo-violáceo que puede ulcerarse e infectarse, en cualquier área del cuerpo. Tronco y extremidades, generalmente piernas. Rápida diseminación de los tumores cutáneos y afectación sistémica. Afecta a adultos de avanzada edad (65-70 años) y es más frecuente en varones [31,33].

## PRONÓSTICO

Agresivo. SG a los 5 años <20%. Factor de mal pronóstico: edad >60 años, ECOG  $\geq 2$ , LDH elevada, estadio T3 [33,35].

## TRATAMIENTO

Debido a la rareza de los casos, no hay algoritmos de tratamiento establecidos [31,32,35].

- Si T1/T2: observación versus cirugía +/- radioterapia.
- Si T3: Poliquimioterapia sistémica (esquemas de linfoma T periférico NOS) +/- radioterapia +/- trasplante.

## SEGUIMIENTO DE LOS LINFOMAS CUTÁNEOS PRIMARIOS DE CÉLULAS T

### Individualizar en función de la situación clínica.

Si RC seguimiento cada 3 meses durante un año, cada 4 meses dos años, cada 6 meses dos años más y, posteriormente, de manera anual.

En cada visita de seguimiento: historia clínica y exploración física. No precisa realización de pruebas de imagen.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720-1748 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
- [2] Willemze R et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019; 133(16):1703-14.
- [3] Guía de linfomas. Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. 2017. ISBN: 978-84-940139-6-6. DL: M-22628-2017. EDITORIAL: Doing Soluciones Gráficas S.A.
- [4] Guía de linfomas. Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. 2020. ISBN:978-84-09-17278-8. DL:M-6141-2020. Diseño y maquetación: CREATIVOS ARGÁ. Imprime: IMEDISA. Artes gráficas
- [5] Guía multidisciplinar para el abordaje diagnóstico y Terapéutico del paciente con linfoma cutáneo primario. 2021. Aval científico de GELTAMO (Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea), AEDV (Academia Española de Dermatología y Venereología), SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica) y SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica). ISBN: 978-84-09-29322-3. Depósito Legal: M-9264-2021.
- [6] Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. R. Willemze, E. Hodak, P. L. Zinzani, L. Specht & M. Ladetto, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv30–iv40, 2018. doi:10.1093/annonc/ndy133. Published online 6 June 2018.
- [7] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Primary Cutaneous Lymphoma Version 1.2025 - 11/11/2024.
- [8] Horwitz SM, Scarisbrick J, Prince HM, et al. Final data from the phase 3 alcanza study: brentuximab vedotin (BV) vs physician's choice (PC) in patients (PTS) with CD30-positive (CD30+) cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Hematol Oncol*. 2019;37(S2):286-288.
- [9] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713-1722.



- [10] Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 479-484.
- [11] Benton EC, Crichton S, Talpur R et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2013; 49:2859-68.
- [12] Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary 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;29(18):2598-607.
- [13] Kempf W 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; 118(15):4024-35.
- [14] Cosimo Di Raimondo et al. Primary Cutaneous CD30+ Lymphoproliferative disorders: a Comprehensive Review. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2020;15:333-342.
- [15] Hughey LC. Practical management of CD30(+) Lymphoproliferative Disorders. *Dermatol Clin*. 2015;33(4):819-33.
- [16] Duvic M et al. Results of a phase II trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3759-65.
- [17] Lewis DJ et al. Brentuximab Vedotin for Patients with refractory Lymphomatoid Papulosis: An analysis of phase 2 results. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1302-6.
- [18] Fernández-de-Misa R et al. Prognostic factors in patients with cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a multicentric, retrospective analysis of the Spanish Group of Cutaneous Lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):762-8.
- [19] Geller S et al. Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), rare subtypes: five case presentations and review of the literature. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(1):5.



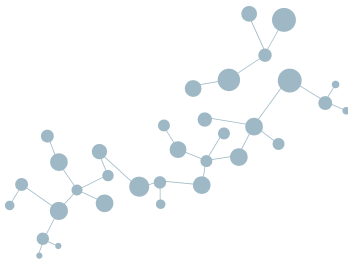
- [20] Geller S et al. NK/T-cell lymphoma, nasal type, gammadelta T-cell lymphoma, and CD8-positive epidermotropic T-cell lymphoma-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(1):30-8.
- [21] Vivian M et al. Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:1469-1475.
- [22] Fabiana Damasco et al. Rare cutaneous T-cell lymphomas. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2019;33:135-148.
- [23] Bong Soo Baik et al. Treatment of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Craniofac Surg*. 2019;20(3):207-211.
- [24] Nerissa Moodley et al. Primary Cutaneous Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Dermatopathology*. 2019;6:163-169.
- [25] Alberti-Violetti S. et al. Update on primary cutaneous T-cell lymphomas rare subtypes. *Dermatology Reports*. 2024; 16(s2):9961.
- [26] Muhsen IN et al. Clinical, Diagnostic and prognostic characteristics of primary cutaneous gamma delta t-cell lymphomas. *Clin Hematol Int* 2022;4:1-10.
- [27] Kinberger M, Ghoreschi F, Moritz R, et al. Primary cutaneous gamma-delta lymphoma responding only to mogamulizumab and total skin electron beam therapy. *Eur J Cancer* 2022;173:S44.
- [28] Torres ANB, Cats D, Out-Luiting JJ, et al. Deregulation of JAK2 signaling underlies primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma. *Haematologica* 2022;107:702-14.
- [29] Li W. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumours. Leukemia. Brisbane (AU): Exon Publications. Online first 15 Sep 2022.
- [30] Elise A. Olsen,1 Sean Whittaker, 2 Rein Willemze, et al. Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC. *blood®* 4 AUGUST 2022 | VOLUME 140, NUMBER 5 : 419-437.
- [31] W. Kempf et al. Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: results of a multicentre European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) cutaneous lymphoma taskforce study on the clínico-pathological and prognostic features. *J EADV*. 2021;35:658-668.



- [32] Robert Stuver et al. Primary Cutaneous Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified: Characterization of a Large Cohort with Long-Term Outcomes Shows Disparate Outcomes By Body Region Involvement. *Blood* 2022; 140(S1):6556-6557.
- [33] Kimberly Aderhold et al. Primary Cutaneous Peripheral T-Cell Lymphoma Not Otherwise Specified: A Rapidly Progressive Variant of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2015; Article ID 429068, 3 pages.
- [34] Carlo de la Sancha et al. Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified with mammalian target of rapamycin mutation: A novel finding from targeted treatment. *JAAD. Case Reports*. 2020;6:1342-4.
- [35] A. Pileri et al. Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified a rare and aggressive lymphoma. *JEADV*. 2018;32:e370-e399.
- [36] E. Rossetti et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma not otherwise specified (NOS) with expression of cytotoxic molecules: Case report in a pediatric patient. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 2021;6:135-138.
- [37] Tomasz Stein et al. Primary Cutaneous CD30-Positive Lymphoproliferative Disorders - Current Therapeutic Approaches with a Focus on Brentuximab Vedotin. *J.Clin.Med*. 2024;13:823.
- [38] Carlos Ortiz-Hidalgo et al. Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma – A Review of Clinical, Morphological, Immunohistochemical, and Molecular Features. *Cancers*. 2023;15:4098.
- [39] Michi M. Shinohara et al. How I treat primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2019;134(6):515-524.
- [40] Rein Willemze. Primary cutaneous lymphoma: the 2018 update of the WHO-EORTC classification. *Presse Med* 51 (2022) 104126.
- [41] Yashvin Onkorappa Mangala et al. Primary Cutaneous Gamma-Delta T-cell Lymphoma: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2023;15(2):e35442.
- [42] Shaima M. Al Aoun et al. Durable remission of a patient with primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021;14:71-75.



**20**



# **LINFOMAS T PERIFÉRICOS NODALES**



En este apartado se considerarán las siguientes entidades (*Campo E et al, Blood 2022*):

- Linfoma T periférico, NOS (*not otherwise specified*).
- Linfoma T *follicular helper*:
  - Linfoma T *follicular helper*, tipo angioinmunoblástico (linfoma T angioinmunoblástico).
  - Linfoma T *follicular helper*, tipo folicular.
  - Linfoma T *follicular helper*, NOS.
- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK-positivo.
- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK-negativo.
- Linfoma anaplásico asociado a implantes mamarios.

## VALORACIÓN INICIAL

La evaluación inicial y el estudio de extensión se harán de acuerdo con las mismas recomendaciones de los linfomas B. En líneas generales, el diagnóstico histológico de los linfomas T es complejo, por lo que debería hacerse una revisión por hematópatólogos expertos.

Estadaje de acuerdo a la clasificación de Lugano [1]. Pruebas a solicitar:

- PET/TAC: técnica de elección para el estudio de extensión inicial y para la evaluación de la respuesta. Especialmente útil para detectar afectación extraganglionar, la cual puede tener implicación pronóstica [2]. El grado de captación de FDG es variable según el subtipo histológico, siendo el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) el subtipo con mayor afinidad [3]. La PET intermedia, a pesar de su valor pronóstico, no debe recomendarse fuera de ensayos clínicos para la estratificación terapéutica precoz.
- Biopsia de médula ósea (BMO) para complementar el PET/TAC.





- Recomendable realización de biología molecular para análisis de clonalidad T en la biopsia ganglionar o en la biopsia ósea en caso de infiltración.
- La expresión de CD30 debe evaluarse en todos los pacientes en la actualidad, dado que tiene implicación terapéutica. Tiene un papel fundamental en la identificación del LACG y una proporción variable de linfomas T periféricos (LCTP) lo expresan.
- En el LACG es recomendable la realización de hibridación y situ (FISH) para la [t [2;5] (ALK-NPM)] o alguna de sus variantes [t(2;v)], aunque el LACG ALK+ se diferencia mediante inmunohistoquímica del ALK-. Es recomendable asimismo la realización de FISH para detectar reordenamientos recurrentes en el LACG ALK-: DUSP22-IRF4 (6p25.3), que se asocia con mejor pronóstico, y TP63, que se asocia con pronóstico desfavorable, teniendo los casos DUSP22 y TP63 negativos un pronóstico intermedio [4].
- Para caracterizar los LCTP con fenotipo T *follicular-helper* (TFH), el panel de inmunohistoquímica debe incluir marcadores de célula de origen TFH (PD1, ICOS, CXCL13, CD10, BCL6).
- El linfoma anaplásico asociado a implantes mamarios suele aparecer en relación con prótesis texturizadas (vs lisas) y su diagnóstico precisa la realización de una ecografía mamaria en caso de sospecha, recomendándose la resonancia magnética nuclear (RMN) mamaria cuando se objetivan masas palpables. En caso de que exista derrame peri-prótesis, puede ser suficiente realizar una punción aspiración con aguja fina (PAAF) para el diagnóstico (con estudios citológicos, inmunohistoquímicos, citometría de flujo y biología molecular), siendo más recomendable la biopsia



escisional si existe masa palpable o adenopatías. Para el diagnóstico de extensión se recomienda el PET/TAC [5,6].

Recomendamos seguir el protocolo de la AEPMS:

<https://www.aemps.gob.es/vigilancia/productos>

[Sanitarios/linfoma-anaplasico-LACG/docs/](#)

[Protocolo\\_Clinico\\_ALCL\\_implantes\\_mamarios.pdf](#)

## VALORACIÓN PRONÓSTICA

A pesar de los avances en el conocimiento de la biología de la enfermedad, el pronóstico de la mayoría de las entidades sigue siendo malo, con la excepción del LACG ALK-positivo.

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) ha sido validado en todos los subtipos de LCTP y es el más ampliamente utilizado, aunque no es un buen modelo para el LTAL.

Existe asimismo un índice pronóstico específicamente diseñado para los LCTP, denominado PIT [7], aunque no ha demostrado mayor poder predictivo que el IPI en relación con la supervivencia.

Este índice otorga un punto a cada uno de los siguientes factores:

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

En función de estos factores se otorga una puntuación y se clasifica a los pacientes en 4 grupos (0, 1, 2 o 3-4 factores adversos), con diferencias en la supervivencia en función del grupo.

Sin embargo, en la actualidad ninguno de los índices pronósticos se emplea en la práctica clínica para la toma de decisiones terapéuticas [8], con la excepción tal vez del LACG ALK+.



## TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

### TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Los regímenes de primera línea se basan en esquemas de quimioterapia que incluyan antraciclinas, como el esquema CHOP, de forma similar al tratamiento de los linfomas B agresivos [9].

Con el esquema CHOP se obtienen en torno a un 70-79% de respuestas globales. Sin embargo; la tasa de recaídas es elevada y, por tanto, la SG a 5 años es pobre [10,11].

Con el propósito de mejorar el número y la calidad de las respuestas, se ha ensayado la adición de etopósido al esquema clásico CHOP [12]. Existen varios estudios retrospectivos que comparan CHOP vs CHOEP, con resultados en ocasiones discordantes. En base a los estudios mencionados, el esquema CHOEP ofrecería un beneficio en la tasa de respuestas globales (TRG), sin mejoría en términos de SG y con mayor toxicidad hematológica y digestiva. Por ello, podría considerarse en pacientes jóvenes sin comorbilidades relevantes [13].

El único esquema que ha demostrado mejorar los resultados del esquema CHOP es el esquema CHP + Brentuximab en los LNH-T CD30+ (ensayo fase 3 ECHELON-2: SLP 48,2 vs 20,8 meses) [14]. En base a este estudio, la EMA aprobó en 2020 la combinación Bv-CHP como tratamiento de primera línea para los LACG.

Por tanto, nuestra recomendación como tratamiento de inducción es:

- Valorar siempre la posible inclusión del paciente en un ensayo clínico.
- Bv-CHP x 6 ciclos para los LACG ALK+ y ALK-.
- CHOP x 6 ciclos para el resto de LCTP nodales. Como alternativa, CHOEP en pacientes <60 años o ante la sospecha de síndrome hemofagocítico asociado.



## TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Dados los resultados pobres obtenidos con el tratamiento quimioterápico de inducción, se ha planteado incluir el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) como parte de la terapia de primera línea.

No hay estudios prospectivos aleatorizados que demuestren su beneficio, pero varios ensayos clínicos fase 2 y estudios retrospectivos indican que el TAPH como consolidación es factible y podría mejorar la SLP y SG, especialmente en los LCTP en estadios avanzados que alcanzan RC tras la inducción [15,16].

No se recomienda su realización en el LACG ALK+ con IPI bajo o intermedio.

## RADIOTERAPIA

La radioterapia de consolidación podría plantearse en estadios localizados en lugar del TAPH, aunque la evidencia sobre su eficacia es escasa [17].

No está claro que en los estadios localizados pueda utilizarse una quimioterapia abreviada (3-4 ciclos), por lo que la recomendación general es administrar el tratamiento completo (6 ciclos) [18].

## CIRUGÍA

El linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios es el único subtipo de LCTP en el que el tratamiento de elección es quirúrgico, consistente en retirada de la prótesis.

Dado que el 80% de casos se presentan con enfermedad localizada (estado I-II), no suelen requerir tratamientos adicionales [19].



## TRATAMIENTO DE RESCATE

En casos refractarios al tratamiento de primera línea o que recaen tras una respuesta previa, la estrategia de rescate se decidirá en función de la edad, comorbilidades, tratamiento previo y si el paciente es candidato a trasplante como terapia de consolidación. No hay estudios randomizados que permitan decidir el tratamiento óptimo. La primera opción terapéutica, siempre que sea posible, es la participación en un ensayo clínico.

## ESQUEMAS ALTERNATIVOS DE POLIQUIMIOTERAPIA

Una de las opciones de rescate es utilizar un esquema de poliquimioterapia alternativo, generalmente basado en platinos. No existe un estándar de rescate, siendo los principales esquemas empleados: DHAP (o DHAOx), ESHAP, ICE, GDP o GemOx. La elección debería basarse en la experiencia del centro y el perfil de toxicidad de cada régimen. Las respuestas obtenidas con estos regímenes son mejores en caso de recaída que en refractariedad y generalmente de corta duración, por lo que habitualmente se emplean como puente hacia un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de consolidación [20].

## NUEVOS FÁRMACOS

Existen múltiples fármacos que han mostrado eficacia discreta en términos de respuesta global en casos de recaída-refractariedad de LCTP, por lo que se comentarán a continuación exclusivamente los más relevantes y aquellos aprobados por alguna de las agencias reguladoras (FDA y/o EMA).

### **Pralatrexato (antifolato)**

Aprobado por la FDA (uso compasivo en Europa) para LCTP en recaída-refractariedad, con tasa de respuesta global (TRG) en torno

al 30% y 11% de RC, con muy escasa actividad en el LTAI (8% de respuestas globales) [21].

### **Bendamustina (alquilante)**

Uso compasivo. Este agente alquilante ha mostrado TRG en torno al 50%, con 28% de RC, mayores en caso de LTAI, pero con una duración muy corta (mediana de 3,5 meses) [22].

### **Brentuximab vedotina (acMo anti-CD30)**

Fármaco aprobado por la FDA y la EMA para los LACG en recaída-refractario, dado que mostró TRG del 86%, con 66% de RC [23]. Es eficaz también como re-tratamiento en pacientes tratados en 1ª línea con CHP-Bv (59% de respuestas) (Horwitz et al, 2022) [15]. Asimismo, puede ser eficaz en otros subtipos de LCTP CD30+ (uso compasivo), en monoterapia [24] o combinado con bendamustina [25].

### **Romidepsina y Belinostat (inhibidores de histona deacetilasa)**

Ambos fármacos están aprobados por la FDA para su uso en LCTP en recaída-refractario (uso compasivo en Europa). La Romidepsina mostró TRG 25-30% y RC 15-20% [26]. El Belinostat demostró TRG 26%, con 26% RC (O'Connor OA et al, 2015) [27]. Ambos agentes parecen mostrar mayor actividad, sobre todo mayor duración de la respuesta, en el LTAI y, en general, en los LCTP con fenotipo TFH [28].

### **Azacitidina (hipometilante)**

Uso compasivo. Ha mostrado TRG del 75%, con 50% RC en un único estudio retrospectivo con 12 casos de LTAI [29]. Se ha testado igualmente su eficacia en combinación con romidepsina, con TRG 54% y 38% de RC en 13 pacientes con LCTP R/R, con resultados significativamente mejores en los pacientes con fenotipo TFH (TRG del 80% y RC del 60% en 15 pacientes tratados en 1ª línea o rescate) [30]. En



un reciente estudio fase 3 realizado en pacientes con linfomas TFH R/R, azacitidina oral mostró una eficacia modesta (SLP 5.6 meses), sin beneficio significativo respecto al grupo control [31].

### **Crizotinib y Alectinib (inhibidores de ALK)**

Ambos inhibidores de primera y segunda generación, respectivamente, están aprobados por la FDA para el tratamiento de LACG ALK+ en recaída-refractario, mientras que en Europa solo está aprobado crizotinib para pacientes pediátricos <18 años. Con ambos se han descrito TRG en torno al 80% y RC en torno al 60% en pequeños estudios fase 2 [32,33]. Igualmente, el alectinib puede atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que podría valorarse su uso en caso de afectación del sistema nervioso central [34].

### **Lenalidomida**

Uso compasivo. Actividad modesta (TRG 22%, RC 11%) en un ensayo clínico fase 2, que parece mayor en el LTAI (TRG 31%, RC 15%), aunque las respuestas son de corta duración (mediana de 3.6 meses) [35].

## **TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

En general, los pacientes con LCTP R/R tienen muy mal pronóstico, sobre todo los LCTP/NOS y LTAI, con medianas de SG inferiores a 6 meses [36], por lo que debe considerarse la realización de un TPH como consolidación en los pacientes candidatos. En el contexto del rescate, hay mayor evidencia con alo-TPH que con auto-TPH, aunque la mayoría de los estudios son retrospectivos. En general, el alo-TPH no mieloablativo es la opción más realista de curación para los pacientes con LCTP R/R, por lo que, en caso de refractariedad o recaída, es recomendable realizar el tipaje HLA del paciente y familiares, así como iniciar la búsqueda de donante si no dispone de hermano

HLA idéntico. De forma similar a lo que ocurre en el trasplante autólogo, la respuesta alcanzada de forma previa es el principal factor pronóstico, por lo que debería demostrarse enfermedad quimiosensible antes del alo-TPH, aunque puede ser una opción en pacientes quimo-refractarios en ausencia de progresión (enfermedad estable). El auto-TPH puede ser una opción también en el contexto del rescate en pacientes con enfermedad quimiosensible no trasplantados previamente, sobre todo en los LACG [37,38].

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE RESCATE

- Linfomas anaplásicos: BV (salvo refractariedad previa) vs inhibidor de ALK (en los ALK+) seguido de alo-TPH de consolidación (o auto-TPH si no se ha realizado previamente y se alcanza RC o muy buena RP con el rescate).
- Linfomas con fenotipo TFH: Régimen alternativo vs inhibidor de histona deacetilasa vs BV +/- benda (si CD30+), seguido de alo-TPH de consolidación.
- LCTP / NOS: Régimen alternativo vs pralatrexato vs BV +/- benda (si CD30+), seguido de alo-TPH de consolidación.

## SEGUIMIENTO

La evaluación de la respuesta se realizará según los criterios de Lugano (*Cheson et al, 2014*) [2], con repetición de las pruebas que fueron patológicas al diagnóstico. La mayoría de recaídas se producen durante los tres primeros años tras el diagnóstico, por lo que debe hacerse un seguimiento clínico estrecho durante este tiempo. Se recomienda revisión clínica como en el LBDCG, es decir, cada 3 meses los dos primeros años y posteriormente cada 6 meses.

En caso de sospechar recaída o progresión, se realizará prueba de imagen (PET/TC o TC).





## ESQUEMAS TERAPÉUTICOS RECOMENDADOS

### 1ª LÍNEA

**CHOP:** Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo 2 mg) iv día 1, Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> vo días 1-5; cada 21 días [39].

**CHOEP:** Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, Adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo 2 mg) iv día 1, Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> iv días 1-3, Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> vo días 1-5; cada 21 días [13].

**CHP-Bv:** cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, prednisona 100 mg vo días 1-5, brentuximab vedotin 1,8 mg/kg iv día 1; cada 21 días [39].

### TRATAMIENTO DE RESCATE

**ESHAP:** Etopósido 40 mg/m<sup>2</sup> iv días 1-4, Metilprednisolona 250 mg iv días 1-4, Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> iv en perfusión continua días 1-4 y ARA-C 2.000 mg/m<sup>2</sup> iv día 5, cada 21 días [40].

**DHAP:** Dexametasona 40 mg días 1-4 iv, Citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas iv día 2, Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 24 horas día 1, cada 21 días [41].

**ICE:** Ifosfamida 5.000 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, MESNA 5.000 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 (con la Ifosfamida), Carboplatino 5 x (25 + ClCr; max 800mg) iv día 1, Etopósido 100mg/m<sup>2</sup> iv días1-3, cada 21 días [42].

**GDP:** Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> iv días 1 y 8, Cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> iv día 1, Dexametasona 40 mg iv días 1-4, cada 21 días [41].

**GEMOX:** Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, Oxaliplatino 100 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, cada 14 días [43].

**Brentuximab vedotin:** 1,8mg/Kg administrados en perfusión intravenosa cada 21 días [24].

**Brentuximab-bendamustina:** Brentuximab 1,8 mg/kg iv día 1 + bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> iv días 1-2, cada 21 días [44].



**Crizotinib:** 250 mg cada 12 horas vo de forma continuada (dosis total diaria 500 mg) [32].

**Alectinib:** 600 mg cada 12 horas vo de forma continuada (dosis total diaria 1.200 mg) [34].

**Romidepsina:** 14 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 4 horas en días 1, 8 y 15, cada 28 días [26].

**Belinostat:** 1.000 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 30 minutos, días 1-5, cada 21 días [27].

**Pralatrexato:** 30 mg/m<sup>2</sup> de forma semanal, en perfusión intravenosa de 35 minutos durante 6 semanas, con una semana de descanso [21].

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, 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):3059-67.
- [2] El-Galaly TC, Pedersen MB, Hutchings M, Mylam KJ, Madsen J, Gang AO, et al. Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphomas: A review of 124 patients: PET/CT in Nodal Peripheral T-Cell Lymphomas. *Am J Hematol*. 2015 Nov;90(11):975-80.
- [3] Feeney J, Horwitz S, Gönen M, Schöder H. Characterization of T-Cell Lymphomas by FDG PET/CT. *Am J Roentgenol*. 2010 Aug;195(2):333-40.
- [4] Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014 Aug 28;124(9):1473-80.
- [5] Clemens MW, DeCoster RC, Fairchild B, Bessonov AA, Santanelli di Pompeo F. Finding Consensus After Two Decades of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Semin Plast Surg*. 2019 Nov;33(04):270-8.
- [6] Turton P, El-Sharkawi D, Lyburn I, Sharma B, Mahalingam P, Turner SD, et al. UK Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Expert Advisory Group (PRASEAG). *Eur J Surg Oncol*. 2021 Feb;47(2):199-210.



- [7] Gallamini A. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004 Apr 1;103(7):2474-9.
- [8] Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5496-504.
- [9] AbouYabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, Flowers CR, Lechowicz MJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma. *ISRN Hematol*. 2011 Jun 16;2011:1-14.
- [10] Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011 Mar 24;117(12):3402-8.
- [11] Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014 Sep 4;124(10):1570-7.
- [12] Pfreundschuh M. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004 Apr 8;104(3):634-41.
- [13] Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3418-25.
- [14] Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):288-98.
- [15] d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-Front Autologous Stem-Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 1;30(25):3093-9.
- [16] García-Sancho AM, Bellei M, López-Parra M, Gritti G, Cortés M, Novelli S, et al. Autologous stem-cell transplantation as consolidation of first-line chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphoma: a multicenter GEL-TAMO/FIL study. *Haematologica*. 2022 Mar 24;107(11):2675-84.



- [17] Zhang XM, Li YX, Wang WH, Jin J, Wang SL, Liu YP, et al. Survival Advantage With the Addition of Radiation Therapy to Chemotherapy in Early Stage Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified. *Int J Radiat Oncol*. 2013 Mar;85(4):1051-6.
- [18] Fox CP, Ahearne MJ, Pettengell R, Dearden C, El-Sharkawi D, Kassam S, et al. Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2022 Feb;196(3):507-22.
- [19] Marra A, Viale G, Pileri SA, Pravettoni G, Viale G, De Lorenzi F, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A comprehensive review. *Cancer Treat Rev*. 2020 Mar;84:101963.
- [20] Bachy E, Broccoli A, Dearden C, de Leval L, Gaulard P, Koch R, et al. Controversies in the Treatment of Peripheral T-cell Lymphoma. *HemaSphere*. 2020 Oct;4(5):e461.
- [21] O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, et al. Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1182-9.
- [22] Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, Cartron G, Choufi B, Gyan E, et al. Results From a Prospective, Open-Label, Phase II Trial of Bendamustine in Refractory or Relapsed T-Cell Lymphomas: The BENTLY Trial. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):104-10.
- [23] Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, 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 Jun 20;30(18):2190-6.
- [24] Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 2014 May 15;123(20):3095-100.
- [25] Aubrais R, Bouabdallah K, Chartier L, et al. Salvage therapy with brentuximab-vedotin and bendamustine for patients with R/R PTCL: a retrospective study from the LYSA group. *Blood Adv*. 2023 Oct 10;7(19):5733-5742.
- [26] Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood 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 Feb 20;30(6):631-6.
- [27] O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, Van Hoof A, Brown P, Doorduijn J, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lympho-



ma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 10;33(23):2492-9.

- [28] Ghione P, Faruque P, Mehta-Shah N, Seshan V, Ozkaya N, Bhaskar S, et al. T follicular helper phenotype predicts response to histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4640-7.
- [29] Lemonnier F, Dupuis J, Sujobert P, Tournilhac O, Cheminant M, Sarkozy C, et al. Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood*. 2018 Nov 22;132(21):2305-9.
- [30] Falchi L, Ma H, Klein S, Lue JK, Montanari F, Marchi E, et al. Combined oral 5-azacytidine and romidepsin are highly effective in patients with PTCL: a multicenter phase 2 study. *Blood*. 2021 Apr 22;137(16):2161-70.
- [31] Dupuis J, Bachy E, Morschhauser F, Cartron G, Fukuhara N, Daguindau N, Casasnovas RO, Snauwaert S, Gressin R, Fox CP, d'Amore FA, Staber PB, Tournilhac O, Bouabdallah K, Thieblemont C, André M, Rai S, Ennishi D, Gkasiannis A, Nishio M, Fornecker LM, Delfau-Larue MH, Sako N, Mule S, de Leval L, Gaulard P, Tsukasaki K, Lemonnier F. Oral azacitidine compared with standard therapy in patients with relapsed or refractory follicular helper T-cell lymphoma (ORACLE): an open-label randomised, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2024 Jun;11(6):e406-e414.
- [32] Bossi E, Aroldi A, Brioschi FA, Steidl C, Baretta S, Renso R, et al. Phase two study of crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma relapsed/refractory to chemotherapy. *Am J Hematol* [Internet]. 2020 Dec [citado 29 de enero de 2023];95(12). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25967>
- [33] Fukano R, Mori T, Sekimizu M, Choi I, Kada A, Saito AM, et al. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: An open-label phase II trial. *Cancer Sci*. 2020 Dec;111(12):4540-7.
- [34] Tomlinson SB, Sandwell S, Chuang ST, Johnson MD, Vates GE, Reagan PM. Central nervous system relapse of systemic ALK-rearranged anaplastic large cell lymphoma treated with alectinib. *Leuk Res*. 2019 Aug;83:106164.
- [35] Cencini E, Fabbri A, Mecacci B, Bocchia M. Role of lenalidomide in the treatment of peripheral T-cell non-Hodgkin lymphomas. *World J Clin Oncol*. 2021 Oct 24;12(10):882-96.
- [36] Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma After First Relapse or Progres-

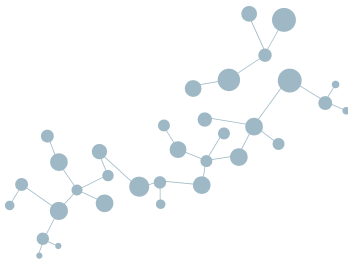


sion: Spectrum of Disease and Rare Long-Term Survivors. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):1970-6.

- [37] Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Jul;26(7):1247-56.
- [38] Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Aug;57(8):1217-39.
- [39] Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10168):229-40.
- [40] Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 1994 Jun;12(6):1169-76.
- [41] Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3490-6.
- [42] Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, Hunte S, Coady-Lyons N, et al. Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide: A Highly Effective Cytoreduction and Peripheral-Blood Progenitor-Cell Mobilization Regimen for Transplant-Eligible Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999 Dec;17(12):3776-85.
- [43] Dhanapal V, Gunasekara M, Lianwea C, Marcus R, De Lord C, Bowcock S, et al. Outcome for patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma treated with gemcitabine and oxaliplatin with or without rituximab; a retrospective, multicentre study. *Leuk Lymphoma*. 2017 Sep 2;58(9):2051-6.
- [44] LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Jul 5;132(1):40-8.



**21**



# **TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS A INMUNODEFICIENCIA**



## TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS POST-TRASPLANTE (PTLD)

Son definidos por la WHO en 2016 como proliferaciones linfoides o plasmocíticas en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) o de progenitores hematopoyéticos alogénicos (aloTPH).

Se trata de trastornos raros que pueden variar desde proliferaciones **policlona**les como la hiperplasia plasmocítica o la mononucleosis infecciosa hasta proliferaciones **clona**les de células B, T o NK. La mayoría (>90%) de los PTLD que ocurren en los trasplantes de órgano sólido se desarrollan en las células del huésped y en los aloTPH en las células del donante. Constituyen una de las complicaciones más graves que pueden sufrir los pacientes sometidos a un trasplante [1,2].

La mayoría (70-90% de los casos) se relacionan con la infección por el Virus de **Epstein Barr (VEB)**, que es capaz de alterar la proliferación de las células B que han sido infectadas debido a la disfunción o supresión del sistema inmune del huésped tras el trasplante, impidiendo una adecuada regulación de las células T [3].

La WHO reconoce diferentes entidades dentro de estos trastornos:

- PTLD no destructivos o lesiones tempranas: caracterizados histológicamente por mantener intacta la histología. Son más frecuentes en niños y jóvenes. Suelen cursar con adenopatías y amigdalitis. Dentro de estos se distinguen:
  - PTLD. HIPERPLASIA PLASMOCÍTICA
  - PTLD. MONONUCLEOSIS INFECCIOSA
  - PTLD. HIPERPLASIA FOLICULAR FLORIDA
- PTLD POLIMORFO: caracterizados por un espectro completo de maduración linfocítica, pero sin cumplir criterios de linfoma. Suele responder bien al descenso de la inmunosupresión.





- PTLD MONOMORFO (B, T, NK): cumple criterios de linfoma. La mayoría con VEB+.
- PTLD. LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO [1].

La incidencia de estos trastornos varía entre el 1 y el 5%. El riesgo es mayor en trasplantes de órgano sólido que en trasplantes de progenitores hematopoyéticos, pero esta incidencia puede incrementarse hasta el 17% en función de la fuente de progenitores y el grado de depleción T in-vivo o ex-vivo [4,5].

Los factores de riesgo comunes tanto para el TOS como para el aloTPH son la intensidad y duración del tratamiento inmunosupresor, la depleción de linfocitos T y la discrepancia en la serología de VEB entre donante y receptor [6]. En el TOS es más frecuente en el trasplante multiórgano y en los intestinales, especialmente en los pacientes pediátricos [7]. Entre los factores de riesgo pre-aloTPH destaca el trasplante de sangre de cordón y de donante no emparentado y la edad del receptor > 50 años, también diferencias de HLA, la esplenectomía y que sea un segundo trasplante. Como factores de riesgo post-aloTPH se encuentran la enfermedad injerto contra huésped aguda (sobre todo la refractaria a esteroides) o crónica que requiera tratamiento inmunosupresor intenso, la detección de carga viral de VEB alta o creciente y el tratamiento con células mesenquimales [8].

La mitad de los casos aparecen en el primer año del trasplante. En estos casos, la presencia de VEB es más común y en muchos casos son policlonales, muchos de ellos con un síndrome mononucleótico con fiebre y adenopatías, mientras que otros pueden derivar a un fallo del órgano trasplantado. Los casos de aparición tardía se presentan de forma parecida a un linfoma, aunque con mayor tendencia a la afectación extranodal [9].

A diferencia de trasplante de órgano sólido, en el caso de los trasplante hematopoyético, la práctica mayoría están relacionados con el VEB.

El comportamiento de estos trastornos suele ser más agresivo y los tratamientos obtienen peores resultados que en pacientes inmunocompetentes. Por ello continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, y entre un tercio y la mitad de los pacientes fallece en un corto periodo de tiempo desde el diagnóstico [10].

## **OTROS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS CON INMUNODEFICIENCIA IATROGENICA**

Son aquellos que afectan a pacientes en tratamiento con Metotrexate u otras terapias inmunosupresoras. Aunque los estudios son muy limitados, se recomienda que sean clasificados de forma análoga con los PTLP por lo que no vamos a distinguir entre ambos en este capítulo [1].

### **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de estos procesos debe realizarse mediante biopsia de adenopatía o tejido afecto. Se debe realizar una detección del VEB en los linfocitos.

### **ESTADIAJE**

El estadiaje debe realizarse mediante PET-TAC ya que suelen tener aidez por la 18FDG.



## TRATAMIENTO

### REDUCCIÓN DE LA INMUNOSUPRESIÓN (RIS)

La primera actitud terapéutica ante un caso de PTLD, sobre todo en el contexto de trasplante de órgano sólido, suele ser la reducción de la inmunosupresión. Sin embargo, esto puede derivar en una pérdida del injerto, por lo que la reducción no debe poner en peligro a éste. La tasa de respuestas varía entre el 20 y el 50%. La enfermedad Bulky, estadios avanzados y pacientes mayores son predictores de falta de respuesta a la reducción de inmunosupresión como terapia única.

Se recomienda reducción de la inmunosupresión a lo largo de 2-4 semanas y reevaluar [11,12,13].

En el caso de TOS las recomendaciones son (siempre de acuerdo con el equipo trasplantador):

- Enfermedad limitada: RIS 25%
- Enfermedad extensa y/o paciente crítico: para toda la inmunosupresión salvo prednisona 7,5 - 10 mg/d.
- Enfermedad extensa y paciente no crítico: prednisona 7,5 - 10 mg/d, bajar un 50% el inhibidor de calcineurina y parar azatioprina y mofetil micofenolato.

En el caso de aToTPH: reducir un 20% los inmunosupresores excepto los corticoides.

La resección quirúrgica o la Radioterapia pueden ser opciones terapéuticas viables en aquellas presentaciones localizadas [14].



## MONOTERAPIA CON RITUXIMAB

Habitualmente asociado con la reducción de la inmunosupresión. En el esquema de GELTAMO se administran 4 infusiones semanales de Rituximab a la dosis habitual de  $375 \text{ mg/m}^2$ . Tras estas 4 dosis, si se alcanza remisión parcial, se administran otras 4 dosis semanales. Con el Rituximab (4 u 8 ciclos) se obtiene un 60% de RC [15,16].

## QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

Esquema GELTAMO: En los pacientes que no alcanzan RC tras 4-8 dosis de Rituximab o progresan reciben R-CHOP (x3-4 ciclos). Con 13 años de seguimiento la supervivencia global específica para el PTLT a 10 años fue del 64% en toda la serie y del 88% en los pacientes en RC [15,16].

En el ensayo europeo PTLT-1 se administran 4 dosis semanales de Rituximab. A los que alcanzan RC se le administran otras 4 dosis de Rituximab cada 21 días, El resto de pacientes reciben 4 ciclos de R-CHOP. La tasa de respuestas se sitúa en el 70% [17].

En el caso de PTDL VEB negativos o PTLT monomorfos de origen T, o el PTLT Linfoma de Hodgkin, el tratamiento debe ser como el de un linfoma maligno, con protocolos de quimioterapia apropiados según el subtipo histológico [8].

## LINFOCITOS T CITOTÓXICOS ANTI-VEB (TABELECLEUCEL)

Aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos desde los 2 años con enfermedad proliferativa postrasplante asociada a VEB en recaída o refractaria que han recibido al menos un tratamiento previo. En el caso de los trasplantes de órgano sólido, el tratamiento previo incluye quimioterapia, a menos que no sea adecuada.



## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1229-1253.
- [2] Chen DB, Liu XY, Kong FZ, Jiang Q, et al. Risk factors evaluation of post-transplant lymphoproliferative disorders after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation with comparison between paediatric and adult. *J Clin Pathol*. 2021 Nov;74(11):697-703.
- [3] Yang J, Tao Q, Flinn IW, Murray PG, et al. Characterization of Epstein-Barr virus-infected B cells in patients with posttransplantation lymphoproliferative disease: disappearance after rituximab therapy does not predict clinical response. *Blood*. 2000 Dec 15;96(13):4055-63.
- [4] Domingo-Domenech E, de Sanjose S, González-Barca E, Romagosa V, et al. Post-transplant lymphomas: a 20-year epidemiologic, clinical and pathologic study in a single center. *Haematologica*. 2001; 86:715-21.
- [5] Opelz G. Are post-transplant lymphomas inevitable?. *Nephrol Dialysis Transplant*. 1996; 11:1952-5.
- [6] DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG, Catlett JP. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol*. 2018 Aug;182(3):330-343.
- [7] Crombie JL, LaCasce AS. Epstein Barr Virus Associated B-Cell Lymphomas and Iatrogenic Lymphoproliferative Disorders. *Front Oncol*. 2019 Mar 7;9:109.
- [8] Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, et al; Sixth European Conference on Infections in Leukemia, a joint venture of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT-IDWP), the Infectious Diseases Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN). Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016 Jul;101(7):803-11.
- [9] Guía de GELTAMO 2022 Tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD). Versión 1.1 del 20 de mayo de 2022.



- [10] Domingo-Domènech E, de Sanjosé S, González-Barca E, Romagosa V, et al. Post-transplant lymphomas: a 20-year epidemiologic, clinical and pathologic study in a single center. *Haematologica*. 2001 Jul;86(7):715-21.
- [11] Shah N, Eyre TA, Tucker D, Kassam S, Parmar J, Featherstone C, Andrews P, Asgari E, Chaganti S, Menne TF, Fox CP, Pettit S, Suddle A, Bowles KM; Haemato-Oncology Task Force of the British Society for Haematology and the British Transplantation Society. Front-line management of post-transplantation lymphoproliferative disorder in adult solid organ recipient patients - A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2021 May;193(4):727-740.
- [12] Allen UD, Preiksaitis JK; AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13652.
- [13] Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2015 Nov 12;126(20):2274-83.
- [14] Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, Krok KL, Goldberg LR, Porter DL, Stadtmauer EA, Tsai DE. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2011 Feb;11(2):336-47.
- [15] González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica*. 2007;92(11):1489-94.
- [16] González-Barca E, Capote FJ, Gómez-Codina J, et al. Long-term follow-up of a prospective phase 2 clinical trial of extended treatment with rituximab in patients with B cell post-transplant lymphoproliferative disease and validation in real world patients. *Ann Hematol*. 2021;100(4):1023-1029.
- [17] Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):536-543.











Sociedad Castellano-Leonesa de  
Hematología y Hemoterapia

Con la colaboración de:

