

Linfoma de células del manto

Autores

Dra. Alfonso, Graciela

Dra. Flores, Gabriela

Dr. Palmer, Luis

Dr. Stemmelin, Germán

Dra. Vijnovich, Anahí

1. GENERALIDADES

DEFINICIÓN

Se origina en los linfocitos B de la zona interna del manto. Frecuentemente son linfocitos naive pre-germinales. La patogénesis involucra una disrupción simultánea de los mecanismos implicados en la regulación del ciclo celular (sobreexpresión de ciclina D1), disminución de p14, p16) y de las vías que intervienen en la respuesta al daño del DNA, la apoptosis (mutación del gen ATM, p53) y la sobrevida (sobreexpresión de Bcl2, AKT, mTOR, entre otros).

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia: 0.51 a 0.55/100.000 habitantes por año. Representa 2 a 10% de todos los linfomas no Hodgkin.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La edad media al diagnóstico es de 60-68 años, con predominio masculino (2.5:1). El 70% se presenta en estadios IV con adenopatías generalizadas. El compromiso extranodal es muy frecuente. Siendo los sitios más involucrados: médula ósea, bazo,

hígado, tracto gastrointestinal y anillo de Waldeyer. La afectación gastrointestinal suele manifestarse como una poliposis múltiple cuya incidencia es más elevada si existe localización en anillo de Waldeyer. El compromiso de sangre periférica es frecuente, y por citometría de flujo se detecta en la mayoría de los pacientes. El pronóstico es malo, siendo generalmente una enfermedad incurable con los tratamientos habituales. Sin embargo, hoy se reconoce, una mayor heterogeneidad tanto biológica como clínica, con casos de evolución muy agresiva y corta sobrevida y otros de comportamiento indolente y curso crónico.

2. DIAGNÓSTICO

HISTOLOPATOLOGÍA

Es una neoplasia de células B que se origina en el área del manto del folículo linfoide, cuyo patrón de crecimiento puede adoptar tres tipos: área del manto, nodular o difuso. Las células son pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos con leve a marcada irregularidad, cromatina dispersa y nucleolo poco conspicuo. Entre estas se aprecian histiocitos epitelioides dispersos dando "imagen en cielo estrellado". Un 20% de los casos puede mostrar una citología que remeda linfoblastos, con células de tamaño mediano: "variante blastoide". Con menor frecuencia se pueden ver variantes pleomórficas o de células pequeñas que remedan linfoma linfocítico o linfoma de la zona marginal.

La médula ósea muestra una infiltración que puede ser paratrabecular o central, intersticial o difusa.

El bazo puede estar infiltrado y aun ser el primer sitio de compromiso de la enfermedad. Este hecho debe ser recordado para diferenciarlo del Linfoma Esplénico de la Zona Marginal. Se han descrito linfomas de células del manto con comportamiento indolente. (Ver punto 9)

Diagnóstico diferencial: debe realizarse según el patrón de crecimiento con procesos reactivos (hiperplasia del área del manto), linfoma folicular, linfoma de la zona marginal nodal, Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular y linfomas difusos de células pequeñas. En las variantes blastoides con leucemia/ linfoma linfoblástico y en variantes pleomórficas con linfomas difusos de células grandes.

Características inmunofenotípicas

Con **técnicas inmunohistoquímicas**, expresan CD20 +, CD5 +, CD43 + y marcación nuclear con CCD-1 (Ciclina D1), siendo negativos CD23, CD10,

bcl-6 y MUM-1. El índice de proliferación mayor de 40% demostrado con MIB-1 (Ki67) se asocia a peor pronóstico. Existen raros casos negativos para la expresión de CCD-1 y t (11; 14) que expresan CCD-2 o CCD-3 y casos con inmunofenotipo aberrante como ausencia de CD5.

En **citometría de flujo** se observa restricción de cadena liviana de Ig de superficie, generalmente Lambda. IgsM/IgD+, CD20+, CD19+, CD5+, CD23-, CD10-, CD11c-, CD79a+. CD23 puede ser + débil hasta en un 20% de los casos, y debe hacerse diagnóstico diferencial con LLC; en ésta última el CD20 y las Igs son más débiles.

3. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

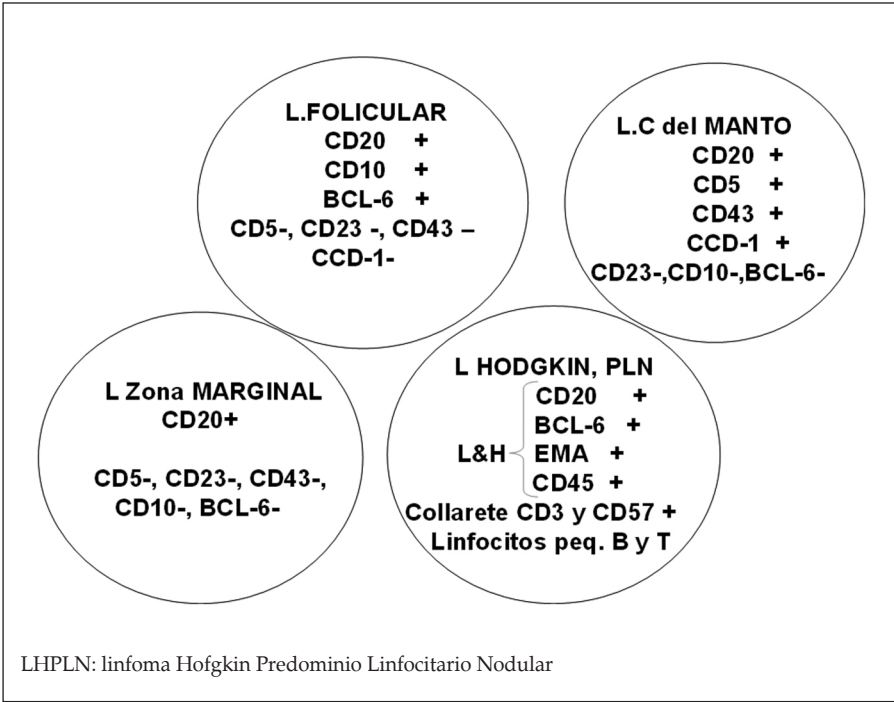


Figura 1. Diagnósticos diferenciales del patrón nodular

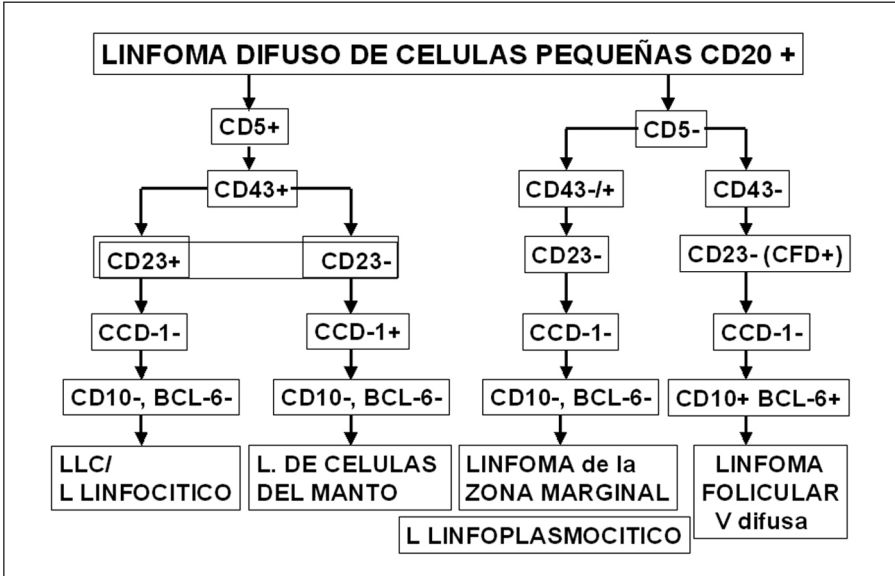


Figura 2. Diagnóstico diferenciales del patrón difuso

Se emplea un panel de anticuerpos para células pequeñas B que comprende básicamente CD20, CD5, CD23, CD43, CD10, bcl-6, y CCD-1. Además se utilizan otros marcadores como el bcl-2 que tiene expresión variable y no define un tipo de linfoma y el MIB-1 (Ki 67) que corresponde al índice de proliferación.

GENÉTICA

En la mayoría de los casos se observa la translocación t (11;14) (q13;q32), esta resulta en sobre-expresión de un gen conocido como PRAD-1, que codifica para una proteína llamada Ciclina D1. Esta es una proteína del ciclo celular que no se expresa normalmente en células linfoides.

Se ha descrito una muy rara variante con Ciclina D1 negativa, que expresa niveles aumentados de Ciclina D2 o D3. El SOX11 es un factor de transcripción expresado en mas del 90% de los LCM, -no en la variante Indolente- y es rara su expresión en otros linfomas por lo que sería de utilidad en el diagnóstico diferencial de esta entidad. Las alteraciones cromosómicas secundarias son muy frecuentes y pueden afectar a los cromosomas 3q, 8p, 1p, 6p, 9p, 11q, 12, 13q, y 17p entre otros.

TABLA 1. Sensibilidad de diferentes métodos para detectar la alteración genética característica

Método	Sensibilidad
Citogenético convencional	50-75%
Ciclina D1 por inmunohistoquímica en parafina	90%
FISH para t(11;14)	80-100%
PCR para t(11;14)	30-40%

4. ESTADIFICACIÓN

INTERROGATORIO Y EXAMEN FÍSICO

Examen físico y clínico completo incluyendo examen de la región de Waldeyer
Laboratorio completo y serología para hepatitis B, hepatitis C y HIV

ESTUDIOS

PAMO y BMO con inmunohistoquímica y/o citometría de flujo. Detección de
Ciclina D1 en parafina, por FISH o Citogenética

TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis .

Ecocardiograma o cámara gama

VEDA y VCC con biopsia: esencial para confirmar estadios I y II, cuando existe
compromiso del anillo de Waldeyer o síntomas gastrointestinales (2a). No hay
consenso acerca de la realización en todos los casos (2b)

Profilaxis intratecal punción Lumbar: en la variante blástica (2a)

PET-TC: no hay consenso sobre su uso

5. PRONÓSTICO

El índice Pronóstico Internacional (IPI) y el índice Pronóstico Internacional
para Linfoma Folicular (FLIPI) han sido utilizados en LCM, pero no permiten
una buena separación de las curvas de supervivencia. Hoster y col., han descrito
un nuevo score pronóstico, llamado Índice Pronóstico Internacional para LCM
(MIPI)

Las variables incluidas son edad, performance status, LDH, y recuento de leucocitos. El índice proliferativo medido por el índice mitótico y el Ki67, es uno de los factores con mayor impacto pronóstico en LCM, encontrándose frecuentemente elevado en las variantes blásticas y pleomórficas. El MIPIb incorpora el Ki67, como variable biológica asociada, pero formando parte de una fórmula compleja. Los autores ha propuesto una versión simplificada del MIPI

TABLA 2. MIPI . Fórmula del Score original

$$\begin{aligned}
 & [0.0335 \times \text{edad (años)}] \times \text{edad (años)} \\
 & + 0.6978 \text{ (si PS } > 1) \\
 & + 1.367 \times \log_{10} (\text{LDH/LSN LDH}) \\
 & + 0.9393 \times \log_{10} (\text{leucocitos por } 10^6 \text{ L})
 \end{aligned}$$

TABLA 3. MIPI. Score simplificado

Puntos	Edad (años)	ECOG	LDH/LSN	Leucocitos/mm ³
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	-	0.67-0.99	6.700-9.900
2	60-69	2-4	1-1.49	10.000-14.999
3	≥70 R	-	>1.5	≥15.000

TABLA 4. MIPI. Grupos pronóstico

Grupo de Riesgo	Puntos	% de pacientes	Mediana de SG
Bajo	0-3	44	No alcanzada (60% vivos a 5 años)
Intermedio	4-5	35	51 meses
Alto	>5	21	29 meses

También han sido reconocido como factores pronóstico adversos la morfología blástica, los cariotipos complejos, y la mutación de P53 entre otros.

6. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA (VER ANEXO ESQUEMAS DE TRATAMIENTO)

a. En pacientes jóvenes

- Al momento actual no existe un tratamiento estándar del LCM.
- La calidad de la remisión es un factor pronóstico importante en términos de sobrevida global. Por esta razón, el objetivo del tratamiento de primera línea debe ser alcanzar la remisión completa a nivel clínico y si es posible a nivel molecular.

R-CHOP

- **El R-CHOP convencional no es recomendado como único tratamiento (2A).**
- El R-CHOP-21 x 6-8 ciclos logra un 50% de RC y una mediana de SLP de 16 meses cuando es utilizado como único tratamiento. No tiene potencial de curación. De acuerdo a los resultados no satisfactorios alcanzados con R-CHOP se han desarrollado esquemas de inducción a dosis intensificadas.

Inducción a dosis intensificadas más TAMO

- HyperCVAD-MTX/AraC más Rituximab
- Mejor porcentaje de RC que R-CHOP (87% vs 50%). Con un seguimiento de 10 años la mediana de sobrevida global no es alcanzada.
- La toxicidad hematológica es el efecto adverso más significativo con alta incidencia de neutropenia y trombocitopenias grado III/IV. El 30% no pueden completar el tratamiento por toxicidad hematológica. Por esta razón, al ser comparado contra otros esquemas la proporción de fracasos para recolectar un número adecuado de precursores hematopoyéticos, como paso previo a un eventual trasplante autólogo de médula ósea, es sustancialmente mayor.
- **El R-HyperCVAD MTX/AraC puede ser utilizado como tratamiento de primera línea en pacientes jóvenes. Se recomienda reducir el número de ciclos a dos fases A y dos B si se planea consolidar con un trasplante autólogo de médula ósea (2A).**

Esquema nórdico (mcl-2)

- Brevemente el esquema nórdico MCL-2 consiste en 3 ciclos de maxi-CHOP más Rituximab alternados con 3 ciclos de altas dosis de Ara-C, seguidos por TAMO con BEAM o BEAC e incluyendo purga in vivo con Rituximab.
- A 6 años la sobrevida global y la SLP son de 70% y 66%, respectivamente.
- No hay evidencia de la superioridad de algún esquema condicionante sobre el resto.

- El esquema Nórdico MCL-2 es una buena opción terapéutica para pacientes menores de 65 años con buen estado general (2A).

Esquema 3 R-CHOP más 3 R-DHAP (alternados) + TAMO

- SLP del 68% a 2 años.
- La inclusión de Ara-C en latas dosis mejora el porcentaje de RC.
- La necesidad de administrar los ciclos de R-CHOP están en discusión y bajo evaluación en el protocolo LyMa
- El esquema R-CHOP más 3 R-DHAP + TAMO es una alternativa terapéutica válida para pacientes jóvenes con LCM (2A)

Los esquemas de inducción deberían incluir altas dosis de Ara-C (2A)

Mantenimiento

- El mantenimiento con Rituximab u otra droga (talidomida) en pacientes jóvenes post-trasplante autólogo de médula ósea debe aún ser considerado en fase experimental (2A).

Tratamiento anticipado (Pre-emptive Treatment)

- El tratamiento con Rituximab luego de un trasplante autólogo de médula ósea según los resultados del monitoreo a nivel molecular de MRD debe ser considerado en fase experimental (2A)

Trasplante alogeneico de médula ósea

- Hay evidencia de un efecto injerto vs linfoma de manto. Esta afirmación se basa en menor incidencia de recaída cuando se lo compara contra el trasplante autólogo y casos reportados de respuesta de la recaída post-trasplante a la infusión de linfocitos del donante.
- De acuerdo a los datos disponibles el trasplante alogeneico en primera línea para pacientes jóvenes con LCM de alto riesgo y donante relacionado histoiéntico debe ser aún considerado en fase experimental (2A)

7. LINFOMA DEL MANTO EN ANCIANOS

La edad de aparición de LCM se incrementa progresivamente, correspondiendo actualmente a una media de 68 años, con el consecuente riesgo de comorbilidades y mielosupresión por el tratamiento

- Rituximab, como único agente no recomendado (tasas de respuesta de 27%). Sí en combinación (2 A)
- R CHOP ha demostrado ser efectivo en trabajos realizados por varios grupos, al compararlo con CHOP, tanto en respuestas totales, completas , y tiempo de falla al tratamiento con respuestas mayores al 90%, aunque corta mediana de SVLP. También se han comprobado ventajas al compararlo con R-FC (1)
- Podría considerarse mantenimiento en pacientes que responden a R CHOP
- Estudios preliminares con R Bendamustine han evidenciado mejor PFS sin diferencias en la sobrevida, comparado con R CHOP en primera línea en un grupo de pacientes con una media de 70 años (1)
- R Hyper C VAD, no es en general tolerado en añosos. En un estudio piloto se evaluó dicho esquema omitiendo Ara C y MTX , acotando Dexametasona, y agregando mantenimiento con Rituximab. La tasa de respuesta total fue de 77%, con RC de 64%
- TAMO: no es claro su beneficio ya que la mayoría de los grupos enrolan pacientes por debajo de los 65 años
- Actualmente el registro Europeo de TMO compara pacientes mayores y menores a 65 años transplantados con MCL en los que no encuentran diferencias en OS, PFS, o recaídas, por lo que no debería descartarse como opción en casos particulares. Pacientes con mal performance status deberían considerarse Clorambucilo Rituximab, o alguno de los esquemas utilizados en segunda línea.
- En pacientes recaídos: se podría optar por tratamientos. Intermitentes : con análogos de purinas, agentes alquilantes, o antraciclinas, Continuos: bajas dosis vía oral de Prednisona, Etopósido, Procarbazona, Ciclofosfamida (PEPC). Otros agentes como Bortezomib, Tensirolimus o Talidomida (con o sin Rituximab) han demostrado ser de utilidad.

8. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES RECAIDOS

RECAIDA POST PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO

No existe un tratamiento de elección.

- Bortezomib, ha mostrando tasas de respuesta globales del 33% con RC del 8% empleado como única droga. Se lo ha combinado con agentes citotóxicos como Bendamustina, Gemcitabina y Dexametasona con resultados promisorios. En una pequeña serie de pacientes previamente tratados, la combinación de Bortezomib, Rituximab y Dexametasona obtuvo una respuesta global del 81.3% con un RC del 43.8% y una PFS de 12.1 meses.

- Lenalidomida ha evidenciado tasas de respuesta como monoterapia del 53% con una PFS cercana los 6 meses, la que se incrementa a 14 meses cuando se la combina con Rituximab en pacientes recaídos o refractarios. También puede asociarse a Dexametasona. .
- Bendamustina más Rituximab, ha demostrado, al compararse a R CHOP en un número importante de pacientes con linfomas indolentes y Linfoma del Manto, mayores tasas de respuesta completa y sobrevida libre de progresión, que no se reflejan aún en modificaciones en sobrevida total. Si bien los resultados son muy promisorios, serían preliminares aún para indicarlo en primera línea.(2 A)
- Combinaciones con Fludarabina (R-FC, R FCM, FMR) o Gemcitabine, Dexametasona, obtienen altas tasas de respuesta , pero con corta duración de la remisión
- Deben considerarse los tratamientos de segunda línea de LDCGB
- Trasplante autólogo: resultados desfavorables
- Trasplante alogénico: las series son pequeñas. Sin embargo un estudio reciente, sugiere que el alotrasplante con condicionamiento de intensidad reducida, puede ser efectivo en este linfoma, siempre que exista quimiosensibilidad, en pacientes jóvenes con un número medio de 2 terapias previas
- Pacientes no elegibles para trasplante, recaídos a un primer tratamiento de alta agresividad, el objetivo es mejorar la sintomatología empleando esquemas poco tóxicos, debiéndose considerar el uso de Rituximab.
- Nuevos agentes terapéuticos:
 - Inhibidores del mTOR: algunos estudios pre-clínicos han sugerido que alteraciones en la vía del AKT-MTOR tendrían un importante papel en la proliferación celular del LCM. Sin embargo, la utilización de agentes como el Temsirolimus han mostrado limitada eficacia con tasas de respuesta cercana al 20% y PFS de 5 meses.
 - En etapa de investigación: Vorinostat inhibidor no específico de histonas deacetilasas con actividad limitada en pacientes recaídos o refractarios. Se han desarrollado esquemas combinándolo con Bortezomib con datos preliminares que muestran una respuesta global del 47%.
- Recaídos a tratamientos citotóxicos o refractarios: debe considerarse el estado clínico, la edad, las comorbilidades, la extensión de la enfermedad y la conducta terapéutica estará orientada a disminuir la toxicidad.

9. MANTO “INDOLENTE”

Una variante de MCL de pequeñas células, similar a LLC ha sido incorporada a la clasificación de la WHO.

Histológicamente poseen patrón difuso o patrón “zona del manto”
La Cy D1 es igualmente positiva, con menor expresión de Ki 67 . Poseen mutación de IGVH y no expresan el SOX11
Clínicamente se comportan en forma “indolente” con presencia de esplenomegalia y compromiso de MO.
Puede adoptarse la modalidad de “watch and wait” o intentar tratamientos de baja agresividad como R Clorambucilo. (2A)

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Werdlow SH, Campo E, Seto M, et al. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008. pp 229-232.
2. Navarro A, Royo C, Hernández L, Jares P, and Elías Campo. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma: New Perspectives and Challenges With Clinical Implications. *Semin Hematol* 2011; 48:155-165.
3. Shah B., Martin P., and Sotomayor E. Mantle Cell Lymphoma: A Clinically Heterogeneous Disease in Need of Tailored Approaches. *Cancer Control* 2012; 19: 227-235
4. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-565.
5. Determann O, Hoster E, Ott G, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008; 111: 2385-2387.
6. Julie M. Vose AJH Educational Material. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis,risk-stratification, and clinical management. *American Journal of Hematology* 2012; 605-609.
7. Campo E, Jares P, Jaffe E. Mantle Cell Lymphoma. *Hematopathology*. Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, Arber C 2011, p 333-348 Elsevier Saunders, Philadelphia.
8. Klapper W. Histopathology of mantle cell lymphoma. *Semin Hematol* 2011;48:148-154
9. Tam CS, Basett R, Ledesma C y col. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 113: 4144-52
10. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A y col. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112: 2687-93.
11. Le Gouill S, Kroger N, Dhedin N, Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol*, 2012 Mar 22.
12. Martin P, Smith M Till B Management of Mantle cell Lymphoma in elderly Best Practice & Research Clinical Haematology 25 (2012) 221-231.

13. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol* 2012;30:(suppl; abstr 3)
14. Jantunen E, Canals C, Attal M, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma beyond 65 years of age: a study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol*; Apr 2011 1-5
15. Kimura y, Sato K, Imamura Y Small cell variant of MCL is an indolent lymphoma characterized for BM involvement, splenomegaly and low Ki 67 *Cancer Sci* 2011 Sep 102 (9) 1734-41
16. Furtado M, Rule F indolent Mant cell lymphoma *Haematologica* 2011 96 (8) 1086-1088
17. Sachanas S, Gerassimos D, Pangalis T Combination of Rituximab- Clorambucil as firs line treatment in patients with mantle cell lymphoma :highly effective regimen *Leuk-Lymph* 2011 mar 52 (3) 387-93

ANEXO ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

R-CVP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	D 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	D 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	D 1
Prednisona	40 mg/m ²	VO	D 1-5

R CHOP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	D 0
Vincristina	1,4 mg/m ²	IV	D 0
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	D 0
Prednisona	100 mg	VO	D 1-5
Cada 21 días			

R-FND

Rituximab	375 mg/m ²	IV	D 0
Fludarabina	25 mg/m ² /día	IV	D 1-3
Mitoxantrona	10 mg/m ² /día	IV	D 1
Dexametasona	20 mg/día	VO	D 1-5

ESHAP

Etopósido	50 mg/m ²	IV	D 1-4
Solumedrol	500 mg	IV	D 1-4
Cisplatino	25mg/m ²	IV	D 1-4
Ara C	2000 mg/m ²	IV	D 5

MINE

Ifosfamida	1330 mg/m ²	IV	continuo día 1 al 3
Mesna	1330 mg/m ²	IV	continuo día 1 al 3
Mitoxantrona	12 mg/m ²	IV	D 1
Etopósido	100 mg/m ²	IV	D1-3

DA EPOCH R

Rituximab	375 Mg/kg/día	IV	D 1
Etoposido	50 mg/m ²	IV	D 1-2-3-4 (IC)
Vincristina	0,4 mg/m ²	IV	D 1-2-3-4 (IC)
Doxorubicina	10 mg/m ²	IV	D 1-2-3-4 (IC)
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	D 5
Prednisona	60 mg/m ²	oral,	cada 12 Hs días 1 al 5
Filgastrim	5 ug/kg/día		comenzar día 6 hasta recuperación neutrófilos

La dosis de Etopósido, Adriblastina y Ciclofosfamida se incrementan en 20% el siguiente ciclo si no existió neutropenia <500 PMN /mm³, y se reducen en 20% si existió neutropenia <500 y/o plaquetopenia <20000

ESQUEMA HyperCVAD

Ocho ciclos alternando HyperCVAD con altas dosis de de MTX y Ara-C.

Ciclos 1, 3, 5 y 7:

Ciclofosfamida (CTX)	300 mg/m ²	IV	En 2 hs cada 12 hs por 6 dosis en los días 1-3.
Mesna	600 mg/m ² /día	IV infusión continua	Días 1-3, comenzando 1 hora antes de la CTX y terminando 12 hs después de finalizada la CTX.
Vincristina	2 mg	IV	D 4 y 11
Adriablastina (doxorubicina)	50 mg/m ²	IV	D 4
Dexametasona	40 mg/día	IV/VO	D 1-4 y 11-14

Ciclos 2, 4, 6 y 8:

MTX	1000 mg/m ²	IV	200 mg/m ² en 2 hs, luego 800 mg /m ² en 22 hs
Leucovorina	50 mg	IV	Comenzando 12 hs después de completado el MTX y continuando con 15 mg cada 6 hs por 8 dosis para alcanzar niveles de MTX sérico de menos de 0.1µM. Si no se alcanza un nivel menor de 0.1µM al finalizar, leucovorina 50 mg e.v cada 6 hs.
Ara-C	3gr/m ² (1 gr/m ² en > 60 años)		En 2 hs cada 12 hs por 4 dosis, días 2 y 3.

El momento del inicio de siguiente ciclo es cuando el recuento de neutrófilos es mayor a $1 \times 10^9/L$ (luego de haber discontinuado el G-CSF al menos por 24 hs) y el recuento de plaquetas mayor a $60 \times 10^9/L$.

ESQUEMA NORDICO MCL2

Inducción:

- 3 ciclos de Maxi-CHOP alternados con 3 ciclos de altas dosis de Ara-C.

Maxi-CHOP

Ciclofosfamida	1200 mg/m ²	IV	D 1
Doxorrubicina	75 mg/m ²	IV	D 1
Vincristina	2mg/m ²	IV	D 1
Prednisona	100 mg	IV	D 1-5

Altas dosis de Ara-C

Infusión endovenosa en 3 hs

≤ 60 años	3 gr/m ²	IV	
> 60 años	2 gr/m ²	IV	
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Con los ciclos 4, 5 y 6

Purga in vivo y cosecha de precursores hematopoyéticos de sangre periférica:

Luego del sexto ciclo de inducción (tercero de Ara-C) se administra una dosis extra de Rituximab 375 mg/m² como purga in vivo.

Se colecta precursores hematopoyéticos de sangre periférica.

Trasplante Autólogo de Médula Osea:

RÉGIMEN CONDICIONANTE BEAM

BCNU	300 mg/m ²	IV	D1
Ara-C	400mg/m ²	IV	D2
Etopósido	200 mg/m ²	IV	D2-5
Melfalán	140 mg/m ²	IV	D6
Ciclofosfamida	1500 mg/m ²	IV	D2-5

R-DHAP

Cisplatino	100 mg/m ²	Infusión ev continua en 24 hs.	D2
Ara-C	2 mg/m ²	Infusión ev en Infusión de 3 hs cada 12 hs	D3
Dexametasona	40 mg/día	v.o. o e.v.	Por 4 días consecutivos
Rituximab	375 mg/m ²		D1

ICE

Ifosfamida	5000 mg/m ²	IV continua	D 2
Mesna	5000 mg/m ²	IV continua	D 2
Mesna		Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales de MESNA en infusión continua	

Carboplatino	800 mg/m ² (máxima)	IV	D 2
Etoposido	100 mg/m ²	IV en 2 h	D 1-3
Filgrastim	5 mcg/kg/día	SC	D 5 al 12
GEDOX			
Gencitabine	1000 mg/m ²	IV	D 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV	D 1 y 8
Dexametasona	40 mg	VO ó iV	D 1 al 4
BENDAMUSTINE			
Bendamustine	120 mg/m ²	IV	D 1 y 2
R-BENDAMUSTINE			
Rituximab	375 mg/m ²		D 1
Bendamustine	90 mg/m ²		D 1 y 2

TABLA 1. Categorías de evidencia y consenso

Categoría 1: La recomendación se basa en niveles altos de evidencia (estudios randomizados y controlados) y hay consenso uniforme de la subcomisión.
Categoría 2A Bajo nivel de evidencia y hay consenso uniforme de la subcomisión.
Categoría 2B Bajo nivel de evidencia y el consenso de la subcomisión no es uniforme..
Categoría 3 Bajo nivel de evidencia y no hay consenso de la subcomisión

TABLA 2. Clasificación en estadios clínicos de Ann Arbor y modificación de Cotswolds

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

Tabla 3. Criterios de respuesta

REVISED RESPONSE CRITERIA FOR LYMPHOMA (including PET) ^a				
Response	Definition	Nodal Masses	Spleen, Liver	Bone Marrow
CR	Disappearance of all evidence of disease	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT	Not palpable, nodules disappeared	Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative
PR	Regression of measurable disease and no new sites	≥ 50% decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT	≥ 50% decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified
SD	Failure to attain CR/PR or PD	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT		
Relapsed disease or PD	Any new lesion or increase by ≥ 50% of previously involved sites from nadir	Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, ≥ 50% increase in SPD of more than one node, or ≥ 50% increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy	> 50% increase from nadir in the SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement [†]

Source: Table 2 from Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25(5):579-586. Reprinted with permission from the American Society of Clinical Oncology.

^aRecommended for use with Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Hodgkin Disease/Lymphoma.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2011, 09/24/11 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2011. All rights reserved. The NCCN Guidelines™ and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NHODG-C
2 of 2

TABLA 4. Seguimiento

Control clínico y de laboratorio

- Cada 3 meses los primeros 2 años
- Cada 6 meses hasta los 5 años
- Anual por 5 años

No hay consenso en la realización de estudios de imágenes, deben ser individualizados de acuerdo al paciente