

# Linfomas



## Coordinadores:

Trucco, José  
trucco.joseignacio@hotmail.com

Warley, Fernando  
ferwarley@gmail.com

## Autores:

|                          |                        |
|--------------------------|------------------------|
| Agriello, Evangelina     | Lang, Cecilia          |
| Alfonso, Graciela        | Laviano, Julia         |
| Ardaiz, María del Carmen | Mahuad, Carolina       |
| Arriola, Juan            | Márquez, Marisa        |
| Bergna, María Cecilia    | Miodosky, Marcela      |
| Cacchione, Roberto       | Narbaitz, Marina Inés  |
| Cristaldo, Nancy         | Pavlovsky, Astrid      |
| Colucci, Magali          | Pavlovsky, Miguel      |
| Cugliari, María Silvana  | Picón, Armando         |
| De Dios Soler, Marcela   | Penalba, Romina        |
| Egozcue, Cecilia         | Pereyra, Patricio      |
| Fiad, Lorena             | Rivarola, Sofía        |
| Fischman, Laura          | Rodríguez, Andrea      |
| Giannini, María Elvira   | Soria, Marcela         |
| Guanchiale, Luciana      | Stemmelin, Germán      |
| Iommi, María Paula       | Verón, David           |
| Kalmus, Mariana          | Vijnovich Barón, Anahí |
| Kohan, Dana              | Zerga, Marta           |
| Korin, Laura             |                        |

## Declaración de conflictos de interés:

José Trucco declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca, Raffo, Varifarma y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Fernando Warley declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Roche y Raffo por actividades educativas en las que ha participado. Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Pint Pharma, Raffo, Roche y Janssen por concepto de asesorías. Juan Arriola declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias, por parte de Janssen por actividades educativas y por parte de Takeda, Janssen, Sanofi y Raffo por consultorías / asesorías. Nancy Cristaldo declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca, Janssen y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas. Silvana Cugliari declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, AstraZeneca, BMS, Raffo, Sanofi y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Lorena Fiad declara haber recibido honorarios por parte de Roche y Takeda por concepto de actividades educativas en las que ha participado. María Elvira Giannini declara haber recibido honorarios por parte de Janssen y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Mariana Kalmus declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por actividad educativa y por parte de Raffo por asesoría. Laura Korin declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Pint Pharma, Roche, Sandoz, Raffo, Abbie y AstraZeneca por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Julia Laviano declara haber recibido honorarios por parte de Grupo Biotoscana por concepto de actividad educativa en la que ha participado. Carolina Mahuad declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, AstraZeneca, Abbvie, Janssen, Takeda, Sandoz, Novartis y Roche por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Marisa Márquez declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Abbvie, Servier, Takeda, Janssen y Sandoz por concepto de conferencias y asesorías en las que ha participado. Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Roche y Pint Pharma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Miguel Pavlovsky informa haber recibido honorarios por parte de Janssen, AstraZeneca y Abbvie por concepto de conferencias y por parte de Raffo por asesorías. Patricio Pereyra declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, Pint Pharma, AstraZeneca y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Andrea Rodríguez declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Raffo y Roche por concepto de asesorías. Anahí Vijnovich Barón declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por actividad educativa en la que ha participado. Marta Zerga declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Abbvie y AstraZeneca por concepto de conferencias y por parte de BMS y Janssen por concepto de asesorías. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

## Índice

|                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Linfoma difuso de células B grandes, linfomas B de alto grado NOS, linfoma B de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2 ..... | 489 |
| Linfoma Folicular .....                                                                                                           | 507 |
| Linfoma del Manto .....                                                                                                           | 515 |
| Linfoma Primario Mediastinal.....                                                                                                 | 523 |
| Linfoma Burkitt .....                                                                                                             | 529 |
| Linfomas Marginales .....                                                                                                         | 537 |
| Linfomas primarios del SNC .....                                                                                                  | 555 |
| Linfomas de Hodgkin .....                                                                                                         | 563 |
| Linfomas no Hodgkin T periféricos.....                                                                                            | 573 |
| Síndromes linfoproliferativos asociados a deficiencia/disregulación inmune .....                                                  | 585 |
| Linfomas cutáneos primarios.....                                                                                                  | 597 |
| Linfomas en pediatría .....                                                                                                       | 613 |
| Anexo de tratamiento.....                                                                                                         | 635 |

**Linfoma difuso de células B grandes**  
**Linfomas B de alto grado NOS**  
**Linfoma B de alto grado con reordenamiento**  
**de MYC y BCL2**



**Abreviaturas:**

|                         |                                                  |
|-------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>LDCBG:</b>           | Linfoma difuso de células B grandes              |
| <b>IPI:</b>             | Índice pronóstico internacional                  |
| <b>CG:</b>              | Centrogerminal                                   |
| <b>No CG:</b>           | No centrogerminal                                |
| <b>CFM:</b>             | Citometría de flujo multiparamétrica             |
| <b>ABC:</b>             | Célula B activada (por perfil génico)            |
| <b>WHO:</b>             | Organización mundial de la Salud                 |
| <b>ICC:</b>             | Consenso internacional                           |
| <b>DE:</b>              | Doble expresor                                   |
| <b>DH:</b>              | Doble HIT                                        |
| <b>LCBAG:</b>           | Linfoma de células B de alto grado               |
| <b>SLP:</b>             | Sobrevida libre de progresión                    |
| <b>SG:</b>              | Supervivencia global                             |
| <b>EOT Metotrexate:</b> | Profilaxis con Metotrexate de fin de tratamiento |
| <b>COO:</b>             | Célula de origen                                 |

**Introducción**

El linfoma difuso de células grandes B (LDCBG) es el más frecuente en pacientes adultos. Constituye el 35% de todos los linfomas no Hodgkin, con una incidencia que aumenta con la edad. También es el linfoma más frecuentemente asociado a la infección por VIH. Se trata de una entidad heterogénea, considerado actualmente un síndrome clínico-patológico. La presentación clínica puede ser nodal o extranodal, con síntomas B en el 30% de los casos, aunque éstos dependen fundamentalmente de la localización. El 40% de los LDCGB se origina en tejido linfoide de localización extraganglionar, siendo los sitios más frecuentes el tubo digestivo y el cavum. A diferencia de lo que ocurre en otros linfomas de comportamiento indolente, el diagnóstico puede realizarse en estadios precoces (I y II). Sin embargo, el 60% de los pacientes se presentan en estadios III o IV al debut. Por su rápida progresión, y por la mayor cohesividad de las células que lo componen, es menos frecuente el compromiso de médula ósea al diagnóstico, observándose sólo en el 30% de los casos. Dentro de los parámetros de laboratorio, los valores de LDH se encuentran incrementados en el 50% de los pacientes y representan una medida de la carga tumoral. Ciertos subtipos histológicos, tales como el linfoma difuso de células grandes primario mediastinal, el linfoma primario de SNC o el linfoma difuso de células grandes B rico en células T, constituyen síndromes clínicos particulares, con consideraciones pronósticas y terapéuticas diferenciales.

**Factores pronósticos****Clínicos:**

El índice pronóstico internacional (IPI) continúa siendo la herramienta clínica más importante, de fácil aplicabilidad y extensamente validada, antes y luego de la utilización del rituximab (Tablas 1 y 2). Más recientemente fue descrito el NCCN-IPI que establece categorías por grupo etario y grado de aumento de LDH, y que tendría mayor capacidad de discriminar los cuatro grupos pronósticos. El SNC-IPI es un índice pronóstico que se utiliza para evaluar el riesgo de recaída en el sistema nervioso central (tablas 3a y 3b).

**Tabla 1. IPI**

| IPI            | Puntaje | NCCN-IPI       | Puntaje     |   |
|----------------|---------|----------------|-------------|---|
| Edad > 60 a    | 1       | Edad           | >40 y < 60  | 1 |
| PS > 1         | 1       |                | >60 y < 75  | 2 |
| Estadio III-IV | 1       |                | >75         | 3 |
| LDH > 1 VN     | 1       | PS > 1         |             | 1 |
| Extranodal > 1 | 1       | Estadio III-IV |             | 1 |
|                |         | LDH            | >1 y < 3 VN | 1 |
|                |         |                | >3 VN       | 2 |
|                |         | Extranodal > 1 |             | 1 |

**Tabla 2.** NCCN IPI

| Categoría       | IPI | NCCN-IPI |
|-----------------|-----|----------|
| Bajo            | 0-1 | 0-1      |
| Bajo-intermedio | 2   | 2-3      |
| Intermedio-alto | 3   | 4-5      |
| Alto            | 4-5 | 6-8      |

*Riesgo según IPI y NCCN-IPI.*

**Tabla 3a.** SNC-IPI

| Variable                                | Riesgo            |     |
|-----------------------------------------|-------------------|-----|
| Edad >60 años                           | Riesgo bajo       | 0-1 |
| LDH > normal                            | Riesgo intermedio | 2-3 |
| Estado funcional >1                     | Riesgo alto       | 4-6 |
| Estadio III o IV                        |                   |     |
| Compromiso extranodal >1 sitio          |                   |     |
| Compromiso riñón o glándula suprarrenal |                   |     |

**Tabla 3b.** Riesgo de recaída a 2 años según SNC-IPI

| Nº de factores de riesgo | Riesgo de recaída (%) |
|--------------------------|-----------------------|
| 0                        | 0                     |
| 1                        | 0.8                   |
| 2                        | 2.4                   |
| 3                        | 4.7                   |
| 4                        | 7.4                   |
| 5                        | 15                    |
| 6                        | 32.5                  |

## 2) **Biológicos:**

- Los genes más comúnmente re arreglados en el LDCBG son el BCL6 (30% de los casos), el BCL2 (20% de los casos) y el MYC (5-10% de los casos). Los re arreglos de MYC se asocian a peor pronóstico, con respuesta disminuida a la quimioterapia incluyendo rituximab y TAMO. Los linfomas denominados “doble hit” son variantes con alta tasa de proliferación, cuyo diagnóstico se realiza al detectar los re arreglos de los genes MYC y BCL2 por técnica de FISH, actualmente denominados linfomas B de alto grado con re arreglos del MYC y BCL2.
- El estudio del perfil de expresión génica permite dividirlos, de acuerdo a la célula de origen, en centro germinal (CG) y de célula B activada (ABC, o no CG). La variante de célula B activada muestra diferencias pronosticas significativas, con resultados inferiores en supervivencia libre de eventos y supervivencia global.

Considerar, siempre que sea posible, la posibilidad de conservar muestras para estudios moleculares posteriores.

## **Dagnóstico**

El diagnóstico histológico se realizará con la biopsia del ganglio completo o una cuña del mismo siempre que sea posible. La aspiración con aguja fina no es adecuada para el diagnóstico de un linfoma. Considerar al momento de la obtención de la muestra todos los estudios que serán potencialmente necesarios para la correcta identificación de la patología según las guías actuales vigentes.

## Estadificación

- Historia clínica completa con examen físico. Interrogatorio de síntomas B. Consignar si se trata de enfermedad voluminosa (se consideran voluminosos aquellos ganglios que superan los 7.5 cm, aunque existe controversia en este punto)
- Hemograma y química general incluyendo LDH y beta 2 microglobulina. En mujeres fértiles test embarazo.
- Serologías virales: VIH, hepatitis C y hepatitis B.
- Estudios de imágenes: de elección PET/TC con FDG. De no estar disponible, realizar pan Tomografía.
- Evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Asesoramiento en lo concerniente a preservación de la fertilidad y métodos de anticoncepción durante el tratamiento.
- PAMO diagnóstica, y al finalizar tratamiento (si hay compromiso inicial). Se podría evitar en casos en que el PET TC sea francamente positivo, o en los casos negativos, excepto que:
  - El paciente sea un estadio inicial I o II y uno planea hacer un tratamiento de quimioterapia acortada.
  - Cuando hay sospecha de linfoma de bajo grado transformado ya que pueden no captar en el PET TC, pero sí afectar el pronóstico.
  - Cuando el paciente tiene citopenias en sangre periférica.
- Punción lumbar con estudio de LCR que incluya citometría de flujo multiparamétrica (CFM) y RNM de cerebro en población de riesgo (ver figura 7). Tener en cuenta que 12% de los pacientes con infiltración en SNC (enfermedad oculta) sólo pueden ser detectados por CFM.
- En los pacientes en los que se compruebe compromiso de SNC deberá solicitarse evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura, ecografía de testículo y evaluación cognitiva.

La punción lumbar (PL) debería ser realizada por expertos, considerando que la sensibilidad depende directamente de la calidad y del volumen de LCR disponible para el análisis. Las muestras de LCR deben ser colocadas directamente en un tubo con EDTA e inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark). De este modo puede conservarse hasta 5 días luego de extraído para su procesamiento. Si no se utiliza Transfix, el 70% de las células patológicas presentes en el LCR se degradan en la primera hora. Es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.

## Histopatología y perfiles moleculares

Dentro de los linfomas difusos de células grandes B, los LDCBG NOS representan la entidad más frecuente. Los LDCBG NOS comprenden los casos nodales y extranodales que no pertenecen a una categoría diagnóstica específica, y presentan variantes morfológicas y fenotípicas, y también características moleculares/genéticas particulares. Estas variantes morfológicas e inmunofenotípicas que previamente se definían como linfoma centroblástico, inmunoblástico, anaplásico, CD5+ o “doble expresor” no parecen tener tanto impacto pronóstico y no reflejan verdaderos subgrupos biológicos. No obstante, se propone mantener la distinción según la célula de origen, que tendría impacto pronóstico, mediante técnica inmunohistoquímica (IHQ) en células B centrogerminales (CG) y no centrogerminales (no CG) (Figura 1), o mediante expresión génica en células B centrogerminales (CG), células B activadas (ABC) e inclasificables. Recientemente, y basado en estudios genéticos y moleculares, se han identificado 7 nuevos subgrupos. En cuatro de ellos, denominados MCD (basado en la co-ocurrencia de las mutaciones MYD88<sup>L265P</sup> y CD79B), BN2 (basado en fusiones BCL6 y mutaciones NOTCH2), N1 (basado en mutaciones NOTCH1) y EZB (basado en mutaciones EZH2 y translocaciones BCL2), ya se han demostrado diferencias en cuanto a la respuesta a inmunoterapia, con supervivencia favorable en los subtipos BN2 y EZB, y resultados inferiores en los subtipos MCD y N1. Aunque se consideró prematuro introducir las clasificaciones moleculares en la clasificación 5ta Ed WHO, en el futuro la combinación de célula de origen y subclasificación molecular podrá permitir una estratificación más precisa para la elección de tratamientos.

A fines de 2022 fueron publicadas dos actualizaciones de la clasificación de neoplasias hematológicas: la de la OMS (WHO) 5ta Ed. y la del grupo de Consenso Internacional (ICC). La nueva edición WHO reconoce 17 entidades específicas de linfoma de células grandes B fuera de los NOS, la mayoría de los cuales permanecen sin mayores cambios en comparación con la edición previa (2017).

Un debate no resuelto por ahora, es sobre la creación de un subgrupo de linfomas extranodales. Éste incluiría linfomas de sitios como SNC, testículo, primario cutáneo tipo de la pierna, primario de mama, intravascular y adrenal. La mayoría de éstos son de tipo no CG (ABC) y tienen características moleculares comunes como mutación de MYD88 y CD79B. Especialmente el de SNC y de testículo presentan características similares, por lo cual el testicular aparece actualmente como entidad. Por el momento sería prematuro para el resto. En la 4ta Ed. WHO figuraba como entidad provisional el “linfoma Burkitt-like con aberración de 11q”, llamado así por su semejanza clínica, morfológica e inmunofenotípica con el linfoma Burkitt. Posteriormente ha sido demostrado que estos linfomas tienen mutaciones asociadas a los LDCBG sin las mutaciones típicas del Burkitt. Debido a estos estudios moleculares, ha sido separada del linfoma Burkitt, siendo reconocida para el grupo ICC como entidad provisional bajo el nombre de “linfoma de células grandes B con aberración de 11q” y en la 5ta Ed WHO como “linfoma de células B de alto grado con aberración de 11q”. Estas alteraciones de 11q se detectan mediante técnica de FISH. Usualmente se presentan en pacientes adultos jóvenes, con niveles menores de LDH, menos compromiso abdominal y mejor pronóstico que el linfoma Burkitt.

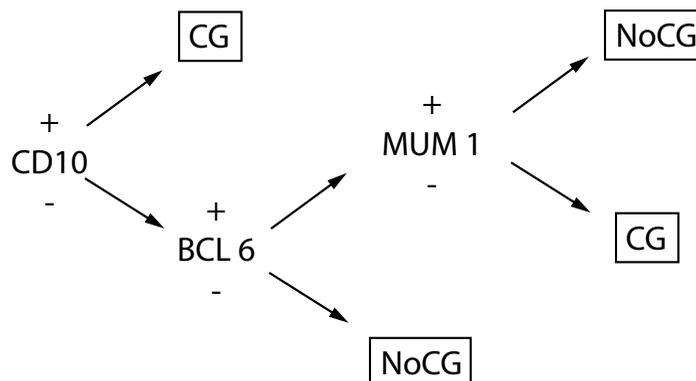
**Tabla 4.** Clasificaciones LDCBG, LCBAg y alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2

| WHO 4ta edición (2017)                                                                                                                                    | WHO 5ta edición (2022)                                                                              | ICC 2022                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Linfoma difuso de células grandes B, NOS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subtipo centro germinal</li> <li>• Subtipo célula B activada</li> </ul> |                                                                                                     |                                                                                         |
| Linfoma Burkitt-like con aberraciones de 11q (entidad provisional)                                                                                        | Linfoma de células B de alto grado, con aberraciones de 11q                                         | Linfoma de células grandes B con aberraciones de 11q (entidad provisional)              |
| Linfoma de células grandes B con R IRF4 (entidad provisional)                                                                                             | Linfoma de células grandes B con R IRF4 (considerado entidad)                                       |                                                                                         |
| Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular (no incluido en esta categoría. Ver Hodgkin)                                                            |                                                                                                     | Linfoma de células B predominio linfocítico nodular (Grado 2, incluye patrones D, E, F) |
| Linfoma de células B rico en células T/histiocitos                                                                                                        |                                                                                                     |                                                                                         |
| No considerado como entidad                                                                                                                               | Linfoma de células grandes B primarios de sitios inmunológicamente privilegiados                    | No considerado como entidad                                                             |
| Linfoma difuso de células grandes B primario de SNC                                                                                                       | Linfoma de células grandes B primario de SNC                                                        | Linfoma difuso de células grandes B primario de SNC                                     |
|                                                                                                                                                           | Linfoma de células grandes B primario de vitreoretina                                               |                                                                                         |
| No considerado como entidad                                                                                                                               | Linfoma de células grandes B primario de testículo (nueva entidad)                                  |                                                                                         |
| Linfoma de células grandes B primario cutáneo, tipo pierna                                                                                                |                                                                                                     |                                                                                         |
| Linfoma de células grandes B intravascular                                                                                                                |                                                                                                     |                                                                                         |
| No considerado como entidad                                                                                                                               | Linfoma de células grandes B, asociado a fluidos “overload”                                         | Linfoma primario de efusiones HHV8 y EBV negativos (entidad provisional)                |
| Úlcera mucocutánea EBV positiva (entidad provisional)                                                                                                     | Úlcera mucocutánea EBV positiva (no incluida en esta categoría. Ver asociados a inmunodeficiencias) | Úlcera mucocutánea EBV positiva                                                         |
| Linfoma Difuso de células grandes B, EBV +, NOS                                                                                                           | Linfoma Difuso de células grandes B, EBV +                                                          | Linfoma difuso de células grandes B, EBV +, NOS                                         |
| Linfoma difuso de células grandes B, asociado a Inflamación crónica                                                                                       |                                                                                                     |                                                                                         |

|                                                                                                           |                                                                                                                        |                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Linfoma difuso de células grandes B, asociado a fibrina (subtipo asociado a inflamación crónica)          | Linfoma de células grandes B, asociado a fibrina                                                                       | Linfoma difuso de células grandes B, asociado a fibrina (subtipo asociado a inflamación crónica) |
| Granulomatosis linfomatoidea                                                                              |                                                                                                                        |                                                                                                  |
| No incluido como entidad                                                                                  | Incluido en proliferaciones linfoides/linfomas asociados a deficiencia y desregulación inmune (no considerado entidad) | Desórdenes linfoproliferativos polimorfos de células B EBV +, NOS (entidad provisional)          |
| Linfoma de células grandes B ALK +                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                  |
| Linfoma plasmablastico                                                                                    |                                                                                                                        |                                                                                                  |
| Linfoma de células B de alto grado, con re arreglos de MYC, BCL2 y/o BCL6                                 | LDCBG/Linfoma de células B de alto grado, con re arreglos de MYC y BCL2                                                | Linfoma de células B de alto grado, con re arreglos de MYC y BCL2                                |
| No considerado como entidad                                                                               |                                                                                                                        | Linfoma de células B de alto grado, con re arreglos de MYC y BCL6 (entidad provisional)          |
| Linfoma de células B de alto grado NOS                                                                    |                                                                                                                        |                                                                                                  |
| Linfoma de células B primario mediastinal                                                                 |                                                                                                                        |                                                                                                  |
| Linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre LDCBG y linfoma Hodgkin clásico | Linfoma mediastinal de la zona gris                                                                                    |                                                                                                  |
| Linfoma difuso de células grandes B NOS, HHV8+                                                            | Linfoma difuso de células grandes B KSHV/HHV8+                                                                         | Linfoma difuso de células grandes B NOS, HHV8+                                                   |
| Linfoma primario de efusiones                                                                             |                                                                                                                        |                                                                                                  |

Se denominan linfomas doble expresores (DE) a aquéllos que en la IHQ sobreexpresan MYC y BCL2 pudiendo o no tener reordenamiento en el FISH. Los linfomas DE predominan en edades más avanzadas (edad media 63 años), 52% a 82% se presentan en estadios avanzados III y IV y el 60% tiene IPI de 3-5. El 45% al 63% muestra un perfil de expresión de célula B activada. La condición de linfoma DE no se considera un subrogante de linfoma doble HIT (DH). El 80%-90% de los linfomas DH son DE, mientras que <20% de los DE son DH.

Figura 1. Algoritmo Hans.



La diferenciación por IHQ entre los subgrupos CG (CD10+, BCL-6+) y no CG (MUM-1+) no se correlaciona con el pronóstico clínico, como sí ocurre cuando son clasificados de acuerdo al perfil de expresión génica, y el porcentaje de correlación entre ambos es del 70-80%. En la actualización de 2022 se considera imperiosa la identificación de estos subtipos por IHQ, hasta que la determinación del perfil génico sea incorporada en la rutina diagnóstica (figura 1, algoritmo de Hans).

**Inmunofenotipo (citometría de flujo multiparamétrica)**

La tabla 5 muestra un panel sugerido para la inmunomarcación por citometría de flujo multiparamétrica (CFM) de muestras con sospecha de LDCBG. La expresión inmunofenotípica intensa de CD38+++ y CD81+++ en linfomas B se asocia fuertemente a la presencia de re arreglos del gen MYC, lo que puede ayudar a guiar el estudio citogenético. Se recomienda considerar estos marcadores en los paneles de rutina por CFM.

**Tabla 5.** Citometría de flujo multiparamétrica

|                | CD45 | CD19 | CD10 | CD20 | CD5 | CD79b | CD200 | CD43 | CD38  | CD81  | CD95  | CD39  |
|----------------|------|------|------|------|-----|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| LDCBG<br>CG    | ++   | +    | +    | ++   | -   | -/++  | -     | -    | + /++ | + /++ | +     | - /+  |
| LDCBG<br>no CG | ++   | +    | -    | ++   | -   | -/++  | +     | - /+ | + /++ | + /++ | + /++ | + /++ |

**Linfoma B de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2 (doble HIT)**

El diagnóstico de linfoma DH requiere de técnicas de citogenética molecular (FISH) para la detección de rearrreglos de los genes MYC y BCL2, al igual que para BCL6. El estudio por FISH puede ser realizado sobre células fijadas obtenidas del tejido fresco o sobre muestras incluidas en parafina.

Para WHO 2022 los tumores con rearrreglos de MYC y BCL2 se denominan LDCBG/ linfoma de células B de alto grado (LCBAG) con rearrreglos de MYC y BCL2, y tienen morfología que va de célula grande a blastoide/intermedia. Esta entidad a veces puede estar precedida por linfoma folicular y presentar un perfil de expresión génica similar a los centroblastos de la zona oscura del centro germinal. Esta nueva clasificación no considera como entidad los linfomas B de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL6.

Por otro lado, para el grupo ICC, el linfoma de células B de alto grado DH comprende dos entidades:

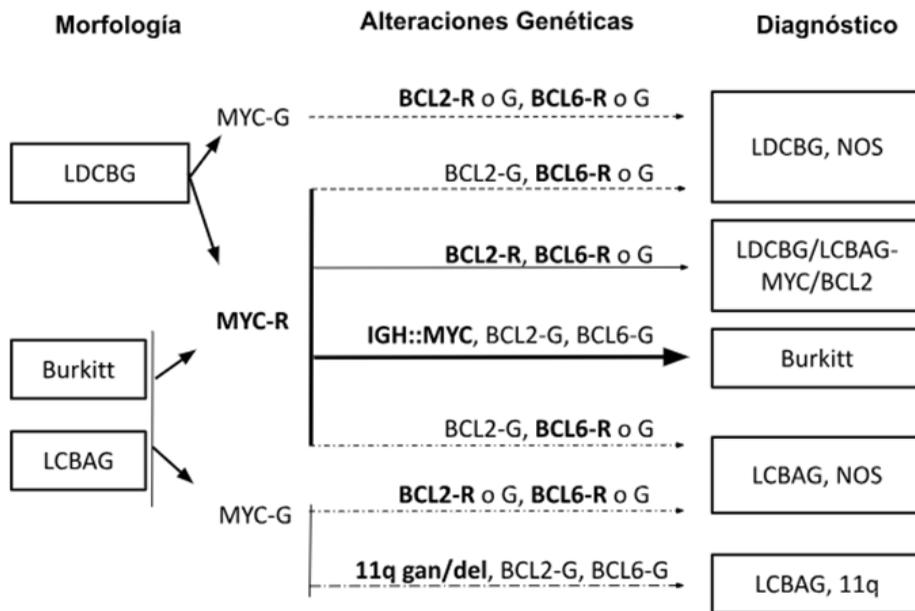
- LCBAG con rearrreglos de MYC y BCL2 (con o sin rearrreglos de BCL6)
- LCBAG con rearrreglos de MYC y BCL6 (como entidad provisional). Los casos con re-arreglo de MYC/BCL6 muestran frecuentemente compromiso extranodal, curso clínico más agresivo y peor pronóstico. Con menor frecuencia presentan inmunofenotipo CG, siendo CD10 (-) y MUM1 (+). Para la WHO 2022 los tumores con rearrreglos de MYC y BCL6 son considerados como un subtipo genético de LDCBG y de LCBAG respectivamente.

Existe controversia acerca de en qué pacientes deberían investigarse los reordenamientos de los genes MYC, BCL2 y, en determinados casos, BCL6 mediante técnicas de FISH. Contamos con guías que sugieren que sean efectuados en todos los LDCBG, LCBAG y pacientes con sospecha de Burkitt, mientras que otros expertos sugieren realizarlos en una selección de casos en base a la presentación clínica y a los aspectos anatomopatológicos. Ellos son:

- En linfomas con morfología intermedia entre LDCBG y Burkitt (LCBAG)
- Linfomas con morfología blastoide
- LDCBG con fenotipo CG + DE
- LDCBG con fenotipo CG + Ki67 > 80%.
- En pacientes que se presenten con enfermedad diseminada o leucemizada, o con compromiso de SNC.
- Pacientes con sospecha de linfoma de Burkitt

Como estrategia alternativa para el estudio de los pacientes con genotipo CG se podría comenzar con la búsqueda de rearrreglos del gen MYC, para luego estudiar rearrreglos de BCL2 en los casos positivos para el primero. Esto es una posibilidad siempre que se pueda contar con los resultados antes del segundo ciclo de quimioterapia.

**Figura 3. Algoritmo linfomas B difusos y de alto grado según morfología y estudios moleculares (FISH). R re arreglo, G germinal**



### Linfoma de células B de alto grado

Constituyen un grupo de linfomas agresivos que por razones biológicas y clínicas no deben ser clasificados como LDCBG NOS ni como linfomas de Burkitt.

Los linfomas de células B de alto grado NOS son heterogéneos desde el punto de vista molecular, con morfología blastoide o intermedia entre LDCBG NOS y linfoma de Burkitt. Usualmente tienen un fenotipo CG. La mitad de los casos muestran reordenamiento de MYC aislado. Tienen un comportamiento más agresivo que los LDCBG.

En la edición WHO 2017, casos expresando TDT eran considerados dentro de las neoplasias precursoras B: Linfoma/Leucemia linfoblástica. Actualmente casos con morfología de células grandes expresando TDT, negatividad de CD34 y presencia de rearrreglos de MYC aislado o DH, recomiendan considerarlos como LDCBG o LCBAG NOS con expresión de TDT.

### Tratamiento

Grandes estudios randomizados (MINT, estudio del Grupo GELA, RICOVER), demostraron la superioridad de la inmunoterapia, siendo el R-CHOP 21 el patrón de oro en primera línea (nivel de evidencia 1). De acuerdo a NCCN y SWOG (Grupo Oncológico del Sudoeste Americano), el tratamiento se determina según estadio y factores de riesgo (IPI). Se consideran localizados los estadios I y II de Ann Arbor, y avanzados los III y IV.

### Tratamiento de los estadios precoces (I y II)

Tres categorías

*Estadios I y II no voluminosos y sin factores de riesgo (IPI 0).*

(SLE a 10 años del 90%)

R-CHOP 21 x 4 +/- 2R. Si PET negativo (SD 1,2,3) luego del 3er. ciclo, se completarán 4 ciclos de R-CHOP +/- la administración de 2 dosis de rituximab. La adición de RT o de 2 ciclos adicionales de R-CHOP no han demostrado ningún beneficio en estos pacientes (Categoría 1). Si PET positivo (SD 4), se completarán 4 ciclos de R-CHOP + RT loco regional.

R-CHOP 21 x 3 + RT loco regional en campo comprometido (30-36 Gy) (Categoría 1).

*Estadíos I y II no voluminosos con factores de riesgo.*  
(SLE a 5 años del 70%)

Factores de riesgo

- LDH elevada
- Edad mayor de 60 años
- PS  $\geq 2$
- Síntomas B (Categoría 2B)

R-CHOP 21 x 3 + RT en campo comprometido o R-CHOP 21 x 6.  
La adición de radioterapia es discutida (2B) si se realizan más de 3 ciclos.

*Estadíos I y II voluminosos*

R-CHOP 21 x 6 +/- RT loco regional (30-40 Gy en campos comprometidos) (Categoría 2A) Presentan una sobrevida libre de eventos a 5 años del 49% (similar a la de la enfermedad avanzada).

No existe consenso sobre el rol de la radioterapia en campo comprometido luego del tratamiento quimioterápico completo, dado que sólo mejoraría el control local de la enfermedad. Puede ser omitida en pacientes que logran RC metabólica luego de 6 ciclos de R-CHOP.

### ***Tratamiento de los estadíos avanzados (III y IV)***

R-CHOP 21 x 6 (Categoría 1)

La radioterapia sobre enfermedad voluminosa es discutida si el paciente se encuentra en RC metabólica por PET/TC al final del tratamiento QT. (Categoría 2B)

La combinación polatuzumab-R-CHP ha demostrado beneficio en la sobrevida libre de progresión (SLP) sin impacto en la supervivencia global (SG) en pacientes con IPI 2-5, y ha sido recientemente aprobado en Argentina por ANMAT.

Se recomienda TC en la mitad del tratamiento para evaluación de respuesta interina. Se consideran con respuesta a los pacientes con reducciones mayores del 50% de la masa tumoral inicial. En ellos se completará con 6 ciclos de R-CHOP. Con reducciones inferiores al 50% luego de 3 ciclos, se considera enfermedad refractaria debiendo pasar a una segunda línea de tratamiento. Al momento no hay evidencia para la toma de decisiones terapéuticas basadas en resultado de PET/TC interino.

Frente a los resultados limitados obtenidos en sobrevida global con R-CHOP en los pacientes menores de 60 años con IPI intermedio-alto y alto (22% de los casos) podrían considerarse otras alternativas más intensivas (R-DA-EPOCH o consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate de células progenitoras (Categoría 2B). Sin embargo, estas estrategias no han demostrado beneficio en estos pacientes de alto riesgo.

### **Consideraciones especiales de los estadíos avanzados:**

En pacientes con función ventricular disminuida o pacientes frágiles pueden utilizarse esquemas tales como:

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

### ***Tratamiento de los linfomas de alto grado con reordenamiento del MYC y BCL2***

Los linfomas DH constituyen un dilema terapéutico debido a que los resultados pobres obtenidos con R-CHOP sugieren la necesidad de esquemas más intensivos, pero la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes impide dicha estrategia. El análisis retrospectivo de varias series numerosas de pacientes ha mostrado resultados inferiores con R-CHOP en comparación con esquemas como R-DA EPOCH, CODOX M IVAC y R-HyperCVAD. En dichas series, los mejores resultados corresponden al R-DA EPOCH, dada su menor toxicidad, considerando la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes.

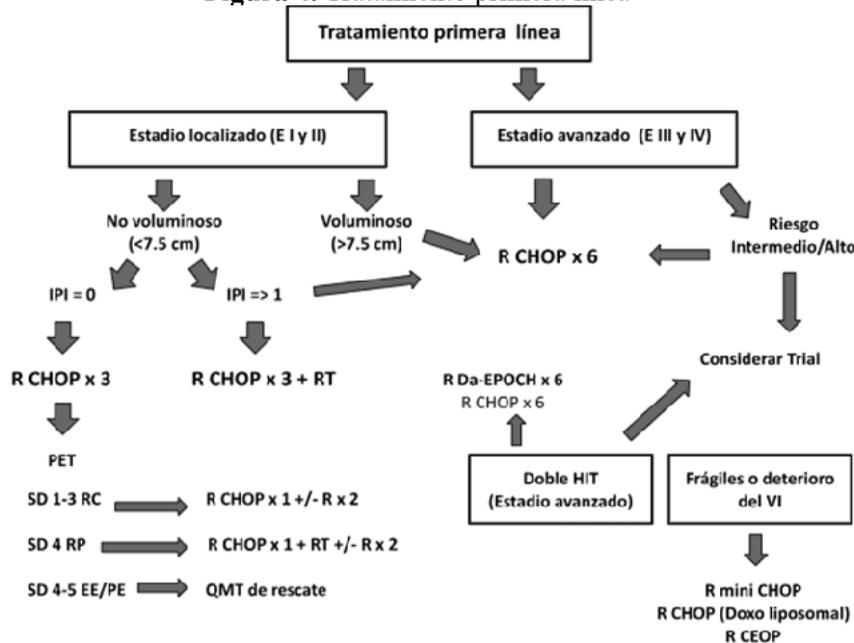
También resulta motivo de controversia si estos pacientes deben ser consolidados con TAMO una vez alcanzada la RC con el tratamiento de primera línea. Algunos autores proponen dicha consolidación, especialmente en pacientes tratados con esquemas menos intensivos como el R-CHOP. No obstante, dos series numerosas de pacientes no han mostrado beneficio en términos de SLP para los pacientes consolidados con TAMO una vez obtenida la primera RC.

A pesar de lo expuesto precedentemente, un estudio alemán de la vida real recientemente publicado sobre 259 pacientes en el cual se compararon 134 pacientes tratados con esquemas R-CHOP-like versus 125 pacientes tratados con esquemas más intensivos (R-EPOCH, R-DA-EPOCH, R CODOX-M/IVAC, R HyperCVAD o R-CHOP seguido de consolidación con TAMO), no mostró diferencias en las tasas de respuesta, ni en sobrevida libre de progresión y sobrevida global entre ambos grupos.

El compromiso del SNC es frecuente, por lo que debe investigarse sistemáticamente el LCR mediante CFM. Incluir alguna estrategia de profilaxis del compromiso del SNC ha permitido reducir la recaída en SNC del 15 al 5% a los 3 años.

En pacientes con linfomas DH y DE recaídos o refractarios se han obtenido resultados alentadores con terapia de CART, sin diferencias en las tasas de RC, ORR, mediana de SLP y SG respecto de las obtenidas en el resto de los LDCBG recaídos/refractarios. No obstante, en el grupo de linfomas recaídos luego de terapia CART, los linfomas DH mostraron menor sobrevida que los linfomas DE y el resto de los LDCBG.

**Figura 4. Tratamiento primera línea**



**Tratamiento de pacientes recaídos y refractarios**

En la recaída se recomienda nueva biopsia del sitio clínico comprometido. El factor de mayor impacto pronóstico ante un esquema de 2da. línea es la diferenciación entre refractarios, recaídos en los primeros 12 meses o recaídos posteriores al año.

**Tabla 6. Tiempo a la recaída y SG**

|                     | Refractarios | Recaídos < 12 meses | Recaídos >12 meses |
|---------------------|--------------|---------------------|--------------------|
| Mediana SG en meses | 7            | 12.5                | 37.8               |
| SG a 4 años         | 14%          | 30%                 | 47%                |

La elección del esquema de rescate dependerá de:

- Factores del paciente (edad, comorbilidades, función cardíaca, etc.)
- Proyecto terapéutico (si es candidato a consolidación con TAMO)

*Esquemas de segunda línea en pacientes candidatos a TAMO.*

El factor predictivo más importante para la elegibilidad para TAMO es la quimio sensibilidad. Los mejores resultados se obtienen en pacientes que ingresan al TAMO en respuesta completa (PET negativo índice de Deauville 1-3) luego de la QT de rescate.

Los esquemas incluyen:

- R ICE
- R DHAP
- R DHAX
- R ESHAP
- R GEMOX
- R GDP
- R MINE o MIZE
- R vinorelbine, gemcitabina, oxaliplatino

El estudio PARMA demostró el beneficio en consolidar con TACPH, pero fue realizado en la era Pre rituximab.

El estudio CORAL recomienda asociar rituximab a los protocolos ICE o DHAP por su baja toxicidad y por mostrar sinergia con la quimioterapia. En este estudio se ha observado que, si la recaída ocurre después de los 12 meses de la exposición al rituximab, ello no afectaría el pronóstico. El cambio de anticuerpo monoclonal a obinutuzumab no brinda un beneficio. Se obtuvieron tasas de respuesta similares en ambas ramas (DHAP vs ICE): 63% luego de 3 ciclos.

En pacientes que han demostrado quimiosensibilidad, con estado funcional adecuado y edad menor de 65-75 años se realizará consolidación con altas dosis de quimioterapia + TAMO.

Otros esquemas aprobados por la FDA en pacientes recaídos a 2 líneas: (No aprobados por ANMAT)

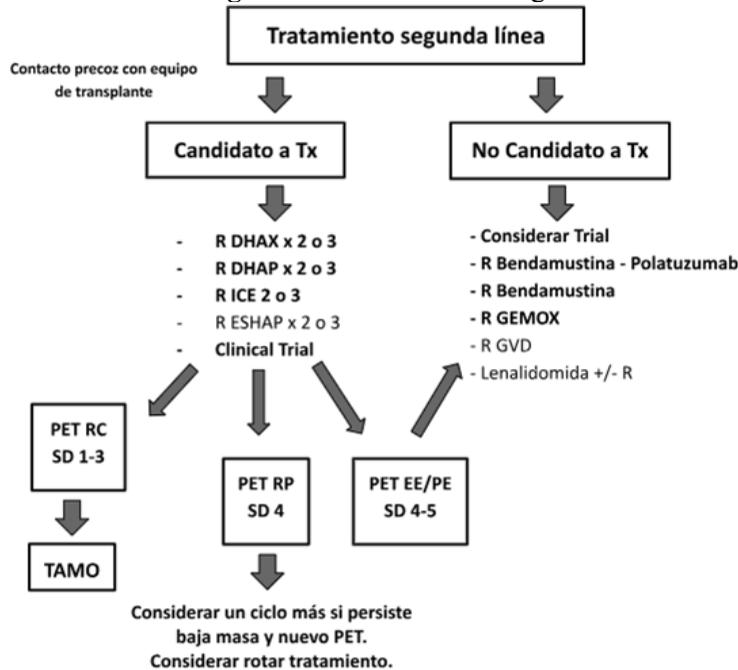
- En EEUU los CARTs han sido aprobados en pacientes refractarios primarios o recaídos a una primera línea dentro de los 12 meses. En EEUU y Europa los CARTs han sido aprobados en 3ra línea.
- Tafasitamab-lenalidomida.
- Loncastuximab tesirine
- Selinexor
- Epcoritamab

*Esquemas de segunda línea y terapias posteriores en pacientes NO candidatos TAMO.*

En estos pacientes la intención es paliativa por lo que debe evaluarse el beneficio vs la toxicidad.

Los esquemas usados incluyen:

- Polatuzumab en combinación con rituximab y bendamustina (R pola bendamustina)
- R Bendamustina
- R GEMOX
- R GVD
- RT localizada
- Lenalidomida +/- rituximab. No aprobada en esta indicación, pero con utilidad clínica

**Figura 6.** Tratamiento de segunda línea

### ***Pacientes de edad avanzada***

Resulta controversial la edad para definir al paciente añoso.

Se recomienda:

- Evaluación geriátrica global
- Evaluación funcional respiratoria
- Prefase de corticoides (100 mg/día por 7 días; podría asociarse 1 mg de vincristina o 1 gramo ciclofosfamida)
- Plan de profilaxis de lisis tumoral
- Profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias
- En mayores de 80 años se propone R-mini CHOP.

En la mayoría de los pacientes el pronóstico si reciben tratamiento oncoespecífico es mejor que si se continúa sólo con cuidados paliativos.

### ***Profilaxis del SNC***

La recaída secundaria en SNC del LDCBG es un evento poco frecuente, pero se asocia a un pronóstico ominoso. Tradicionalmente, el uso sistemático de la profilaxis de recaída en SNC se utilizó como estrategia para disminuir este riesgo en pacientes de alto riesgo, siendo heterogénea esta definición entre las diferentes guías.

El uso del score de riesgo CNS-IPI (2016) permite categorizar a los pacientes en 3 grupos de riesgo, siendo los de alto riesgo (4 a 6 puntos) aquéllos con un riesgo de recaída global del 10.2% a 2 años, pero carece de especificidad. El compromiso extranodal se asoció de manera independiente en estudios retrospectivos, a un riesgo incrementado de recaída, siendo el compromiso renal/adrenal (incluidos como variables en el CNS-IPI), testicular y mamario, los que presentan resultados más consistentes. El compromiso uterino, cutáneo primario, de médula ósea han mostrado resultados dispares en diferentes estudios. En una serie retrospectiva reciente de 1532 pacientes, la presencia de  $\geq 3$  áreas extranodales comprometidas por PET/TC al diagnóstico se asoció a un riesgo incrementado de recaída en SNC, independientemente del CNS-IPI. Actualmente se están realizando estudios evaluando si la presencia de mutaciones en ciertos genes o fenotipo tipo MCD, determinado mediante estudios de secuenciación. Servirían para determinar subgrupos de riesgo adicionales a los tradicionales.

Los estudios sugeridos a realizar al diagnóstico son:

- Punción lumbar con estudio citológico + CMF de LCR
- RMN de cerebro con gadolinio

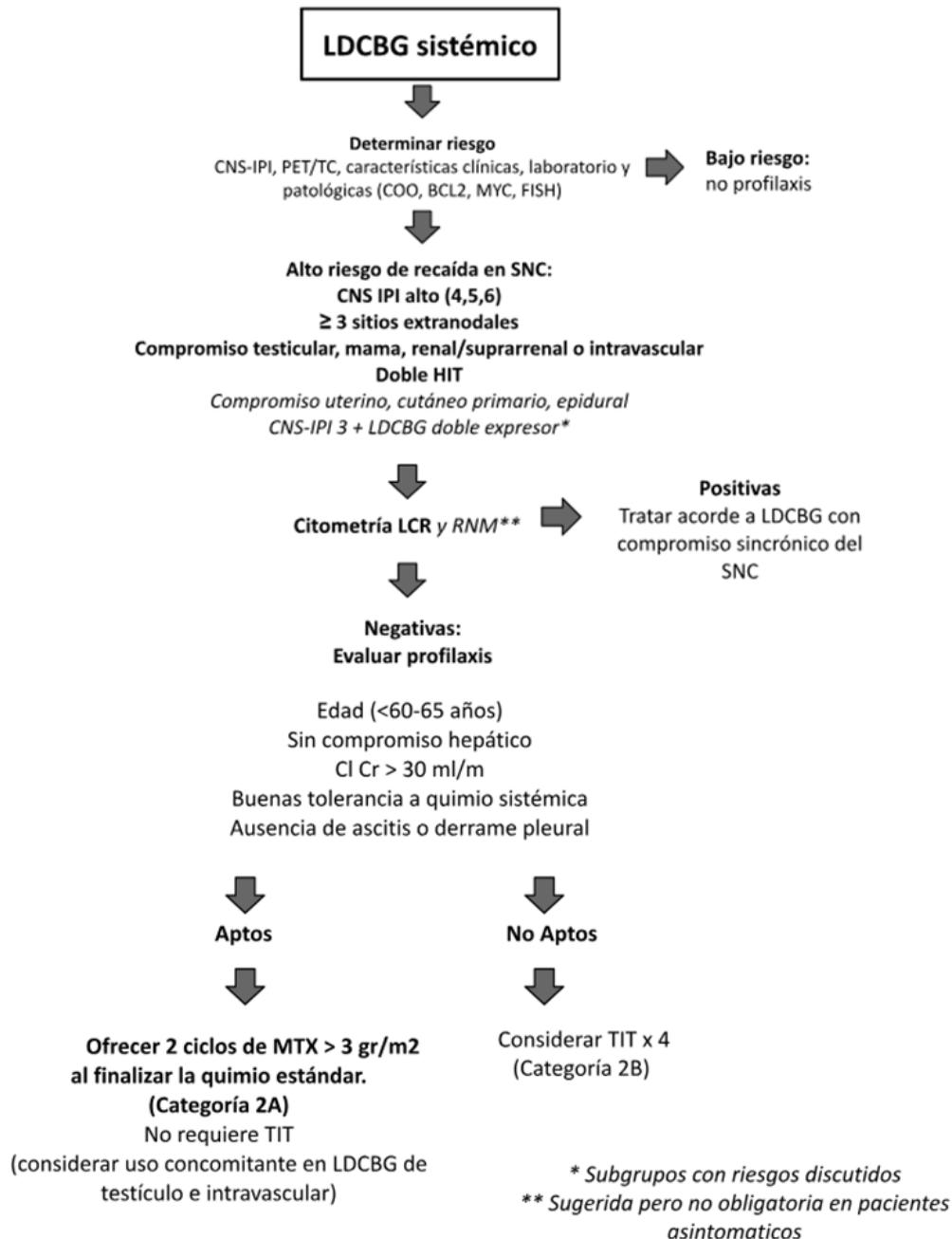
Se propone un algoritmo de manejo de la profilaxis en la figura 7

El método ideal de profilaxis es controvertido, basándose las recomendaciones en estudios retrospectivos. Teniendo en cuenta que aproximadamente el 70% de las recaídas en SNC son en parénquima, actualmente hay una tendencia a mayor uso de metotrexate IV como profilaxis (ej. 3 gr/m<sup>2</sup>: 20% en 15 minutos y el resto en infusión de no más de 3 horas) con rescate con leucovorina, si bien estudios retrospectivos han mostrado resultados controvertidos en cuanto a su eficacia. Wilson M et al. evaluaron su utilización al finalizar el R-CHOP (EOT metotrexato), no hallándose diferencia de eficacia en comparación a aquellos pacientes que lo recibieron intercalados, pero sí con un perfil de toxicidad más favorable para el primer grupo, con menor retraso en el ciclado, por lo que se sugiere considerar su administración al haber completado el tratamiento sistémico.

En aquellos pacientes de alto riesgo no candidatos a recibir altas dosis de metotrexato, la utilización de 4 dosis de metotrexato intratecal (15 mg) + dexametasona (4 mg) + citarabina (36 mg) junto a cada ciclo de R-CHOP es una opción a considerar. Recientemente un metaanálisis que incluyó 14 estudios retrospectivos de uso de TIT como único método de profilaxis en pacientes tratados con antraciclinicos y rituximab, concluyó que no hay evidencia fuerte sobre el beneficio del uso de TIT así como tampoco sobre su falta de eficacia.

Se recomienda realizar la TIT en día alterno al R-CHOP con motivo de evitar errores entre la vincristina y la citarabina de ambos regímenes. Como medida adicional se recomienda diluir la vincristina en solución fisiológica con el mismo fin.

Figura 7. Profilaxis del SNC



### Tratamiento del LDCGB con compromiso sincrónico de SNC

Dada la necesidad de soporte clínico, se debe considerar tratamiento en un centro con experiencia en el manejo de este tipo de situaciones.

#### Compromiso parenquimatoso

• Pacientes ≤70 años, s/comorbilidades:

- Metrotexato - ARA C con consolidación con TACPH con carmustina / tiotepa.
- R-CHOP con metotrexato 3.5 g/m<sup>2</sup> IV los días 15 de cada ciclo y considerar la consolidación con TACPH
- Protocolo MARIETTA: 3 ciclos de esquema MATRIX + 3 ciclos de R - ICE + consolidación con TACPH con carmustina / tiotepa. Se podrían utilizar dos ciclos de esquema R-CHOP previos para enfermedad voluminosa sistémica.

- Pacientes mayores a 70 años, ECOG  $\geq 3$ 
  - R-CHOP con metotrexato 3.5 g/m<sup>2</sup> IV los días 15 de cada ciclo
  - R-CHOP con TIT

#### *Compromiso leptomeníngeo:*

8 dosis de medicación intratecal con dexametasona 4 mg, metotrexate 15 mg y/o citarabina 33 mg durante el curso del tratamiento o medicación IV con 3,5 g m<sup>2</sup> de metotrexate con rescate con leucovorina. En aquellos pacientes que alcanzan la RC y poseen buen estado funcional, puede considerarse la consolidación con TAMO.

Recomendaciones con el uso de metotrexato:

Tiene riesgo de toxicidad renal aguda del 5%.

- Se debe evitar la asociación con otros nefrotóxicos: AINEs, quinolonas, penicilinas, sulfas.
- No debe administrarse sustancia de contraste endovenosa en las 48 horas anteriores y posteriores a las altas dosis de metotrexate.
- Considerar la posibilidad de concentración si el paciente posee un tercer espacio, lo cual prolonga el efecto de la droga y la duración del rescate.

### **Variantes morfológicas que requieren consideraciones terapéuticas particulares**

#### ***Linfoma plasmablastico***

Ver capítulo: *Síndromes linfoproliferativos asociados a deficiencias/disregulación inmune.*

#### ***LDCB de testículo***

Es el tumor testicular más frecuente en mayores de 60 años.

Presentan recaídas tardías (luego de 5 años de remisión) que pueden afectar el testículo contralateral o el SNC. El tratamiento se basa en R-CHOP y se debe adicionar radioterapia del testículo contralateral y profilaxis del SNC con 4 TIT +/- 2 dosis de metotrexate ev al finalizar el tratamiento (basado en estudio IELSG-30).

#### ***LDCGB intravascular***

El linfoma prolifera en asociación con las células endoteliales, alterando la función de cualquier órgano involucrado. En Estados Unidos se han observado presentaciones en SNC y piel. En Asia se han descrito con hepatoesplenomegalia, pancitopenia y síndrome hemofagocítico. Responden al tratamiento con R-CHOP con profilaxis de SNC. En el último congreso de Lugano (17th ICML 2023) se presentó un trabajo prospectivo, multicéntrico de 37 pacientes con diagnóstico de linfoma intravascular, sin compromiso de SNC. El tratamiento basado en 3 ciclos de R-CHOP, seguido por dos ciclos de R-Mtx y luego 3 ciclos más de R-CHOP, asociado a quimioterapia intratecal triple x 4. Dicha combinación mostró una SLP a 5 años del 68% y una SG a 5 años del 78%. Evaluar la consolidación con TAMO en primera remisión completa. Dado que es una patología poco prevalente, la evidencia se basa en series de casos y estudios retrospectivos con bajo número de pacientes, por lo tanto, la evidencia a favor es baja.

#### ***LDCBG gástrico***

Se presenta como múltiples úlceras o lesiones exofíticas invasivas (asociadas a pronóstico adverso). Además, pueden originarse en linfomas de bajo grado. El fenotipo es semejante al encontrado en los LDGCB nodales (CD20+), y se realiza la subclasificación mediante los algoritmos de Hans y Choi en los que la expresión proteica (CD10, Bcl6 y MUM1) permiten sugerir el origen centrogerminal y post-germinal de los mismos, con implicancias pronósticas. El re-arreglo del gen BCL6 es más común en los LDCGB gástricos que en los nodales y, por el contrario, menos común el re-arreglo del gen BCL2.

Generalmente son independientes del HP, por lo que tienen pobre respuesta o no responden al tratamiento erradicador, mencionándose que están descriptas algunas respuestas a la terapia erradicadora en aquellos linfomas localizados y que tiene componente MALT.

Puede observarse alguna respuesta a la terapia erradicadora en aquellos linfomas localizados y que tengan componente MALT. El tratamiento estándar, igual que en otros LDGCB, es R-CHOP, con respuesta global del 90% y SLE a 5 años del 75-80%. El rol de la radioterapia continúa siendo controvertido y en general no ha aportado beneficios.

### **Evolución de fin de tratamiento**

- Se repiten todos los estudios que hayan sido positivos al inicio.
- PET/TC de fin de tratamiento: a las 4 semanas de la QT o a partir de las 12 semanas luego de RT.

### **Seguimiento en pacientes en remisión completa luego de la primera línea de tratamiento**

Se sugiere control clínico y de laboratorio:

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

### **Para los estudios de imágenes se recomienda.**

- Estadíos localizados: no se recomienda repetir estudios de imágenes
- Estadíos avanzados: TC cada 6 meses los primeros 2 años

### **Bibliografía**

- 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;36: 1720–1748.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253. *Blood*. 2023;141: 437.
- González-Barca E, Coronado M, Martín A, Montalbán C, Montes-Moreno S, Panizo C, et al. Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2018. pp. 32383–32399.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103: 275–282.
- Armitage JO. My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc*. 2012;87: 161–171.
- Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19: 1218–1230.
- Zeremski V, McPhail ED, Habermann TM, Schieppati F, Gebauer N, Vassilakopoulos TP, et al. Treatment intensification might not improve survival in high-grade B-cell lymphoma with a concurrent MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement: A retrospective, multicenter, pooled analysis. *Hematol Oncol*. 2023. doi:10.1002/hon.3130
- Zurko J, Shouse G, Torka P, Moyo TK, Romancik JT, Nizamuddin IA, et al. Double Hit/Double Expressor Lymphomas: A Multicenter Analysis of Survival Outcomes with CD19-Directed CAR T-Cell Therapy. *Blood*. 2022;140: 375–377.
- Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol*. 2017;35: 2260–2267.
- Guía de GELTAMO para tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD), 2022. 2022.
- Allen P. Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Elderly: Current Approaches. *Curr Oncol Rep*. 2020;22: 1–10.
- Ablá O, Attarbaschi A. Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. Springer; 2019.
- Persky DO, Li H, Stephens DM, Park SI, Bartlett NL, Swinnen LJ, et al. Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of

- Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol*. 2020;38: 3003–3011.
- Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, 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*. 2019;394: 2271–2281.



# Linfoma Folicular



**Abreviaturas:**

|               |                                       |
|---------------|---------------------------------------|
| <b>LF:</b>    | linfoma folicular                     |
| <b>CFM:</b>   | citometría de flujo multiparamétrica  |
| <b>GELF:</b>  | Grupo de estudio de Linfoma Folicular |
| <b>POD24:</b> | recaída antes de los 24 meses         |
| <b>RT:</b>    | radioterapia                          |
| <b>CMV:</b>   | citomegalovirus                       |
| <b>TMS:</b>   | trimetoprima sulfametoxazol           |

**Introducción**

El linfoma folicular (LF) es el segundo LNH más frecuente en occidente, representando el 20-30% del total de los linfomas no Hodgkin. La incidencia anual se ha incrementado, aumentando de 2-3/100.000 habitantes durante la década del 50, a 5/100.00 recientemente. La mayor frecuencia se observa en adultos en la sexta década de la vida, con una relación masculino/femenina de 1/1,7. Poco frecuente en menores de 20 años y en pacientes pediátricos hay predominio del sexo masculino.

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

Al diagnóstico la mayoría de los pacientes presenta estadíos avanzados, sólo un 1/3 presenta estadíos I-II. La infiltración de la médula ósea se encuentra en el 40-70% de los casos.

**Diagnóstico**

- En todos los casos el diagnóstico idealmente será realizado por biopsia excisional de una localización ganglionar accesible, con revisión por un hematopatólogo experto. Efectuar nueva biopsia si el material es insuficiente.
- La aspiración con aguja fina no es apropiada para el diagnóstico.
- En caso de un ganglio sin fácil acceso, puede utilizarse la biopsia core (biopsia por punción con aguja gruesa).

**Anatomía patológica**

- Panel diagnóstico de LF por IHC: CD20, CD3, CD5, CD10, CD21, CD23, BCL2, BCL6 y Ki67 (MIB-1).
- BCL2: se expresa en 85-90% de los casos grado 1-2 y en < 50% de los LF grado 3.
- Ki67 (MIB-1) índice de proliferación: < 20% en casos grado 1-2 y > 20% en grado 3.

**Tabla 1.** Citometría de flujo multiparamétrica (CFM):

|    | CD45 | CD19 | CD10 | CD20 | CD5 | CD23 | CD79b | CD200 | CD43 | CD38 |
|----|------|------|------|------|-----|------|-------|-------|------|------|
| LF | ++   | +    | +    | +++  | -   | -/+  | ++    | -     | -    | +    |

**Citogenética/biología molecular**

- Citogenética o FISH para investigación de t(14;18), rearrreglo IGH-BCL2.
- En los casos de LF en transformación se recomienda la evaluación de rearrreglos del gen *MYC* t(8;14) o variantes).
- En pacientes jóvenes con enfermedad agresiva, infiltración del anillo de Waldeyer, y en ausencia de rearrreglos del BCL2 se sugiere la búsqueda de rearrreglos de IRF4.

**Otras determinaciones esenciales:**

- Examen físico completo
- Biopsia de médula ósea

- Tomografía computada de cuello, tórax y abdomen/pelvis o PET-TC de cuerpo entero (especialmente si se considera RT para estadíos I-II)
- Laboratorio completo para evaluación clínica inicial
- Hemograma con frotis y recuento de plaquetas
- LDH
- $\beta 2$  microglobulina
- Ac. úrico, creatinina, Ca, P
- Proteinograma
- Serología para: hepatitis B (Ag superficie, Ac anti core), hepatitis C y HIV.
- Test de embarazo para mujeres en edad fértil.

### Nuevas entidades OMS 2017

La Organización Mundial de la Salud, en su Clasificación de Tumores Hemolinfoides (5ta Ed. 2022) incluye las siguientes variantes dentro del linfoma folicular:

Cuatro variantes de linfoma folicular se han descrito recientemente:

- (1) Linfoma folicular in situ
- (2) Linfoma folicular tipo duodenal
- (3) Linfoma folicular testicular
- (4) Variante difusa del linfoma folicular

#### ***Neoplasia folicular de células B “in situ”***

Es un hallazgo incidental, con bajo riesgo de progresión (<5%). Inicialmente llamado “linfoma folicular in situ” Se define por la colonización del centro germinal por células B clonales, con presencia de rearreglo del gen BCL2. En ocasiones asociado a un linfoma folicular previo o sincrónico. Debe diferenciarse del compromiso parcial por un linfoma folicular.

#### ***Linfoma folicular de tipo duodenal***

Hallazgo generalmente incidental o en endoscopias realizadas por otras razones.

Características morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares similares a las de los LF ganglionares. Pacientes adultos con predominio de sexo femenino. La mayoría son localizados, estadio IE o IIE. La evolución y sobrevida son excelentes aún sin tratamiento.

#### ***Linfoma folicular de tipo testicular***

Observado predominantemente en niños y con menor frecuencia en adultos. A diferencia del nodal, no presentan translocación de BCL2. Citológicamente son células grandes, usualmente grado 3A. De buen pronóstico.

#### ***Variante difusa del linfoma folicular***

Enfermedad localizada. Ganglios inguinales grandes, con inmunofenotipo folicular centrogerminal, delección de 1p36 y ausencia de expresión y reordenamiento BCL2.

#### ***Linfoma folicular de tipo pediátrico***

Niños y adultos jóvenes, predominio sexo masculino. Clínicamente presentación nodal, cabeza y cuello. Excelente pronóstico «*watch and wait*». Para algunos estudios «Proliferación benigna clonal con bajo potencial maligno». Histológicamente: expansión de centros germinales grado 3, blastoides. Excluye casos con áreas difusas. Inmunofenotipo: CD10+, BCL6+, BCL2-/+ , MUM-1-. Alto índice proliferativo. Reordenamiento de IGH. Ausencia de t (14;18) Ausencia de reordenamiento BCL2, BCL6 y MYC.

**Factores pronósticos:****Tabla 2. FLIPI1 FLIPI1**

| Parámetros                    | Factores adversos |
|-------------------------------|-------------------|
| Edad                          | >60               |
| Estadio Ann Arbor             | III-IV            |
| Nivel de hemoglobina          | <12 g/dl          |
| Láctico deshidrogenasa        | > nivel normal    |
| Número de sitios ganglionares | ≥5                |

**Grupos de riesgo de acuerdo a los criterios FLIPI 1**

|                   | Número de factores adversos |
|-------------------|-----------------------------|
| <b>Bajo</b>       | 0 1                         |
| <b>Intermedio</b> | 2                           |
| <b>Alto</b>       | ≥3                          |

**Tratamiento de estadios localizados**

Definición de estadios localizados: Estadios I y II A (aplica sólo a ganglios contiguos cuando es estadio II)

**1. Radioterapia (opción preferida -nivel 2A-)**

Dosis y campos:

El sitio ganglionar comprometido (ISRT) es de elección y la dosis recomendada es de 24-30 Gy.

Las presentaciones localizadas de LF ocurren en el 20-30% de los casos (estadios I y II con ganglios contiguos). Luego de dosis moderadas de radioterapia (25-35 Gy) se logra control a largo plazo y posiblemente cura. Aproximadamente 50% de los LF localizados se encontrarán libres de recaída a los 15 años del tratamiento con radioterapia. **No sería una opción la radioterapia para enfermedad ganglionar voluminosa (> 7 cm) y/o > de 3 áreas ganglionares comprometidas. En estos casos, se recomiendan opciones de tratamiento similares a pacientes con estadios avanzados.**

**2. Rituximab monoterapia: puede utilizarse en combinación con radioterapia -nivel 3B-****Tratamiento de estadios avanzados**

Consideraciones generales

En los últimos años se han registrado avances significativos en el tratamiento del LF con la utilización inicial de inmunoterapia (rituximab + quimioterapia) para estadios avanzados sintomáticos. Por el contrario, hasta hoy no se ha demostrado ningún beneficio de la intervención temprana en enfermos asintomáticos, sin compromiso de órgano blanco y sin masa dominante. Por este motivo el GELF (ver criterios) ha establecido criterios para decidir el comienzo del tratamiento.

**Criterios GELF (Grupo de Estudio de Linfomas Foliculares).**

- Compromiso de >3 áreas ganglionares, cada una con un diámetro > 3 cm.
- Cualquier masa ganglionar o extraganglionar con un diámetro > 7 cm.
- Síntomas B.
- Esplenomegalia sintomática.
- Compresión de órganos
- Derrame pleural o ascitis.
- Citopenias (leucocitos < 1.0 x 10<sup>9</sup>/L y/o plaquetas <100 x 10<sup>9</sup>/L).
- Leucemia (> 5.0 x 10<sup>9</sup>/L de células malignas).

Recomendaciones para el tratamiento inicial de los estadios avanzados

- a) Pacientes que no reúnen ningún criterio del sistema GELF
  - Abstención de tratamiento. (Nivel 2A)
  - Pueden considerarse las opciones terapéuticas indicadas para los pacientes que cumplen los criterios GELF. (Nivel 2 B)
  - Rituximab monodroga para pacientes con bajo volumen tumoral o frágiles (Nivel 1)
- b) Pacientes con  $\geq 1$  criterio del sistema GELF
  - R-CHOP/21 x 6 ciclos. (Nivel 1)
  - R bendamustina x 6 ciclos. (Nivel 1)
  - R CVP/21 x 6 ciclos. (Nivel 1)
  - Obinutuzumab – CHOP x 6 ciclos (Nivel 1)
  - Obinutuzumab – CVP x 6 ciclos (Nivel 1)
  - Obinutuzumab – bendamustina x 6 ciclos (Nivel 1)
  - R<sup>2</sup> (lenalidomida-rituximab), no aprobado en Argentina.
  - Mantenimiento con rituximab (opcional) para pacientes que hayan obtenido RC/RP, dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada 2-3 meses durante 2 años. En discusión, ya que demostró ventaja en PFS, pero no en sobrevida global comparado con observación (**Nivel 1**)
- c) Pacientes añosos, con comorbilidades o mal estado funcional.
  - Rituximab monodroga.
  - Clorambucilo o ciclofosfamida  $\pm$  rituximab.
  - Radioterapia en campos comprometidos, para enfermedad sintomática local con masa dominante.
  - Terapia paliativa.

### Tratamiento de recaídas y refractarios:

Al producirse una recaída pueden utilizarse los tratamientos usuales de 1<sup>a</sup> línea, incluyendo el inicial, si la recaída se produce luego de >24 meses de la respuesta inicial (salvo para bendamustina, ya que no se recomienda su uso en recaída si fue utilizada en el tratamiento inicial).

En el caso de recaídas precoces antes de los 2 años (POD24) la indicación es utilizar regímenes alternativos al de inicio y de ser posible consolidar con trasplante autólogo.

La decisión del inicio de tratamiento se basa en los criterios de GELF como al diagnóstico inicial. La progresión y/o recaída de la enfermedad debe ser preferentemente documentada con estudio histológico. En casos seleccionados, la RT (recaídas localizadas) y rituximab monoterapia (baja carga tumoral) pueden ser considerados.

### Regímenes de tratamiento

El régimen de rescate depende de la eficacia del primer tratamiento.

#### *Inmunquimioterapia*

- R-CVP, R-CHOP, R-bendamustina x 6 ciclos
- Obinutuzumab-bendamustina x 6 ciclos seguido por mantenimiento con obinutuzumab 1000 mg cada 2 meses (Nivel 1)
- Rituximab monoterapia
- R<sup>2</sup> (lenalidomida-rituximab), no aprobado en Argentina

Mantenimiento con rituximab (opcional) para pacientes que hayan obtenido RC/RP, dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada 2-3 meses durante 2 años. (Nivel I)

#### *Nuevos agentes (en tercera línea)*

Idelalisib: es un inhibidor de PI3K aprobado como monoterapia en Argentina en 2019 para linfoma folicular recaído/refractario al menos a 2 tratamientos previos, a raíz de estudios clínicos que demostraron efectividad en este subgrupo (tasa de respuesta global 56%, RC 14%). La dosis es 150 mg VO (2 veces por día). El tratamiento está indicado hasta progresión o toxicidad inaceptable. Atención a los EA más frecuentes diarrea, colitis, tos, pirexia, fatiga, neutropenia y elevación de transaminasas. Apropriadamente profilaxis con TMS y monitoreo de CMV.

En enero del 2022, FDA retira la aprobación de idelalisib en LF R/R, aunque persiste su aprobación y disponibilidad en nuestro país.

Copanlisib EV fue recientemente aprobado por FDA (no aprobado por ANMAT).

La terapia mediada por células T (anti CD19 CART y bi-específicos como el mosunetuzumab-axgb) presentan resultados alentadores en pacientes recaídos o transformados, pero aún no se encuentra aprobada en nuestro país.

**Trasplante de progenitores hematopoyéticos**

El empleo de altas dosis de quimioterapia, seguido de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos, demostró prolongación del período libre de síntomas y la sobrevida global, en pacientes recaídos y refractarios y es una opción en enfermedad quimiosensible en recaídos antes de los 2 años (nivel 2A)

El trasplante alogénico está asociado a mayor incidencia de muerte relacionada al trasplante. Ha sido utilizado en pacientes jóvenes de alto riesgo, muy seleccionados.

**Linfoma folicular transformado**

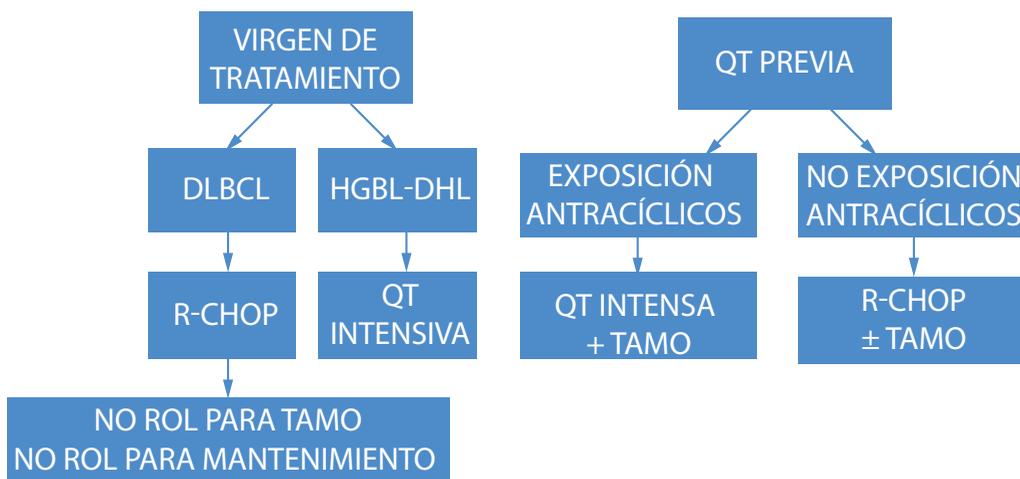
El LF puede transformarse a un LNH agresivo, habitualmente LNH DCGB. La incidencia de esta transformación oscila entre el 2-3% por año. Persiste aún la controversia si la conducta expectante en pacientes con linfomas indolentes aumenta el riesgo de transformación.

Las manifestaciones sugestivas de transformación son: aumento de LDH, rápido crecimiento nodal, deterioro del estado general, aparición de síntomas B, crecimiento desproporcionado en una localización y nuevas localizaciones extraganglionares. La presencia de un foco hipermetabólico en PET/TC (SUV > 17), tiene un valor predictivo positivo cercano al 100%; no obstante, siempre que sea posible debe realizarse la biopsia confirmatoria.

Una vez certificado el diagnóstico de transformación, el tratamiento es el del subtipo de linfoma involucrado. Un grupo seleccionado de pacientes podría tener evolución favorable con inmunoquimioterapia, sin necesidad de consolidar con TAMO:

- Pacientes jóvenes (< 60 años)
- Sin tratamiento previo
- Transformación tardía (>18 meses)
- Transformados al diagnóstico

No hay hasta la fecha evidencia que el mantenimiento luego del tratamiento prolongue la SG ni la SLE.



### Bibliografía

- Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol*. 2005;23: 10–17.
- Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol*. 2004;22: 1454–1459.
- McLaughlin P, Fuller L, Redman J, Hagemester F, Durr E, Allen P, et al. Stage I-II low-grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. *Ann Oncol*. 1991;2 Suppl 2: 137–140.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25: 579–586.
- Rummel M. Reassessing the standard of care in indolent lymphoma: a clinical update to improve clinical practice. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8 Suppl 6: S1–14; quiz S15.
- van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006;108: 3295–3301.
- Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104: 18–28.
- Smith SM. What is the best strategy for incorporating new agents into the current treatment of follicular lymphoma? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2012; 481–487.
- Dreyling M, Ghilmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6: vi59–63.
- Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377: 42–51.
- Martin P, Jung S-H, Pitcher B, Bartlett NL, Blum KA, Shea T, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol*. 2017;28: 2806–2812.
- Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica*. 2017;102: e156–e159.
- Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol*. 2013;31: 3272–3278.
- Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27: 5404–5409.
- Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37: 1188–1199.
- Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379: 934–947.



## Linfoma del manto



**Abreviaturas**

|               |                                                         |
|---------------|---------------------------------------------------------|
| <b>BTK:</b>   | Bruton tirosina kinasa                                  |
| <b>CART:</b>  | células T con receptor antigénico quimérico             |
| <b>ECOG:</b>  | Eastern Cooperative Oncology Group                      |
| <b>FISH:</b>  | fluorescent in situ hybridisation                       |
| <b>iBTK:</b>  | inhibidores de la Bruton tirosina kinasa                |
| <b>IGVH:</b>  | porción variable de la cadena pesada de inmunoglobulina |
| <b>LCM:</b>   | linfoma células del manto                               |
| <b>LDCGB:</b> | linfoma difuso célula grande B                          |
| <b>LH:</b>    | linfoma de Hodgkin                                      |
| <b>LNH:</b>   | linfoma no Hodgkin                                      |
| <b>MM:</b>    | mieloma múltiple                                        |
| <b>MO:</b>    | médula ósea                                             |
| <b>RG:</b>    | respuesta global                                        |
| <b>RP:</b>    | respuesta parcial                                       |
| <b>SG:</b>    | sobrevida global                                        |
| <b>SLP:</b>   | sobrevida libre de progresión                           |
| <b>TACPH:</b> | trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos      |
| <b>TALO:</b>  | trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos     |
| <b>VCC:</b>   | videocolonoscopia                                       |
| <b>VEDA:</b>  | videoendoscopia digestiva alta                          |

**Introducción**

Neoplasia de células B maduras derivadas de la zona del manto folicular compuesta por células monomórficas de tamaño pequeño a mediano que expresan CD5, SOX11 y ciclina D1. Se asocia a reordenamientos de la familia de ciclinas (CCND).

Representa 6-9% de todos los LNH. 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 compromiso del anillo de Waldeyer (ver estadificación). El compromiso de sangre periférica es frecuente pudiendo ser detectado por citometría de flujo (ver características inmunofenotípicas). El pronóstico es variable, siendo generalmente una enfermedad incurable con los tratamientos habituales. El linfoma del manto puede presentarse con un cuadro de evolución agresiva y sobrevida corta, así como de forma indolente y curso crónico (variante leucémica no nodal). Esta variante suele presentarse con esplenomegalia y compromiso de médula ósea con linfocitos clonales en sangre periférica. No presentan mutación en el SOX11 y perfil mutado de IGVH (ver variantes indolentes).

**Histopatología**

Proliferación de células B maduras con patrón de crecimiento nodular, difuso o raramente de la zona del manto (asociado a mejor pronóstico). En la mayor parte de los casos las células son pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos con irregularidad leve a marcada, cromatina dispersa y nucléolo poco conspicuo (variante clásica). Otras variantes citológicas son: blastoide, pleomórfica (ambas variantes asociadas a mayor agresividad) y de células pequeñas (símil linfoma linfocítico o linfoma de la zona marginal). La proliferación carece de centros de proliferación y blastos transformados (prolinfocitos, parainmunoblastos, centroblastos). La médula ósea muestra una infiltración que puede ser para o centrotrabecular, intersticial o difusa. El bazo puede estar infiltrado e inclusive ser el primer sitio de compromiso de la enfermedad. Este hecho debe ser recordado para diferenciarlo del linfoma esplénico de la zona marginal (Tabla 1).

**Tabla 1.** Diagnósticos diferenciales desde el punto de vista histológico.

| Variantes citológicas                                                                                                                                                                                                                                                                             | Patrón de crecimiento                    | Diagnóstico diferencial                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Clásica:</b> células pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos con irregularidad leve a marcada, cromatina dispersa y nucléolo poco conspicuo                                                                                                                                                | Zona del manto<br>Nodular difuso         | Hiperplasia del área del manto<br>LH predominio linfocítico nodular y otros linfomas LNH de células pequeñas. |
| <b>Blastoide:</b> células símil linfoblastos con núcleos redondos, cromatina fina, núcleos discretos y escaso citoplasma.                                                                                                                                                                         | Difuso                                   | Burkitt, LDCGB, linfoma B de alto grado y Linfoma linfoblástico.                                              |
| <b>Pleomórfica:</b> células de tamaño variable pero en su mayoría grandes con contornos nucleares irregulares, nucléolos prominentes y citoplasma prominente, a menudo pálido.                                                                                                                    | Difuso                                   | Linfoma folicular y LDCBG (un 2-5% de los LDCBG expresan ciclina D1, pero carecen de la t 11;14).             |
| <b>Células pequeñas:</b><br>- Simil leucemia linfocítica crónica con cromatina densa, núcleos redondos y escaso citoplasma; sin parainmunoblastos.<br>- Simil linfoma de la zona marginal: células de tamaño mediano con abundante citoplasma pálido que se asemeja a las células B monocitoides. | Nodular o difuso<br><br>Nodular o difuso | Linfoma de linfocitos pequeños<br><br>Linfoma de la zona marginal                                             |

**Recomendaciones:**

- Evaluar al diagnóstico y de rutina P53 mediante técnica de inmunohistoquímica, haciendo constar en el informe el porcentaje de células con positividad intensa: La positividad intensa en más del 50% de las células se asocia a peor pronóstico.
- Hacer constar en el informe:
  - Si la citología corresponde a la variante clásica o agresiva, blastoide o pleomórfica.
  - Si el patrón de crecimiento es de la zona del manto.
  - El índice de proliferación (Ki 67).

**Características inmunofenotípicas**

Con técnicas inmunohistoquímicas expresan CD20, CD5, BCL 2, CD43, Cyclina D1 y SOX11, siendo negativos para CD23, CD10, BCL-6 y MUM-1. El índice de proliferación (ki67) es uno de los mayores predictores de sobrevida (ver factores pronósticos)-

La marcación nuclear con ciclina D1 se observa en más de 95% de los casos, aun en aquellos con fenotipo aberrante (CD5 neg o CD23 pos).

\*La expresión de ciclina D1 puede verse además en: los centros de proliferación del linfoma de linfocitos pequeños, leucemia de células velludas; LDCBG (2-5%) y MM (25-40%).

**Subtipos moleculares (WHO2022):**

LCM ciclina D1 positiva (reordenamiento CCND1)

LCM ciclina D1 negativa (reordenamiento CCND2; CCND3 o CCNE)

SOX-11: Es un factor de transcripción y por tanto su expresión es nuclear. Es positivo en > 90% de los casos incluyendo los ciclina D1 negativos, y negativo en el manto leucémico, no ganglionar. En el LM clásico puede perderse su expresión con la adquisición de mutaciones de la P53. Permite diferenciar variantes, no tiene valor pronóstico. Evaluar en forma conjunta con P53. Control interno: células dendríticas foliculares y células endoteliales. Puede ser además positivo en leucemias agudas (linfoblástica, mieloide y prolinfocítica), leucemia de células velludas y linfoma Burkitt.

**Panel de 2da línea:**

- P53 en todas las variantes citológicas
- C-Myc en variantes blastoide/pleomórfica o CD10 positivo. Con un punto de corte del 40% es un buen

predictor de la existencia de rearreglo de MYC asociado a mal pronóstico. Los casos seleccionados podrán a posteriori ser evaluados por FISH.

### **Fenotipos aberrantes.**

1. Casos ocasionales pueden ser CD5 negativos
2. BCL6, CD10 o LEF1 positivo en ocasionales variantes agresivas (blastoide/pleomórfica).
3. CD23 + débil en un 10% de los casos y por citometría de flujo.
4. Ciclina D1 negativo (SOX11 +). Pueden ser:
  - t (11;14) neg (con rearreglo de CCND2; CCND3 o CCNE)
  - t (11;14) positiva: recomendable investigar por FISH

### **Variantes indolentes**

#### *1) Linfoma de células del manto leucémico, no ganglionar*

Originado en una célula B portadora de la t (11;14) pero sin mutación de SOX11. Presentación generalmente asintomática con compromiso de MO y sangre periférica (linfocitosis incidental, estable o de aumento lento), con o sin esplenomegalia y sin adenopatías significativas. Existen también reportes de compromiso gastrointestinal en la presentación. La médula ósea, aunque en bajo porcentaje (generalmente menor al 20%), está siempre infiltrada por una población de células linfoides pequeñas a medianas, simil LLC, dispuestas de manera aislada o formando pequeños agregados: CD20+; CD5 + débil/negativas; ciclina D1+, SOX-11 negativas, DBA44 frecuentemente positivo, MUM1+ parcial en el 50% de los casos. A diferencia del LM clásico pueden mostrar diferenciación plasmática. El índice de proliferación es bajo y el patrón de crecimiento intersticial y/o sinusoidal. La infiltración muchas veces sólo se hace evidente con IHQ. La citometría de flujo revela menor expresión de CD38 en comparación con LCM y expresión de CD200 y CD23 en un subconjunto de células, características comunes con CLL. En casos con afectación esplénica o extraganglionar, se observan células neoplásicas CD20+/ciclina D1+ en pequeños agregados linfoides o confinadas a zonas del manto de folículos secundarios en un patrón que se superpone con la neoplasia de células del manto *in situ*. Si bien son clínicamente indolentes y de curso crónico, con la adquisición de anomalías secundarias (en particular aberraciones de TP53) pueden evolucionar a formas agresivas. A diferencia del manto clásico muestran hipermutación somática de IGVH.

*Diagnósticos diferenciales:* otros linfomas de células B pequeñas, en particular leucemia linfocítica crónica y linfoma de la zona marginal esplénica.

#### *2) Neoplasia de células del manto in situ*

Hallazgo incidental en tejidos examinados por otras razones o en asociación con otros linfomas. Se encuentra con mayor frecuencia en ganglios linfáticos, pero se puede observar en tejidos linfoides extraganglionares. Se identifica por la presencia de células CD20, ciclina D1, BCL 2 e IgD+, restringidas a la zona interna del manto folicular poco o nada expandida que generalmente involucra múltiples folículos. La participación de más de un sitio no excluye el diagnóstico. La población puede ser CD5 y CD43 negativa y la expresión de SOX11 es variable. Menos de un 10% progresa a linfoma del manto. Debe ser diferenciado de un LCM clásico con patrón de crecimiento de la zona del manto y, en el caso de tejido extraganglionar, del manto leucémico.

### **Estadificación**

No difiere a aquella realizada en otros linfomas (se sugiere acudir al capítulo de LDCGB). Se destaca:

- VEDA y VCC con biopsia: se sugiere realizar para confirmar estadios I y II, cuando existe compromiso del anillo de Waldeyer y/o síntomas gastrointestinales (2a). No hay consenso acerca de la realización en todos los casos (recomendación 2b).
- Profilaxis intratecal por punción lumbar: considerar en la variante blastoide (recomendación 2a).

### **Factores pronóstico**

1. Índice Pronóstico Internacional para LCM (MIPI) (Tablas 2 y 3)  
(Qx Calculate: [https://www.qxmd.com/calculate/calculator\\_149/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis](https://www.qxmd.com/calculate/calculator_149/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis)).

- Las variables incluidas son edad, estado funcional, LDH, y recuento de leucocitos
2. El MIPI biológico incorpora el Ki67: Un Ki67 mayor al 30% se asocia a un peor pronóstico.
  3. Variante blastoide.
  4. Mutación o delección de TP53 por FISH: existe evidencia que la expresión de P53 por inmunohistoquímica sería un subrogante de dicha mutación. Se sugiere realizar P53 por inmunohistoquímica en todos los casos de diagnóstico de linfoma del manto en caso de no contar con el FISH.
  5. Cariotipo complejo.
- Ninguno de estos factores pronósticos modifica la conducta terapéutica a la fecha.

**Tabla 2.** MIPI. Puntaje simplificado

| Puntos | Edad (años) | ECOG | LDH/LSN   | Leucocitos/mm <sup>3</sup> |
|--------|-------------|------|-----------|----------------------------|
| 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         | -    | >1.5      | ≥15.000                    |

**Tabla 3.** Grupos pronósticos (MIPI original)

| 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                          |

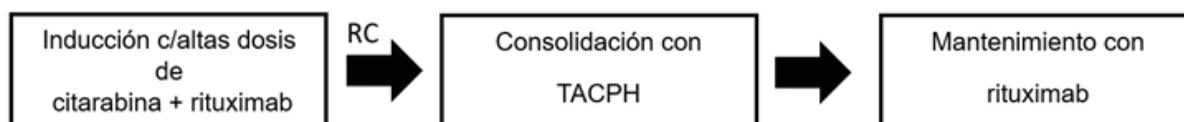
### Recomendaciones terapéuticas en primera línea

**Variante indolente/leucémica:** subgrupo de pacientes en quienes se podría tomar una conducta de observación y control. En casos de TP53 mutado (FISH) o P53 positivo por inmunohistoquímica se sugiere un control más estrecho.

**Variante clásica:** la inclusión de dosis altas de citarabina (Ara-C) como parte de la inducción mejora los resultados en términos de RG, SLP y SG. El mantenimiento con rituximab luego del trasplante de precursores hematopoyéticos (TACPH) mejora la SLP y SG en comparación con observación (dosis 375 mg/m<sup>2</sup> cada 2 meses por 3 años), nivel de evidencia IA.

- Estadios localizados (I-II): presentación infrecuente, se sugiere optimizar la estadificación (PET/TC, endoscopías digestivas) para confirmarlo. No existe recomendación terapéutica estándar.
- Estadios avanzados: el objetivo del tratamiento de primera línea debe ser alcanzar la remisión completa seguido de TACPH.

*Pacientes candidatos a trasplante:*



Esquema terapéutico. RC remisión completa, TACPH trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas

Esquemas de inducción:

1. R-CHOP x 3 + R-DHAP x 3 (alternados) (recomendación 2A)
2. R-DHAP x 4 (recomendación 2A)
3. R-maxiCHOP x 3 + altas dosis de Ara-C x 3 (alternados) “esquema nórdico MCL2”

#### 4. Otros: R-Hyper-CVAD (en desuso)

Comentario: datos preliminares del estudio “Triangle” (en curso) desafían el rol del TACPH en primera remisión completa luego del esquema de inducción RCHOP/RDHAP asociado a ibrutinib. (cita bibliográfica 10)

*Pacientes no candidatos a trasplante:*



Esquema propuesto. RC respuesta completa, RP respuesta parcial.

Esquemas de inducción:

1. Rituximab + bendamustina x 4-6 ciclos +/- mantenimiento con rituximab.
2. R-CHOP x 6 + mantenimiento con rituximab (nivel de evidencia IA).
3. R-BAC500 (bendamustina + Ara-C 500 mg/m<sup>2</sup> días 2 a 4) x 4-6 ciclos.
4. VR-CAP (se reemplaza la vincristina del R-CHOP por bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> días 1, 4, 8 y 11). VR-CAP demostró superioridad a R-CHOP en SLP a expensas de mayor toxicidad hematológica. \*ESQUEMA NO APROBADO POR ANMAT.

\*Asociaciones no aprobadas en Argentina que podrían considerarse en algunas situaciones:

Rituximab + lenalidomida / rituximab + ibrutinib / rituximab + ibrutinib + bendamustina (Estudio SHINE, cita bibliográfica 12) (estudio SHINE)

### Recomendaciones terapéuticas en LCM recaído/refractario

#### Opciones terapéuticas:

1. Inhibidores de la Bruton tirosina kinasa (iBTK) covalentes: hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. No existe evidencia para elegir uno de ellos por sobre otro de acuerdo a la eficacia. Los iBTK de segunda generación, acalabrutinib y zanubrutinib, presentan un perfil de toxicidad más favorable. En recaídas tempranas o refractariedad primaria los iBTK representan la terapéutica de elección.

Ellos son (por orden alfabético)

- 1a. Acalabrutinib. Dosis 100 mg c/12 hs vía oral.
- 1b. Ibrutinib. Dosis 560 mg/día vía oral.
- 1c. Zanubrutinib. Dosis 320 mg/día o 160 mg c/12hs vía oral.

2. Inmunoquimioterapia (no utilizada en 1<sup>a</sup> línea)

- 2a. Rituximab + bendamustina
- 2b. R-BAC500: rituximab + bendamustina + citarabina (500 mg/m<sup>2</sup> días 2 a 4)
- 2c. Otros esquemas menos utilizados: R-DHAP / R-GEMOX

3. Lenalidomida. de acuerdo a los resultados del estudio EMERGE de fase II, la lenalidomida como monodroga ha sido aprobada en Argentina para pacientes con LCM recaído luego de al menos dos líneas terapéuticas, una de la cuales debía incluir bortezomib. La dosis aprobada es 25 mg/día vía oral día 1-21 en ciclos de 28 días, administrado hasta la progresión o intolerancia. La adición de rituximab mejoraría las respuestas (rituximab + lenalidomida “R2” “off-label” en nuestro país).

4. Bortezomib: ha mostrado tasas de respuesta globales del 33%, con RC del 8% en monodroga.
  - Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TALO): la consolidación con TALO podría considerarse en pacientes seleccionados fit y que alcanzan RC con los esquemas antes mencionados.
  - Opciones terapéuticas no disponibles en Argentina:

\*Brexucabtagene autoleucel: célula T con receptor antigénico quimérico (CAR-T) aprobado por FDA y EMA en pacientes recaídos/refractarios a 2 líneas de tratamiento incluyendo iBTK.

\*Pirtobrutinib: iBTK no covalente que inhibe la BTK no mutada como mutada (C481S) y ha demostrado ser efectivo en pacientes con intolerancia o enfermedad refractaria a iBTK covalentes. Aprobado por FDA.

### Bibliografía

- 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;36: 1720–1748.
- 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: 558–565.
- Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, Canoni D, Delfau-Larue M-H, Rymkiewicz G, et al. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood*. 2018;131: 417–420.
- Rodrigues JM, Hassan M, Freiburghaus C, Eskelund CW, Geisler C, Rätty R, et al. p53 is associated with high-risk and pinpoints TP53 missense mutations in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2020;191: 796–805.
- Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd H-W, 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: 1386–1394.
- 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: 1250–1260.
- 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*. 2023;41: 541–554.
- Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28: iv62–iv71.
- Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386: 2482–2494.
- Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, et al. Efficacy and safety of ibrutinib combined with standard first-line treatment or as substitute for autologous stem cell transplantation in younger patients with mantle cell lymphoma: results from the randomized Triangle trial by the European MCL network. Abstract #1. Presented at the 64th ASH Annual Meeting and Exposition; December 10-13, 2022; New Orleans, Louisiana.
- Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *Clin Cancer Res*. 2020;26: 4216–4224.
- Wang M, Munoz 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 Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41: 555–567.
- Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;397: 892–901.
- Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, 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: 659–667.
- 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: e15–e23.
- Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoiloova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372: 944–953.



# Linfoma primario mediastinal



**Abreviaturas:**

|                |                                      |
|----------------|--------------------------------------|
| <b>LPM:</b>    | linfoma primario mediastinal         |
| <b>PET TC:</b> | tomografía por emisión de positrones |
| <b>LDCBG:</b>  | linfoma difuso células B grandes     |
| <b>LH:</b>     | linfoma de Hodgkin                   |
| <b>RT:</b>     | radioterapia                         |
| <b>TGL:</b>    | lesión glicolítica total             |
| <b>MTV:</b>    | volumen metabólico tumoral           |

**Introducción**

El linfoma primario mediastinal (LPM) es un linfoma B de células grandes de origen tímico que constituye el 2% - 5% de los linfomas no Hodgkin. Predomina en el sexo femenino, con una mediana de edad de 30 años. La presentación clínica más frecuente es la de una gran masa mediastinal y los síntomas, en general, derivan de la existencia de la misma. Dolor torácico, tos, pudiendo presentar signos de compresión de vena cava superior. En estos casos se observa edema facial, distensión de las venas del cuello, disnea, derrame pleural y se comprueba radiológicamente la presencia de una masa mediastinal. Puede infiltrar la pared torácica y las mamas, en ocasiones puede palparse una masa supraclavicular o supraesternal. Sólo 30% tienen síntomas B. Se considera estadio IV cuando presenta compromiso extra-torácico o compromiso pulmonar múltiple.

**Histopatología:**

El **linfoma primario mediastinal** retiene su nombre como entidad tanto en la 5ta Ed. de la WHO como en la clasificación ICC. Histológicamente presenta un patrón de crecimiento difuso, con grado variable de fibrosis. Usualmente forma compartimentos rodeando pequeños grupos celulares y ocasionalmente puede ser tan abundante que dificulta la identificación de las células neoplásicas, las cuales resaltan con la aplicación de las técnicas inmunohistoquímicas. La población celular es de tamaño mediano a grande y frecuentemente muestran citoplasma claro.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales, los que presentan mayores dificultades son las entidades de células B.

El **linfoma Hodgkin clásico** de localización mediastinal, generalmente es de tipo esclerosis nodular y la morfología es muy típica, con esclerosis en bandas anchas, conformando grandes nódulos que rodean tejido linfóide con fondo inflamatorio, con linfocitos, histiocitos, plasmocitos, eosinófilos y la presencia de las típicas células de Reed Sternberg, lacunares y momificadas. Éstas son CD45 -, CD30+, CD15+, con expresión variable y heterogénea de CD20 y expresión débil de PAX-5 en comparación con la marcación intensa de los linfocitos pequeños B.

El actualmente llamado **linfoma mediastinal de la zona gris** en las nuevas clasificaciones (WHO, ICC) corresponde al linfoma inclasificable con características intermedias entre linfoma difuso de células grandes y linfoma Hodgkin clásico (WHO 2017). Éstos se cree que derivan de células B tímicas y forman parte de un espectro de características de ambas entidades, que se superponen. Este diagnóstico requiere criterios morfológicos (alta densidad celular) e inmunohistoquímicos (al menos 2 marcadores de células B con expresión intensa). Hay evidencias actuales acerca de los casos que muestran características de zona gris, pero se localizan fuera del mediastino, tienen diferente expresión del perfil génico y, por lo tanto, se deben considerar dentro de los linfomas difusos de células grandes B, NOS. El linfoma difuso de células grandes B, EBV + puede contener células similares a las de Hodgkin y Reed Sternberg, pero difiere a nivel genómico del LMZG por lo que debe considerarse como una entidad separada.

**Linfoma difuso de células grandes NOS EBV+** muestra características que se superponen con otros linfomas, incluidos el Hodgkin. Tiene células grandes de tipo inmunoblástico y sternbergoides con un componente reactivo variable y patrón polimorfo. Casos con numerosos linfocitos e histiocitos remedan el linfoma B rico en células T y otros con patrón monomorfo remedan un linfoma difuso de células grandes NOS. Generalmente presentan grandes áreas de necrosis y ocasionalmente angioinvasión. En inmunohistoquímica

expresan marcadores B y de células activadas: CD20, CD19, CD22, CD79a, PAX-5, MUM-1 y son negativos para CD10 y bcl-6. Es imperativo realizar EBERs que muestra positividad en las células grandes atípicas

Las diferencias con un DCGB NOS pueden no ser tan obvias y en algunos casos requerir estudiar el perfil génico para diferenciarlos.

### **Estadificación:**

- Historia clínica completa
- Biopsia incisional por toracotomía mínima. Inmunohistoquímica y citometría de flujo.
- Estudios de laboratorio: hemograma, VSG, glucemia, ionograma, urea, orina con sedimento, LDH, hepatograma, uricemia, B2 microglobulina (siempre es normal porque no expresan HLA I). Test de embarazo. Serología para hepatitis B y C, HIV.
- Imágenes: PET/TC, TAC de cuello tórax abdomen y pelvis con contraste si no hay disponibilidad de PET.
- ECG, fracción de eyección ventricular izquierda en reposo (eco doppler color).
- Biopsia Médula ósea, realizar solo ante citopenias, presentación con compromiso extra torácico y positividad ósea en PET-TC.

### **Diagnósticos Diferenciales**

- Linfoma de Hodgkin
- Linfoma linfoblástico T
- Linfoma mediastinal de la zona gris con características intermedias entre LDCGB y LH.
- Otros linfomas B de células grandes
- Carcinomas: son citoqueratinas positivos.

### **Tratamiento de Primera línea:**

- **R-CHOP-14 x 6 (SLP a 5 años 86-90%, SG 96-100%)**
- **R-DA-EPOCH x 6 (SLP a 5 años 86-90%, SG 96-100%)**

Luego del tratamiento intensivo con R-CHOP-14 o R-DA-EPOCH si la evaluación de fin de tratamiento con PET-TC es negativa (SD 1 a 3) no se realiza radioterapia de consolidación.

El R-CHOP-14 muestra resultados similares en términos de SLP y SG que el R-DA-EPOCH con mejor perfil de efectos adversos.

Distintos estudios han demostrado la superioridad en SG y SLP de regímenes intensivos (R-DA-EPOCH o R-CHOP-14) versus R-CHOP-21, disminuyendo la necesidad de terapias posteriores y la utilización de radioterapia de consolidación (Dunleavy (2013), IELSG 37 (2016-ICML 2021), LYSA (abstract ICML 2021)).

### **Evaluación interina:**

Se debe realizar con TAC luego del 3er ciclo sólo para descartar progresión. La persistencia de la masa inicial no debe interpretarse como falla al tratamiento.

### **Evaluación de fin de tratamiento - PET-TC:**

Más del 50% de los pacientes con LPM presentan masa residual mediastinal, por lo que se recomienda evaluación al finalizar el tratamiento de inmunoterapia con PET TC.

Se recomienda realizar PET-TC antes de las 4-6 semanas de finalizado el tratamiento a fin de minimizar los resultados falsos positivos.

Conducta ante PET-TC fin de tratamiento según score deauville (DS):

- *SD 1 - 3*: Respuesta completa. Omitir la RT, fin de tratamiento.
- *SD 4*: Seguimiento con PET a las 6 - 8 semanas, si persiste SD 4, realizar nueva biopsia para confirmar persistencia de enfermedad.

- SD 5: Falla al tratamiento.

**Tratamiento de rescate**

La mayoría de los pacientes que recaen, lo hacen entre 12 - 24 meses después de haber completado la primera línea de tratamiento. Cuando la recidiva ocurre dentro de los tres primeros meses se trata de un linfoma refractario primario y tiene muy mal pronóstico.

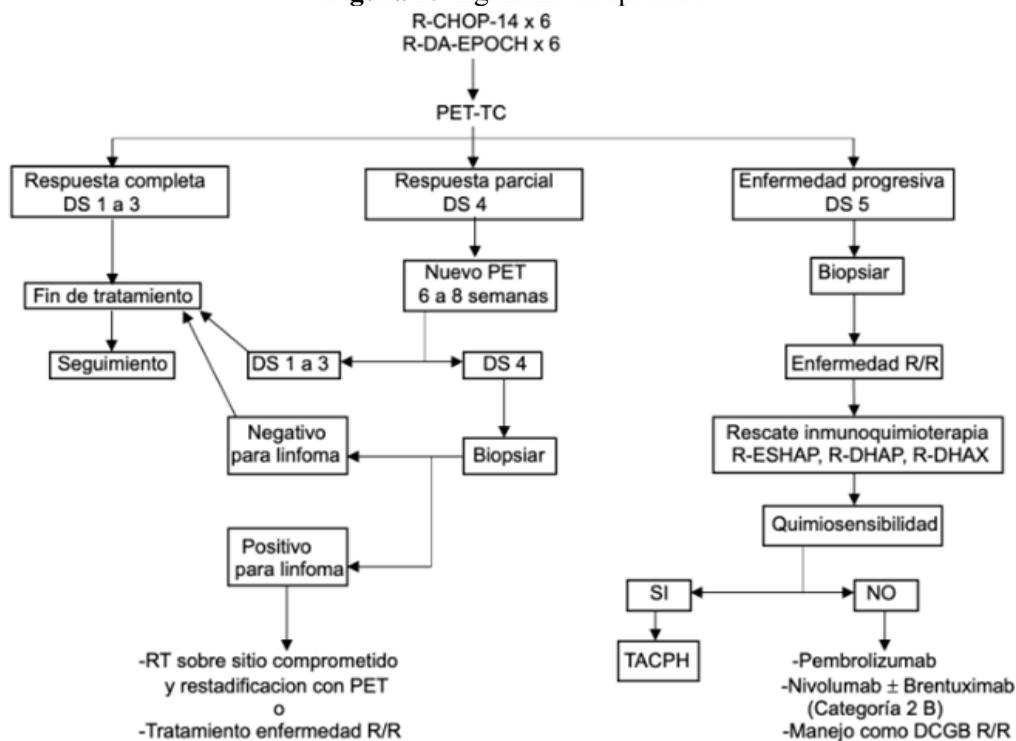
Se recomienda confirmar la recaída con una nueva biopsia.

El tratamiento de rescate incluye diferentes combinaciones de quimioinmunoterapia: R-ESHAP, R-DHAP, R-DHAX y el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes quimiosensibles.

**Otros tratamientos de rescate:**

- Pembrolizumab: N=53. A 48,7 meses de seguimiento. RG 41.5%, RC 20.8%. mediana de duración de respuesta no alcanzada. SLP 4.3 meses. SLP a 48 meses de 33%. Mediana de SG 22.3 meses. (Zinzani et al Keynote-170, Blood 2021)
- Nivolumab y brentuximab: Checkmate-436, estudio Fase II RG 73%, RC37% las medianas de duración de la respuesta, SLP y SG no fueron alcanzadas a 11.2 meses de seguimiento (Zinzani P. JCO 2019). Estas estrategias están descriptas ampliamente en la literatura, aunque no se encuentran aprobadas en nuestro medio.
- Terapias celulares: se encuentran en fase de investigación el rol de los anticuerpos biespecíficos tanto en monoterapia como en combinación. En terapia celular CART, los trabajos ZUMA-1 y TRANSCEND incluyeron pacientes con LDCGB R/R en su mayoría y un porcentaje menor de pacientes con LPM (8 % en ZUMA-1 y 6 % en TRANSCEND). No hubo diferencias significativas en las tasas de respuesta o SLP en subgrupos específicos. Estos trabajos dieron aprobación de axicabtagene ciloleucel (axi-cel) y lisocabtagene maraleucel (liso-cel) respectivamente, son dos CART autólogos anti-CD19 que fueron aprobados en Europa y EEUU en linfoma de células grandes B refractario.

**Figura 1.** Algoritmo terapéutico



**Seguimiento**

No debe realizarse seguimiento con imágenes de forma rutinaria. Se recomienda nuevo PET –TC sólo en

caso de sospecha de recaída. En todo paciente que recibió RT mediastinal, se recomienda seguimiento cardiológico, tiroideo y de segundas neoplasias.

### Bibliografía

- Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Boveri E, Morra E, Brusamolino E, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol.* 1993;11: 2306–2313.
- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005;23: 5027–5033.
- Rieger M, Österborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol.* 2011;22: 664–670.
- Dunleavy K, Wayne A, Little R, Grant N, Steinberg S, Jaffe ES, et al. The Addition of Rituximab to Dose-Adjusted EPOCH with HAART Suspension Is Highly Effective and Tolerable in AIDS-Related Lymphoma (ARL) and Allows the Delivery of Abbreviated Chemotherapy. *Blood.* 2005;106: 930–930.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;368: 1408–1416.
- Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot J-M, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2017;130: 267–270.
- Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol.* 2019;185: 25–41.
- Aoki T, Shimada K, Suzuki R, Izutsu K, Tomita A, Maeda Y, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2015;5: e372.
- Ceriani L, Milan L, Martelli M, Ferreri AJM, Cascione L, Zinzani PL, et al. Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;132: 179–186.
- Melani C, Advani R, Roschewski M, Walters KM, Chen CC, Baratto L, et al. End-of-treatment and serial PET imaging in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R: a paradigm shift in clinical decision making. *Haematologica.* 2018;103: 1337–1344.
- Cavalli F, Ceriani L, Zucca E. Functional Imaging Using 18-Fluorodeoxyglucose PET in the Management of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: The Contributions of the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35: e368–75.
- Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37: 3291–3299.
- Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, Brice P, Barr PM, Kuruvilla J, 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: 3081–3089.
- Zinzani PLL, Thieblemont C, Melnichenko V, Bouabdallah K, Walewski J, Majlis A, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of KEYNOTE-170. *Blood.* 2023. doi:10.1182/blood.2022019340
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 doi: 10.1056/NEJMoal707447
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.



## Linfoma de Burkitt



**Abreviaturas:**

|               |                                     |
|---------------|-------------------------------------|
| <b>LB:</b>    | Linfoma Burkitt                     |
| <b>TARV:</b>  | Tratamiento Antirretroviral         |
| <b>TIT:</b>   | Terapia Intratecal                  |
| <b>LDCGB:</b> | Linfoma difuso de células grandes B |

**Introducción**

El linfoma de Burkitt (LB) es una neoplasia agresiva de células B maduras con fenotipo centrogerminal, alto índice de proliferación y translocaciones Ig-MYC. Estos re-arreglos involucran al proto-oncogén MYC en el brazo largo del q 8 (8q24) y algunos de los genes que codifican para las cadenas de inmunoglobulinas: IgH (cadena pesada) en aproximadamente el 80% de los casos con la t (8;14); Ig kappa en un 15% con la t (2;8) e Ig lambda el 5% restante con la t (8;22).

Las translocaciones del MYC pueden encontrarse también en otras neoplasias B como el LDCGB o asociado a re arreglos del *BCL2* y/o *BCL6* (**linfomas B de alto grado con re arreglos del MYC y *BCL2* y/o *BCL6***).

**Clínica**

Los pacientes con LB suelen presentarse con masas voluminosas y alta carga de enfermedad debido al corto tiempo de duplicación tumoral. Por este motivo tienen alto riesgo de lisis tumoral espontánea.

El compromiso extranodal es frecuente, con algunas diferencias según la variante epidemiológica. Pueden hallarse comprometidos: íleon distal, apéndice cecal, gónadas, riñones, huesos largos, tiroides y mamas. El 15 % de los pacientes presentan compromiso del sistema nervioso central.

En el caso del LB asociado a inmunodeficiencia, predomina la enfermedad nodal abdominal y compromiso de médula ósea; en los pacientes con infección por VIH la incidencia aumenta con CD4 mayores a 50/mm<sup>3</sup> y el compromiso del sistema nervioso central llega hasta el 30%.

En casos raros y con alta carga de enfermedad puede presentarse en fase leucémica, típicamente en hombres con compromiso de sangre periférica y médula ósea. Esta variante tiende a comprometer el SNC al diagnóstico o en etapas tempranas de la enfermedad. Esta presentación no debe interpretarse como una leucemia linfoblástica aguda (LLA). La LLA es típicamente CD34 y Tdt positivo versus el LB que es CD34 y Tdt negativo.

**Diagnóstico**

Los criterios diagnósticos del linfoma Burkitt permanecen sin mayores cambios en las nuevas clasificaciones de 2022. En la 4ta Ed WHO 2017, se separan en 3 grupos: endémicos, esporádicos y asociados a inmunodeficiencias. En la 5ta Ed WHO, se postula que es mejor definirlos por sus características moleculares, que por las geográficas o epidemiológicas. Se propone la distinción en dos subtipos: EBV positivos y EBV negativos para reflejar diferentes mecanismos de patogénesis (accionados por el virus o por mutaciones). Morfológicamente muestran crecimiento difuso con típico patrón en “cielo estrellado”. La población celular es monomorfa de tamaño mediano con núcleos redondos, nucleolos oscuros múltiples y citoplasma basófilo, vacuolas lipídicas citoplasmáticas prominentes, con frecuentes figuras mitóticas y fracción de células Ki-67(MIB-1+) cercano al 100%.

Las células tumorales expresan IgM de superficie y cadena liviana usualmente kappa. Presenta marcadores asociados a linfocitos B (CD19, CD20, CD22, CD79a), marcadores centrogerminales (CD10, BCL6), HLADR y CD43. Negativos para CD5, BCL2, Tdt y CD23. EBER y CD21+ en casos asociados a inmunodeficiencia y endémicos; en los casos esporádicos suelen ser negativos.

El grupo ICC (*International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms*) separa del grupo Burkitt, el linfoma de células precursoras TDT + con R MYC, y lo coloca dentro de las neoplasias de células precursoras: linfoma/ leucemia de células B precursoras con R-MYC.

En la 4ta Ed. WHO figuraba como entidad provisional el “linfoma Burkitt-”like” con aberración del 11q”, llamado así por su semejanza clínica, morfológica e inmunofenotípica al LB. Posteriormente ha sido demostrado que estos linfomas tienen mutaciones asociadas a los LDCGB sin las típicas mutaciones del

Burkitt. Debido a estos estudios moleculares, ha sido separada del LB, siendo reconocida para el grupo ICC como entidad provisional bajo el nombre de “linfoma de células grandes B con aberración del 11q” y en la 5ta Ed WHO como “linfoma de células B de alto grado con aberración del 11q”. Estas alteraciones del 11q se detectan mediante técnica de FISH. Usualmente se presentan en pacientes mayores que la población pediátrica, con niveles menores de LDH, menos compromiso abdominal y mejor pronóstico que el LB.

### **Estudios al diagnóstico:**

El laboratorio debe incluir: LDH, panel metabólico con parámetros de lisis tumoral (función renal, ácido úrico, calcio, fósforo, ionograma). Es imprescindible la serología para VIH. También se debe solicitar serología para HBV (por riesgo de reactivación en pacientes que van a recibir inmunosupresión por quimioterapia + rituximab). En contexto epidemiológico en Argentina se recomienda realizar reacción PPD.

La estadificación idealmente debe hacerse con PET/TC, aunque no debe demorarse el inicio del tratamiento si el estudio no está disponible a la brevedad. En estos casos puede sustituirse por tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis con contraste.

Debe estudiarse el líquido cefalorraquídeo (LCR) con citometría de flujo. Si bien no es imperativo en ausencia de síntomas neurológicos, es recomendable el estudio por RMN del encéfalo. La punción lumbar (PL) debería ser realizada por expertos, considerando que la sensibilidad depende directamente de la calidad y del volumen de LCR disponible para el análisis. Las muestras de LCR deben ser colocadas directamente en un tubo con EDTA e inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark). De este modo puede conservarse hasta 5 días luego de extraído para su procesamiento. Si no se utiliza Transfix, el 70% de las células patológicas presentes en el LCR se degradan en la primera hora. Es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.

Debe estudiarse la médula ósea con punción biopsia.

Ecocardiograma con medición de la fracción de eyección si planifica utilizarse un esquema que contenga antraciclina.

En el caso de las mujeres con posibilidades de quedar embarazadas debe solicitarse un test de embarazo antes de comenzar el tratamiento.

En ambos sexos se debe evaluar la preservación de la fertilidad (en mujeres no debería incluir preservación de tejido ovárico por posible compromiso por enfermedad).

### **Estadificación y estratificación del riesgo**

En niños y adolescentes el sistema de estadificación más usado es el *International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma System*.

| <b>Sistema internacional de estadificación pediátrica de linfoma no Hodgkin</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Estadio</b>                                                                  | <b>Extensión de enfermedad</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| I                                                                               | Tumor único extranodal (hueso o piel) o nodal, que no involucre mediastino ni abdomen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| II                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tumor único con compromiso nodal regional.</li> <li>● Dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma.</li> <li>● Tumor gastrointestinal primario completamente resecable con o sin ganglios regionales.</li> </ul>                                                                                                                                        |
| III                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 2 o más tumores nodales por debajo o encima del diafragma</li> <li>● 2 o más tumores extranodales por debajo o encima del diafragma</li> <li>● Tumor intratorácico</li> <li>● Enfermedad intraabdominal o retroperitoneal (Ej: bazo, hígado, riñón, ovario), excluyendo lesiones gastrointestinales completamente resecables con o sin ganglios regionales.</li> </ul> |
| IV                                                                              | Compromiso del sistema nervioso central, la médula ósea o ambos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

En adultos el índice de Ann Arbor es el más frecuentemente utilizado, si bien no se considera el más apropiado, ya que la valoración de la enfermedad extranodal es menos precisa.

Para la estratificación del riesgo se utiliza el *Burkitt International Prognostic Index* (BL-IPI) que evalúa tanto factores de la enfermedad como del paciente

| <b>Estratificación de riesgo en adultos según el Índice pronóstico internacional para linfoma Burkitt (BL-IPI)-2021</b>                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Factor de riesgo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Compromiso de sistema nervioso central</li> <li>● LDH &gt; 3 LSN</li> <li>● Estado funcional ECOG mayor o igual a 2</li> <li>● Edad mayor o igual a 40 años</li> </ul> |
| <b>Categoría de riesgo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Bajo riesgo: sin factores de riesgo</li> <li>● Riesgo intermedio: 1 factor de riesgo</li> <li>● Riesgo alto: dos o más factores de riesgo</li> </ul>                |

| <b>Riesgo</b>     | <b>SLP a 3 años</b> | <b>SG a 3 años</b> |
|-------------------|---------------------|--------------------|
| <b>Bajo</b>       | 92%                 | 96-97%             |
| <b>Intermedio</b> | 72%                 | 76%                |
| <b>Alto</b>       | 53%                 | 58-64%             |

### Tratamiento

- 1) R-CHOP es inadecuado.
- 2) Siempre debe evaluarse la necesidad de realizar profilaxis en SNC.
- 3) El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos no se considera como estándar de tratamiento en primera línea ya que no ofrecería ventajas por sobre los esquemas de quimioterapia intensivos.
- 4) La radioterapia no presenta un rol importante en estos pacientes salvo en casos seleccionados con afectación del sistema nervioso central.
- 5) Es imperativo realizar profilaxis de lisis tumoral (alopurinol o rasburicasa, según corresponda).
- 6) El tratamiento debe ser ajustado según edad y riesgo.

#### 6.a. Menores de 60 años:

##### Bajo riesgo:

- R-CODOX-M por 3 ciclos
- R-DA-EPOCH. Mínimo 3 ciclos. Con un ciclo adicional luego de alcanzar remisión completa. Este esquema incluye MTX intratecal.

##### Alto riesgo:

En los pacientes de alto riesgo que se presentan con compromiso de SNC el tratamiento debería comenzar por el bloque que contenga drogas activas en SNC (metotrexate, citarabina).

- R-CODOX-M/IVAC alternados 2 ciclos cada uno. Total 4 ciclos.
- R-HyperCVAD/ RMA. alternados 4 ciclos de cada uno. Total 8 ciclos.
- R-DA-EPOCH por 6 ciclos (puede considerarse en pacientes no aptos para tratamientos intensivos inclusive con compromiso leptomeníngeo, quedan excluidos los pacientes con compromiso parenquimatoso).

#### 6.b. Mayores de 60 años

##### Bajo riesgo:

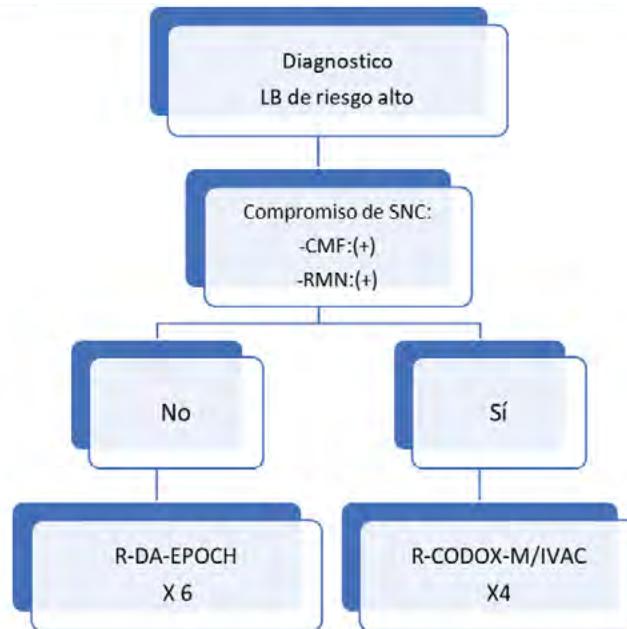
- R-DA-EPOCH: mínimo 3 ciclos. Con un ciclo adicional luego de alcanzar RC. Este esquema incluye MTX intratecal.

##### Alto riesgo:

- R-DA-EPOCH por 6 ciclos

En el congreso de Lugano - ICML2023 se presentaron los resultados finales del estudio multicéntrico y randomizado de HOVON/SAAK que evaluó R-CODOX-M/R-IVAC versus R-DA-EPOCH en pacientes

con LB de alto riesgo (LDH > LSN, PS mayor o igual a 2, estadio III-IV o tumor > 10 cm), tanto esporádico como asociado a infección por HIV. Quedaron excluidos los pacientes de bajo riesgo y los que presentaban compromiso de SNC. La SLP a 2 años fue 76% con R-CODOX-M/R-IVAC y 70% con R-DA-EPOCH, con SG a 2 años de 76% y 75% respectivamente. R-DA-EPOCH se asoció significativamente a menos infecciones complicadas, transfusiones y días de hospitalización. R-DA-EPOCH parece ser una opción terapéutica válida y menos tóxica para pacientes con LB de alto riesgo sin compromiso de SNC:



| Enfoque de tratamientos en LB ajustados al riesgo |                                                                                            |                                     |        |                                                                           |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------|
| R-DA-EPOCH                                        | Alto riesgo:<br>● Estadio: III o IV<br>● PS ECOG: ≥ 2<br>● LDH: elevado<br>● Tumor: ≥ 7 cm | R-DA- EPOCH X 6 + MTX IT            |        |                                                                           |
|                                                   | Bajo riesgo:<br>● Estadio: I o II<br>● PS ECOG: <2<br>● LDH: normal<br>● Tumor < 7 cm      | RR-DA-EPOCH*<br>X 2                 | PET-IT | Negativo:<br>● RR-DA-EPOCH* X1<br>Positivo:<br>● R-DA-EPOCH X4+<br>MTX IT |
| Esquema Magrath modificado                        | Alto riesgo:<br>● LDH elevada<br>● Tumor: ≥ 10 cm                                          | R-CODOX-M X2 + R-IVAC X2 (Alternos) |        |                                                                           |
|                                                   | Bajo riesgo:<br>● LDH normal<br>● Tumor: < 10 cm                                           | R-CODOX-M X3 ciclos                 |        |                                                                           |

Longo D et al. N Engl J Med. 2022

\*Rituximab: Día 1 y 5 del esquema.

### Opciones de segunda línea

Las recaídas, así como la enfermedad refractaria son raras (aproximadamente 5%) y representan un mal pronóstico. La bibliografía al respecto es escasa y el nivel de recomendación se limita a consejo de expertos. Se recomiendan los esquemas utilizados en segunda línea para otros linfomas de alto grado considerando no utilizar las drogas utilizadas previamente en la inducción si se trata de una recaída temprana.

- Re-inducción con mismo esquema de primera línea (recaídas tardías)
- Altas dosis de citarabina en pacientes vírgenes de dicha droga.
- Esquemas propuestos en R'R: R-DA-EPOCH, R-ICE, R-IVAC, R-GDP, R-ESHAP
- Aquellos que alcanzan la RC deberían ser considerados para trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos.

### Linfoma de Burkitt asociado a HIV

El LB representa el 40% de los linfomas asociados a HIV. A pesar de la introducción del tratamiento antirretroviral (TARV) y a diferencia de otros LNH como LDCGB o linfoma primario de SNC, la incidencia de LB no ha disminuido en esta población. El LB puede presentarse con recuentos normales de CD4+ y su incidencia no aumenta con la disminución de CD4+ o cuando el paciente no está tomando el TARV.

Los linfomas asociados a la infección por HIV se caracterizan por presentarse con mayor compromiso extranodal; sin embargo, el LB asociado a HIV tiene mayor compromiso nodal que su contrapartida en huéspedes inmunocompetentes que habitualmente se caracteriza por la enfermedad extranodal. Los sitios de compromiso extranodal más frecuentes son el tubo digestivo y la médula ósea. Habitualmente se presentan con síntomas B, estadios avanzados y peor performance status.

#### Tratamiento:

El *AIDS Malignancy Consortium 048 trial* enroló a 34 pacientes con LB asociado a HIV que fueron tratados con el régimen CODOX-M-IVAC modificado. Las modificaciones incluyeron la adición de rituximab (CODOX-M-IVAC-R), la infusión en lugar de la administración el bolo de la ifosfamida y el etopósido, una dosis reducida de metotrexate sistémico administrado el día 15 (en lugar del día 10) para permitir la recuperación del recuento de neutrófilos, dosis reducidas de vincristina y el uso de terapia intratecal (TIT) combinada. También se usaron: profilaxis antibiótica y G-CSF. La SLP y SG a 1 año fueron de 69% y 72% respectivamente y la SG a 2 años de 69%; resultados similares a los observados en pacientes HIV negativos tratados con el mismo esquema.

Con el fin de evaluar regímenes menos tóxicos Dunlevy y col. enrolaron 30 pacientes con LB tanto HIV positivos como negativos y los trataron con R DA-EPOCH. Los pacientes con enfermedad de bajo riesgo recibieron 3 ciclos de tratamiento, mientras que los pacientes de alto riesgo completaron 6 ciclos. La SG fue del 90% y sólo 10% de los pacientes debió ser ingresado por infecciones. Debe destacarse que los pacientes con compromiso parenquimatoso de SNC fueron excluidos y que el TARV fue suspendido durante la quimioterapia.

Sobre estos resultados el estudio CTSU 9177 evaluó 3 ciclos de R DA-EPOCH en pacientes con enfermedad de bajo riesgo y 6 ciclos en los de alto riesgo. La SLE a 4 años fue de 82.1% y la SG de 84.9%. Se administró profilaxis intratecal y se permitió el tratamiento de la enfermedad leptomeníngea. La toxicidad de este protocolo fue similar a la reportada por Dunlevy y la TARV se podía continuar a discreción del investigador.

R DA-EPOCH es un tratamiento prometedor en pacientes sin compromiso parenquimatoso del SNC al resultar menos tóxico que los demás regímenes intensivos como el CODOX-M-IVAC.

#### Adición de rituximab:

Ha sido probada la efectividad y seguridad del rituximab en pacientes con LB y HIV. Análisis retrospectivos de pacientes con LB asociado a infección por HIV han demostrado que la adición de rituximab a CODOX-M-IVAC mejora la SG a 3 años (77% vs 66%).

El rituximab debe utilizarse en el tratamiento de estos pacientes, ya que en la era del TARV el LB ocurre raramente en pacientes con recuentos de CD4 menores a 50 células/ul. No se pueden formular recomenda-

ciones firmes para pacientes con recuentos de CD4 menores a 50 células/ml.

### ***Enfermedad leptomeníngea:***

El LB está altamente asociado con riesgo de compromiso de SNC. Posiblemente el riesgo es más alto en pacientes con compromiso de médula ósea o sangre periférica. Por este motivo, en ausencia de enfermedad en SNC al diagnóstico, los protocolos de tratamiento incluyen profilaxis de SNC. La profilaxis puede realizarse en forma de altas dosis de metotrexato y citarabina (dos drogas que atraviesan la barrera hemato-encefálica) o en forma de quimioterapia intratecal.

Específicamente en pacientes con enfermedad de bajo riesgo (estadios I o II, LDH normal, masa tumoral < 10 cm o resección quirúrgica completa) y sin compromiso de LCR al diagnóstico, la profilaxis intratecal podría omitirse.

Los pacientes con compromiso de LCR al diagnóstico o en la evolución deben recibir quimioterapia intratecal, de ser posible a través de un reservorio interventricular.

### ***TARV y quimioterapia:***

A excepción del ensayo original de Dunlevy, todos los estudios subsiguientes incluyeron el tratamiento concurrente con TARV. La TARV debe ser individualizada y supervisada por el infectólogo, quien debe estar involucrado en el tratamiento de estos pacientes en caso de requerir ajustes de medicación a fin de evitar toxicidades.

## **Bibliografía**

- 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;36: 1720–1748.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253. *Blood*. 2023;141: 437.
- Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19: 1218–1230.
- Lacasce A, Howard O, Lib S, Fisher D, Weng A, Neuberg D, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma*. 2004;45: 761–767.
- Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, de Wreede LC, Siemes C, Doorduijn JK, et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol*. 2017;97: 255–266.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369: 1915–1925.
- Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28: 3880–3889.
- Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124: 3870–3879.
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38: 2519–2529.
- Lap CJ, Nassereddine S, Dunleavy K. Novel Biological Insights and New Developments in Management of Burkitt Lymphoma and High-Grade B-Cell Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22: 60.

- King RL, Hsi ED, Chan WC, Piris MA, Cook JR, Scott DW, et al. Diagnostic approaches and future directions in Burkitt lymphoma and high-grade B-cell lymphoma. *Virchows Arch.* 2023;482: 193–205.
- Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, Pinkerton CR, Rosolen A, Patte C, et al. International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2015. pp. 2106–2111.
- Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, Cwynarski K, Bachanova V, Blum KA, et al. Burkitt Lymphoma International Prognostic Index. *J Clin Oncol.* 2021;39: 1129–1138.
- Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387: 1111–1122.
- Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. *Lancet Haematol.* 2020;7: e594–e600.
- Chamuleau R, Stener F, Chitu D. R-CODOX-M-IVAC versus R-DA-EPOCH in patients with newly diagnosed high-risk Burkitt Lymphoma. Final results of a multi-center randomized HOVON/SAAK Trial. International Conference on Malignant Lymphoma. Lugano, Switzerland. Junio 2023.

# Linfomas marginales



**Abreviaturas**

|              |                                                                                        |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MZL:</b>  | linfomas de la zona marginal                                                           |
| <b>LNH:</b>  | linfoma no Hodgkin de células B                                                        |
| <b>NMZL:</b> | linfoma de la zona marginal ganglionar                                                 |
| <b>EMZL:</b> | linfoma de la zona marginal extraganglionar                                            |
| <b>SMZL:</b> | linfoma de la zona marginal esplénico                                                  |
| <b>MALT:</b> | linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas |
| <b>BALT:</b> | linfoma del tejido linfoide asociado al bronquio                                       |

**Linfomas marginales****Introducción**

Los linfomas de la zona marginal (MZL) son el tercer subtipo de linfomas no Hodgkin de células B (LNH). Representan alrededor del 7 % de todos los LNH e incluyen:

- MZL extraganglionar (EMZL) (61%)
- MZL ganglionar (NMZL) (30%)
- MZL esplénico (SMZL) (9%)

Según la clasificación de la Organización de la Salud, el MZL cutáneo primario se incluirá como una entidad separada del resto de los linfomas marginales, debido a su comportamiento indolente.

Los linfomas marginales se caracterizan por un crecimiento lento y, a menudo, no requieren terapia inmediata. Al igual que otros linfomas indolentes, un pequeño grupo de pacientes presentan un peor pronóstico; en particular, aquéllos que tienen progresión temprana.

|                       | Sitio extranodal      | Bazo* | Ganglios                    | Médula ósea | Sangre periférica |
|-----------------------|-----------------------|-------|-----------------------------|-------------|-------------------|
| <b>EMZL</b>           | SÍ (único o múltiple) | NO    | Sólo adenopatías regionales | SÍ/NO       | NO                |
| <b>SMZL</b>           | NO                    | SÍ    | Sólo de hilio esplénico     | SÍ/NO       | SÍ/NO             |
| <b>NMZL</b>           | NO                    | NO    | SI                          | SÍ/NO       | NO                |
| <b>LZM diseminado</b> | SÍ/NO                 | SÍ/NO | SÍ/NO                       | SÍ/NO       | SÍ/NO             |

\* Compromiso esplénico definido por: anatomía patológica y/o compromiso nodular por imágenes y/o esplenomegalia (> 13 cm en el diámetro máximo)

Otra entidad descrita es la linfocitosis de células B clonales de la zona marginal: condición premaligna definida por linfocitosis, infiltración de la médula ósea por células B con un inmunofenotipo consistente con MZL, SIN organomegalia y puede preceder a un linfoma marginal manifiesto.

**Anatomía patológica**

| ICC, 2022                                                                                             | WHO, 2022                                                                                             | WHO, 2016                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Linfoma de la zona marginal esplénico                                                                 | Linfoma de la zona marginal esplénico                                                                 | Linfoma de la zona marginal esplénico                                                                 |
| Linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas (linfoma MALT) | Linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas (linfoma MALT) | Linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas (linfoma MALT) |
| Desorden linfoproliferativo de la zona marginal cutáneo primario<br>Nueva entidad distintiva          | Linfoma de la zona marginal cutáneo primario<br>Nueva entidad distintiva                              | No considerado como entidad distintiva                                                                |
| Linfoma ganglionar de la zona marginal                                                                | Linfoma ganglionar de la zona marginal                                                                | Linfoma ganglionar de la zona marginal                                                                |
| Linfoma ganglionar de la zona marginal pediátrico<br>Provisional                                      | Linfoma ganglionar de la zona marginal pediátrico<br>Entidad distintiva                               | Linfoma ganglionar de la zona marginal pediátrico<br>Provisional                                      |

### Características morfológicas y perfil inmunofenotípico de los linfomas marginal nodal (NMZL) y extranodal (EMZL).

|                        | NMZL                                                                                                                                                               | EMZL (MALT) |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Patrón de crecimiento  | Nodular/folicular, parafolicular, interfolicular o difuso.                                                                                                         |             |
| Colonización folicular | Sí en grados variables                                                                                                                                             |             |
| Población celular      | Heterogénea, linfocitos pequeños; células de tipo centrocito, células monocitoides, células plasmáticas y células de tipo centroblasto o inmunoblasto dispersas    |             |
| Lesión linfoepitelial  | -----                                                                                                                                                              | +/-         |
| Inmunofenotipo         | CD20 y BCL2 +. La mayoría igM+, subconjunto IgD<br>CD43+/-<br>CD5, CD10, BCL6, CD23, ciclina D1 y SOX11: negativos<br>Una minoría puede mostrar fenotipo aberrante |             |

#### Pronóstico

Según datos del programa SEER-18 (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), para los casos diagnosticados entre 2000 y 2017 la tasa de supervivencia relativa a 5 años para el NMZL fue de 82,8 %, con mayor supervivencia para el SMZL (85,3%) y el EMZL (93,8 %).

En el Congreso de Lugano - ICML 2023 se presentó MZL-IPI que toma en cuenta cinco variables:

- Anemia (Hb < 12 g/dl)
- Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>)
- Linfocitopenia (linfocitos < 1000/mm<sup>3</sup>)
- LDH elevada (LDH > LSN)
- Compromiso extranodal o diseminado.

Estos factores son considerados de riesgo independientes para SLP acertada en pacientes que requieren tratamiento.

| Riesgo                    | SLP a 5 años | SG a 5 años |
|---------------------------|--------------|-------------|
| Bajo (0 factor de riesgo) | 85%          | 97%         |
| Intermedio (1-2 FR)       | 66%          | 88%         |
| Alto (3 a 5 FR)           | 16%          | 56%         |

#### Linfoma de la zona marginal extraganglionar (EMZL) / linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)

El linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) es un subtipo de MZL; también puede denominarse linfoma de la zona marginal extraganglionar (EMZL) y puede afectar cualquier mucosa.

Un linfoma extranodal es la presentación localizada de un linfoma en un tejido extranodal. De los LNH extranodales, un 40% corresponden a MZL. Para considerarse extranodal, la lesión extranodal debe representar la mayor masa tumoral y puede presentar adenopatías regionales que no superan el 25% de la masa tumoral, pudiendo diferenciarse así de los linfomas nodales con afección extranodal.

Su incidencia aumenta con la edad, con una mediana mayor de 60 años. Son más frecuentes en el sexo masculino, a excepción de los de las glándulas salivales y tiroides, que presentan enfermedades autoinmunes que ocurren más comúnmente en mujeres.

Generalmente se diagnostica en un estadio localizado, pero se puede encontrar diseminado en 25 a 50% de los casos.

Puede surgir en varios órganos, siendo los más frecuentes el **estómago, pulmón y anexos oculares**.

La distribución anatómica está cambiando con una disminución de los gástricos, que probablemente se deba a una menor prevalencia de H. Pylori, indicaciones más amplias de erradicación del mismo y el aumento del uso de inhibidores de bomba de protones.

Dependiendo de la presentación y la posible asociación con agentes infecciosos, se deben considerar diferentes enfoques terapéuticos.

## Etiopatogenia

Las células B que constituyen el linfoma de la zona marginal se originan en el centro post germinal. En la mayoría de los casos, puede ser detectado el reordenamiento de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina junto con el cambio de clase y las mutaciones somáticas de los genes de la cadena liviana.

La patogenia de los EMZL representa un ejemplo de sinergia entre la estimulación crónica antigénica y las alteraciones genéticas que aportan a la progresión clonal de células en linfoma B.

La aparición de EMZL está, en casi todos los casos, asociada con reacciones inmunes cruzadas impulsadas por la exposición crónica a estímulos bacterianos, virales o autoinmunes.

Las aberraciones genéticas deben seguir a la exposición al antígeno/inflamación, en un proceso de varios pasos, que puede conducir a la tumorigénesis.

Estas lesiones a menudo resultan en la activación de la vía NF-κB o desregulación de NOTCH, que contribuyen con el crecimiento del linfoma.

Las asociaciones más representativas, corresponden a *Helicobacter pylori* (H. pylori) que se encuentra en el 85% de EMZL gástrico y *Chlamydia psittaci* (C. psittaci) en 10 a 50% de EMZL de anexos oculares. Además, Sjögren (Ss), hepatitis C (HCV) y sialoadenitis crónica se asocian con más de 70% de EMZL de glándulas salivales (Tabla 1).

| Localización        | Alteración genética                                                                         | Patógeno/desorden autoinmune                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| MALT gástrico       | Trisomía: +3, +18<br>IGH/MALT t(14;18)<br>BIRC3/MALT1 t(11;18)<br>BCL10/IGH t(1;14)         | <i>Helicobacter pylori</i><br><i>Helicobacter heimanni</i>             |
| Intestino           | Trisomía: +3, +18<br>BIRC3/MALT1 t(11;18)<br>BCL10/IGH t(1;14)                              | <i>Campylobacter jejuni</i>                                            |
| Piel                | Trisomía: +3, +18<br>IGH/MALT1 t(14;18)<br>FOXP1/IGH t(3;14)                                | <i>Borrelia burgdorferi</i>                                            |
| Anexos oculares     | Trisomía: +3, +18<br>IGH/MALT1 t(14;18)<br>FOXP1/IGH t(3;14)<br>TNFAIP3 mutación target     | <i>Chlamydia psittaci</i><br>Síndrome de Sjögren                       |
| Pulmón              | Trisomía: +3, +18<br>BIRC3/MALT1 t(11;18)                                                   | <i>Achromobacter xylosoxidans</i><br>Neumonía linfocítica intersticial |
| Glándulas salivales | Trisomía: +3, +18<br>IGH/MALT1 t(14;18)<br>TBL1XR1 mutación target<br>GPR34 mutación target | Síndrome de Sjögren<br>Virus de hepatitis C                            |

## Diagnóstico:

El diagnóstico se realiza a través de la biopsia. El EMZL se desarrolla en un microambiente de inflamación crónica, y ambas condiciones son difíciles de diferenciar en ausencia de un buen material de biopsia. Si la sospecha clínica orienta a EMZL, debemos bregar por obtener la mayor cantidad de tejido posible, ya que las muestras pequeñas pueden resultar insuficientes para el estudio.

## Estadificación

La TC con contraste es el método de referencia para la estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento.

La resonancia magnética (RM) es útil en sitios específicos como los anexos oculares, las mamas, las glándulas salivales y el sistema nervioso central (duramadre).

Sobre el uso de PET/TC en la estadificación y evaluación de respuesta del MZL, la clasificación de Lugano

enumeró originalmente a los MZL como enfermedades no ávidas de fluorodesoxiglucosa (FDG) sin recomendarlo.

La avidéz de FDG es variable en los diferentes sitios extraganglionares; se han descrito mejores tasas de detección en los pulmones, cabeza y el cuello en comparación con anexos oculares y estómago.

La PET/TC es capaz de detectar el compromiso de médula ósea en un tercio de los casos; esto implica que la biopsia de médula ósea todavía es necesaria, para las decisiones terapéuticas.

El PET/TC también puede ser útil cuando sólo se planifique tratamiento localizado, cuando la clínica y/o datos de laboratorio sugieren transformación, y para guiar las decisiones para la biopsia. Los puntos de corte estándar de SUV no están establecidos y la biopsia aún es imperativa para descartar la transformación histológica.

### Estadificación para casos particulares

En la tabla 2, se enumeran los estudios iniciales de estadificación y evaluación de respuesta al tratamiento.

| Sitio primario           | Evaluación inicial y estadificación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Evaluación de respuesta                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Todas las localizaciones | Historia clínica y examen físico.<br>Síntomas B.<br>Hemograma, química general que incluya LDH, B-2-micro, proteinograma electroforético y urinario con inmunofijación.<br>Serologías para HBV, HCV y HIV.<br>PAMO/PBMO: imperativa en LZM nodal y esplénico; recomendado en LZM extranodal, particularmente no gástrico, en caso de citopenia o cuando se planifica tratamiento local.<br>TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Considerar PET/TC cuando se planifica usar sólo RT o para seleccionar sitio de biopsia cuando se sospecha transformación. | Examen físico.<br>Síntomas B.<br>Laboratorio completo.<br>BMO si estaba comprometida al diagnóstico.<br>TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.<br>Considerar PET/TC si fue positivo al diagnóstico                         |
| Nodal                    | CMF de MO y SP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | CMF de MO y SP.                                                                                                                                                                                                            |
| Esplénico                | CMF de MO y SP<br>Prueba de Coombs directa (opcional).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CMF de MO y SP.                                                                                                                                                                                                            |
| Estómago                 | Esofagogastroduodenoscopia<br>Ecoendoscopia (óptimo)<br>IHQ para <i>H pylori</i> , antígeno fecal o test del aire espirado y estudios serológicos si los resultados histológicos fueron negativos.<br>FISH o PCR para t(11;18) BIRC3/MALT1 (opcional).                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Evaluación IHQ, antígeno fecal o test del aire espirado para <i>H pylori</i> (la erradicación de <i>H pylori</i> puede ocurrir más allá de las 4 semanas de finalizado el tto antibiótico).<br>Esofagogastroduodenoscopia. |
| Intestino delgado        | Evaluación de <i>Campilobacter jejuni</i> por PCR, IHQ o hibridización in-situ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Evaluación de <i>Campilobacter jejuni</i> .                                                                                                                                                                                |
| Colon                    | Colonoscopia con marcación (para facilitar la localización de la lesión inicial) y esofagogastroduodenoscopia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Colonoscopia.                                                                                                                                                                                                              |
| Anexos oculares          | RM de cabeza, cuello y órbitas.<br>Examen oftalmológico con fotodocumentación.<br>Evaluación de <i>C. psittaci</i> por PCR en el tejido diagnóstico, hisopado conjuntival y en células mononucleares de SP (opcional según distribución geográfica de la infección).<br>Pesquisa de Sme de Sjögren                                                                                                                                                                                                                                                          | RM de cabeza, cuello y órbitas.<br>Examen oftalmológico con fotodocumentación.<br>Evaluación de <i>C. psittaci</i> por PCR en hisopado conjuntival y en células mononucleares de SP, si previamente fue positivo.          |

|                     |                                                                                                                           |                                                                |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Glándulas salivales | RM de cabeza y cuello.<br>Examen de garganta, nariz y oídos.<br>Esofagogastroduodenoscopia.<br>Pesquisa de Sme de Sjögren | RM de cabeza y cuello                                          |
| Pulmón              | Broncoscopia y lavado broncoalveolar.<br>Esofagogastroduodenoscopia                                                       | TC de tórax; considerar PET/TC si fue positivo al diagnóstico. |
| Mama                | Mamografía, ecografía mamaria y RM.                                                                                       | Mamografía, ecografía mamaria y RM.                            |
| Tiroides            | Ecografía tiroidea y perfil de función tiroidea.                                                                          | Ecografía tiroidea.                                            |
| Piel                | Examen dermatológico con fotodocumentación.<br>Evaluación de <i>B. burgdorferi</i> en pieza del tumor.                    | Examen dermatológico con fotodocumentación.                    |

### Pronóstico:

El curso clínico suele ser indolente. La mediana de supervivencia excede los 10 años.

La progresión de enfermedad dentro de los 2 años de finalizado el tratamiento de 1ª línea es el marcador pronóstico más fuerte de reducción de supervivencia. Los pacientes con recaída o progresión dentro de los 2 años (aproximadamente 20% de los pacientes con LZM) tienen una mediana de supervivencia de sólo 3 a 5 años, mientras que la expectativa de vida para el 80% restante parece ser similar al de la población general. El *MALT International Prognostic Index* (MALT-IPI) puede utilizarse para la estratificación pronóstica del EMZL, en base a tres variables: edad mayor de 70 años, estadio III y IV y LDH elevada.

Se definen 3 grupos: bajo, intermedio y alto con SG a 5 años igual al 70 %, 56 % y 29%, respectivamente.

### Tratamiento

La elección del tratamiento se basa en varios factores relacionados con:

- el paciente: edad, comorbilidades, estado funcional y esperanza de vida.
- la enfermedad: tamaño del tumor, ubicación, síntomas relacionados.

De acuerdo a estas variables se podrán realizar: quimioterapia, cirugía, inmunoterapia, radioterapia (RT) u observar y esperar (W&W).

El enfoque W&W se puede adoptar para pacientes asintomáticos que no cumplen criterios para el tratamiento.

Se recomienda iniciar tratamiento en pacientes sintomáticos o de localización crítica de la enfermedad.

### Estadios localizados (E I-II no voluminoso)

**Cirugía:** la extirpación completa de la lesión podría ser terapéutica, pero suele estar asociada a complicaciones y, por lo tanto, a menudo no se recomienda,

**Radioterapia (RT)** es una estrategia bien consolidada y de **primera elección para la enfermedad localizada** en pacientes no tratados previamente, diversificándose la modalidad según el sitio de localización. Permite un control óptimo de la enfermedad (SLP a los 2 años del 100 %, SLP a los 4 años del 89 %) en los estadios I–II de EMZL. También debe considerarse en pacientes con enfermedad localizada y resección quirúrgica con márgenes positivos.

La dosis recomendada es de 24 Gy, pero también se puede considerar un programa de dosis bajas (4 Gy) en el entorno frágil/paliativo o por la participación de sitios críticos.

Las posibles complicaciones a largo plazo incluyen: xerostomía luego de la irradiación parotídea, hipotiroidismo luego de la irradiación tiroidea, y cataratas y ojo seco luego de la irradiación orbitaria.

**Terapia antimicrobiana:** La terapia antibiótica para los EMZL no gástricos tiene eficacia no probada. Existe controversia sobre el uso de antibióticos dirigidos contra *C. psittaci* para el tratamiento de EMZL de anexos oculares ya que ha demostrado actividad variable.

### Estadios Avanzados:

**La inmunquimioterapia** estándar es generalmente utilizada para **pacientes sintomáticos con EMZL en estadios avanzados**.

El ensayo IELSG-19 probó la combinación Rituximab y clorambucilo en pacientes con EZML, con una SLP a 5 años del 72 % y una SG a 5 años del 90 %.

Estudio GELTAMO reporta la experiencia de 60 pacientes tratados con R-Bendamustina (SLP a los 7 años: 92,8 %). También se puede considerar R-CHOP/CVP. Sin embargo, en linfomas de bajo grado la combinación de R-bendamustina tiene similar eficacia que los regímenes que contienen antraciclina y se asocia a menores efectos tóxicos.

En LZM R-bendamustina puede darse por 4 ciclos, en lugar de 6, para reducir complicaciones sin consecuencia en los resultados.

En pacientes frágiles se recomienda el uso de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 dosis).

**Tratamiento Inmunomodulador:** agentes como la talidomida y la lenalidomida, se han probado y pueden ser considerados para futuras líneas. Se probó la combinación rituximab-lenalidomida en una cohorte de pacientes con EZML avanzado y mostró una tasa de respuesta global del 89 % y remisión completa de 67% en pacientes no tratados previamente. Recientemente, los inhibidores de Bruton-tirosín-kinasa (BTK), como Ibrutinib, han sido probados en MZL, mostrando eficacia en pacientes previamente tratados (n = 30), la duración de la respuesta y la SLP a los 33 meses fue del 50 % y el 26 %, respectivamente. El mantenimiento con rituximab es controvertido, sin evidencia de beneficio en sobrevida.

**Los pacientes con transformación histológica deben ser tratados como linfoma difuso de células grandes B.**

**Segunda línea y subsiguientes (ordenados alfabéticamente):**

- Bendamustina + rituximab (no recomendado si recibió tratamiento previo con bendamustina)
- CHOP + rituximab (considerar dosis máximas de antraciclina)
- CVP + rituximab
- Inhibidores de tirosina kinasa de Bruton: ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib
- Lenalidomida + rituximab
- Rituximab monodroga (si tuvo remisión previa larga)

**Tabla 3: Tratamiento del EMZL sitio-específico**

| Sitio                     | 1ª línea enf localizada                                    |                                                     | 1ª recaída                      | Enf avanzada (estadío IV o bilateral)               | Notas                                                                 |
|---------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                           | 1ª elección                                                | 2ª elección                                         |                                 |                                                     |                                                                       |
| Piel (lesión única)       | Excisión, observación si bordes negativos.                 | Radioterapia (si bordes positivos)                  | Rituximab                       | Rituximab o R-quimio                                | --                                                                    |
| Piel (contigua)           | Radioterapia                                               | Rituximab                                           | Rituximab o R-quimio            | Rituximab o R-quimio                                | --                                                                    |
| Piel (múltiple)           | Rituximab                                                  | --                                                  | R-quimio                        | Rituximab o R-quimio                                | --                                                                    |
| Parótida                  | Parotidectomía (observación en caso de márgenes negativos) | Rituximab (si tejido residual o márgenes positivos) | R-quimio                        | Rituximab (si bilateral)<br>R-quimio (si sistémico) | Rt limitada para reducir xerostomía (especialmente en Sme de Sjögren) |
| Órbita, glándula lagrimal | Radioterapia                                               | Rituximab                                           | 1ª línea alternativa o R-quimio | Rituximab (si bilateral)<br>R-quimio (si sistémico) | --                                                                    |

|                   |                                                  |                                       |                                 |                                                    |                                                                  |
|-------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Conjuntiva        | Rituximab                                        | Radioterapia                          | 1ª línea alternativa o R-quimio | Rituximab (si bilateral) R-quimio (si sistémico)   | Reporte de casos con rituximab intralesional                     |
| Tiroides          | Tiroidectomía (total o parcial) + R-quimio       | Ninguna                               | R-quimio                        | R-quimio                                           | Evitar RT para preservar función tiroidea residual               |
| Pulmón            | Cirugía + rituximab o rituximab                  | Ninguna                               | R-quimio                        | R-quimio                                           | Evitar RT para evitar fibrosis pulmonar, evitar cirugía extensa. |
| Estómago          | Antibióticos (si H pylori +)                     | RT (si H pylori negativo) o rituximab | Línea alternativa o R-quimio    | R-quimio                                           | --                                                               |
| Intestino delgado | Resección quirúrgica o rituximab                 | Ninguna                               | R-quimio                        | R-quimio (si múltiples lesiones en TC o sistémico) | RT limitada                                                      |
| Riñón             | Nefrectomía (total o parcial) + radioterapia     | Ninguna                               | R-quimio                        | R-quimio                                           | Uso de RT controversial                                          |
| Mama              | Nodulesctomía + rituximab o rituximab únicamente | Ninguna                               | R-quimio                        | R-quimio (si bilateral o sistémico)                | Uso de RT: discutirlo en enf unilateral.                         |

### Linfoma del tejido linfoide asociado al bronquio (BALT)

El BALT tiene un curso indolente con tasas de supervivencia de 5 y 10 años de 90% y 70%, respectivamente, y una mediana de supervivencia superior a 10 años. Como se mencionó anteriormente, en la estadificación es obligatoria la broncoscopia, lavado broncoalveolar, la esofagogastroduodenoscopia y posiblemente PET/CT.

En el caso de enfermedad localizada, se prefiere un abordaje local con cirugía o con radioterapia. En este contexto, estos procedimientos exhiben SLP significativamente mejores que los que reciben tratamiento sistémico.

En cuanto al BALT, la monoterapia con rituximab se asocia con una buena respuesta, aproximadamente un 70%, pero tiene un alto riesgo de recaída, alrededor del 30%.

Se mantiene la inmunquimioterapia para pacientes avanzados.

Al final del tratamiento, el paciente debe someterse a una tomografía computada de cuerpo entero y, si es posible, examen PET/TC. A partir de entonces, los controles deben realizarse cada seis meses durante los primeros cinco años y una vez al año a partir de entonces.

La elección del tratamiento de la recaída se basa en el tipo de terapia anterior, el tiempo hasta la recaída, estado de enfermedad y estado funcional.

## Linfoma MALT gástrico

### Introducción

Los linfomas gástricos habitualmente son linfomas no-Hodgkin de células B maduras siendo los más frecuentes el linfoma difuso de células grandes con o sin componente MALT y el EMZL/MALT. Son poco frecuentes los linfomas foliculares, del manto, Burkitt, los de estirpe T y el linfoma de Hodgkin.

El MALT constituye el 8% de los LNH y más del 50% se originan en el estómago. Su pronóstico es excelente, con sobrevida prolongada y con una frecuencia de transformación histológica muy inferior al LNH folicular.

### Fisiopatología y alteraciones genéticas

Producto de inflamación crónica secundaria a infección por *Helicobacter pylori* (HP) en el 92% de los casos, con proliferación inicial antígeno-dependiente.

La alteración genética característica es la t (11;18) (q21; q21) /API2-MALT. Los MALT gástricos con la translocación negativa se asocian a mala respuesta a los antibióticos.

Otras alteraciones: t (1;14) (p22; q32) /BCL10-IGH, t (14;18) (q32; q21) /IGH-MALT1 y t (3;14) (p13; q32) /FOXP1-IGH, trisomías de los cromosomas 3, 12 o 18 que pueden encontrarse en todos los subtipos de linfomas marginales.

### Histopatología

El origen se encuentra mediado por el HP que desencadena un fenómeno inflamatorio sostenido (gastritis por *Helicobacter*) conformación de folículos B y complejos linfoepiteliales.

El inmunofenotipo es el mismo que el de otros linfomas marginales, CD20+, CD5-, CD10-, destacándose la expresión de IgM con ausencia de IgD.

El mayor desafío en etapas tempranas es el diagnóstico diferencial con lesiones reactivas, en tanto cuando se instala el linfoma, el diagnóstico diferencial debe realizarse con otros linfomas B de bajo grado de agresividad histológica.

### Diagnóstico y estadificación

- Detección de HP: biopsia, test del aire espirado con el método de la ureasa, y/o búsqueda del antígeno en materia fecal.
- Biopsias múltiples gástricas en techo, cuerpo y antro con coloraciones para detectar el HP.
- Ecoendoscopía: permite evaluar la profundidad de la lesión, presencia de ganglios regionales.
- TAC cuello, tórax, abdomen y pelvis con especial atención compromiso de órbita, anillo de Waldeyer y pulmón. La utilización del PET/TC ha ganado utilidad y se debería utilizar al diagnóstico principalmente para evaluar extensión de la enfermedad cuando se planifica tratamiento radioterápico local y para estudiar presencia de compromiso extranodal en otras áreas.
- Biopsia de médula ósea

### Clasificación de Lugano

Estadio I Confinado a la pared del TGI (tracto gastrointestinal) – única o múltiple no contiguo

Estadio II Tumor que se extiende al abdomen desde el TGI

II1 compromiso de ganglios locales

II2 compromiso de ganglios retroperitoneales

Estadio III Compromiso de serosa y órganos o tejidos adyacentes

Estadio IV Compromiso extranodal diseminado o ganglios supradiafragmáticos

### Tratamiento

Debe ser conservador y siempre con terapia de erradicación

**Terapia de erradicación de HP (Categoría 1)**

Debe indicarse antes que cualquier tratamiento, incluso en pacientes HP negativos.

Cualquier terapia de erradicación es efectiva, pero se sugiere realizar varios intentos con diferentes esquemas antibióticos si se constata el fracaso terapéutico (resistencia del germen). El más efectivo es el esquema secuencial o concomitante, que permite una curación de la infección del 75 al 98% (luego de hasta 3 a 5 intentos).

**Terapia triple basada en claritromicina:** inhibidor de bomba de protones (IBP) con dos antibióticos: omeprazol (20 mg cada 12 hs.), amoxicilina 1 g cada 12 hs. o metronidazol 500 mg cada 12 hs. y claritromicina 500 mg cada 12 hs. o 1g/día. (14 días)

**Terapia secuencial o concomitante:** amoxicilina 1g cada 12 hs. + IBP + bismuto 240 mg cada 12 hs. por 5 días. Luego claritromicina 500 mg cada 12 hs. + tinidazol 500 mg cada 12 hs. + bismuto 240 mg cada 12 hs. + IBP x 5días. (10-14 días)

**Terapia triple basada en levofloxacina:** IBP-amoxicilina 1g c/12 hs. y levofloxacina 500 mg x día (10-14 días)

**Factores predictivos de pobre respuesta a la erradicación**

- t(11;18)
- Infiltración profunda (serosa)
- Compromiso de órganos adyacentes
- Estadío III y IV
- Enfermedad voluminosa

**Respuesta al tratamiento erradicador**

Se logra remisión histológica del 77.5% en EI-EII en 3 a 18 meses (promedio 5 meses), con una sobrevida a 5 años del 95% y sobrevida libre de enfermedad (SLE) del 75%.

Luego de la erradicación, repetir endoscopia a los 3 meses si están sintomáticos, y puede esperarse 6 meses si están asintomáticos.

En pacientes asintomáticos, HP (-) y con persistencia del linfoma: repetir biopsia a los 3-6 meses. En pacientes sintomáticos y HP (+) intentar nuevo esquema de erradicación.

Pacientes sintomáticos y HP (-) con linfoma (+) por biopsia, pasan a: no respondedores a erradicación.

**Tratamiento linfoma MALT no respondedores a erradicación o HP (-) o HP (+) con t (11;18)**EI y EII:

Radioterapia gástrica 24 Gy (C1) o

Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/semanal 4dosis (C1)

EII2 y EIV:

R-Clorambucilo (C1)

R-COP (ciclofosfamida, vincristina, meprednisona) (C1)

R-bendamustina (C1)

Esquema R-clorambucilo: clorambucilo 6 mg/m<sup>2</sup>/día. Semanas 1-6, 9-10, 13-14, 17-18, 21-22

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 15, 22, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154

**Radioterapia:** local, dosis 24 Gy, fraccionada en 4 semanas e incluye todo el lecho gástrico y duodenal (elimina poblaciones linfoides monoclonales y focos de alto grado). Toxicidad a largo plazo es infrecuente.

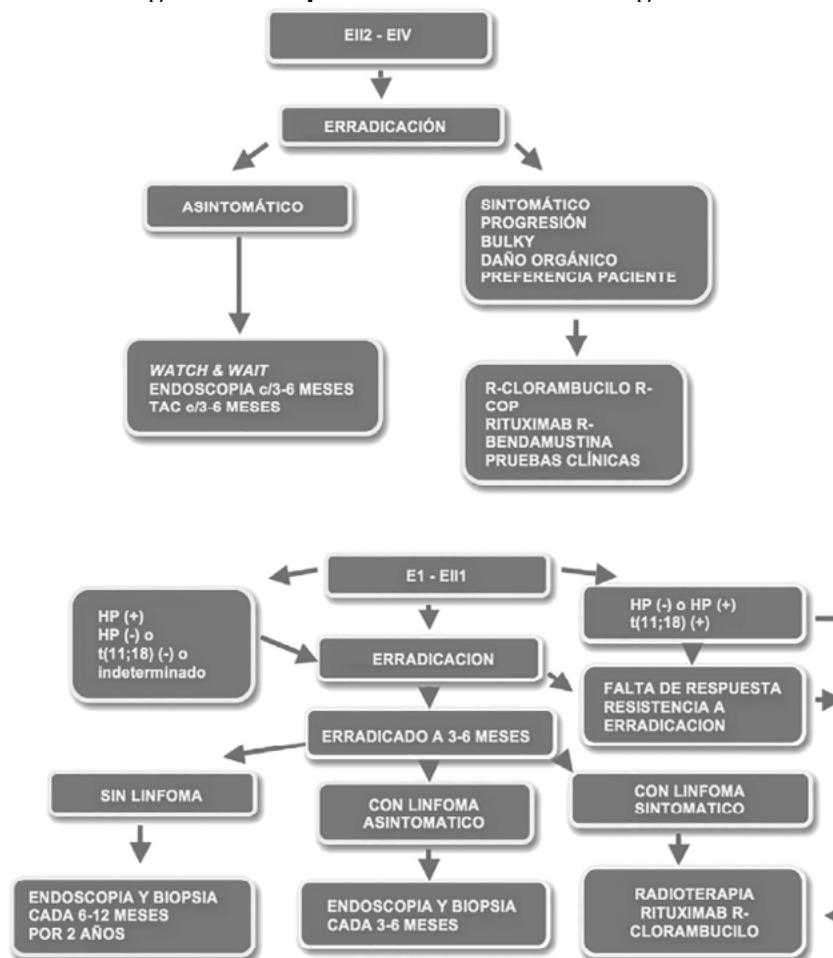
**Tratamiento linfoma MALT recaído o resistente a 1ª línea**

R-Bendamustina (C1)

R-CHOP (C1)

R-Lenalidomida (C1A)

### Algoritmo terapéutico en linfoma MALT gástrico



#### Seguimiento

Endoscopia con biopsias múltiples a los 3 y 6 meses durante 2 años. Luego anual hasta completar 5 años

### LINFOMA MALT DE ÓRBITA Y ANEXOS OCULARES

#### Introducción

La localización extranodal en órbita y anexos comprende a los linfomas originados en conjuntiva, párpados, glándulas lagrimales y tejido retroocular.

Representan el 2 al 5% de los linfomas extranodales y el 8 al 11% de los tumores de órbita.

Deben diferenciarse de los linfomas intraoculares (coroides, retina, nervio óptico), que son linfomas primarios del sistema nervioso central, y presentan un curso clínico diferente.

#### Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico diferencial con cuadros inflamatorios y benignos debe realizarse biopsia con estudio inmunohistoquímico.

#### Anatomía patológica

El subtipo más frecuente es el linfoma de la zona marginal (60 a 75%) relacionado a la infección por *Clamydia psittaci*.

La morfología, el inmunofenotipo y la patente genética son semejantes a los observados en otros sitios, aunque algunas alteraciones citogenéticas son más específicas.

El diagnóstico diferencial debe realizarse entre el grupo de linfomas de baja agresividad histológica.

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de los linfomas de células pequeñas

| Neoplasia | slg;-<br>clg | CD5 | CD10 | CD2 | CD43 | Ciclina<br>D1 | BCL6 | IGVH                              | Anormalidad<br>genética                         |
|-----------|--------------|-----|------|-----|------|---------------|------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|
| LF        | +;-          | -   | +/-  | -/+ | -    | -             | +    | Mutada                            | t(14, 18)<br>BCL2R                              |
| LCM       | +;-          | +   | -    | -   | +    | +             | -    | 70%<br>no mutada 30%<br>mutada    | t(11, 14) CCN-<br>D1R                           |
| LZMN/E    | +;+/-        | -   | -    | -/+ | -/+  | -             | -    | Mutada                            | Trisomía 3 t<br>(11;18)<br>MALT<br>(Extranodal) |
| LLC/LLP   | +;-/+        | +   | -    | +   | +    | -             | -    | 50%<br>no mutada<br>50%<br>mutada | Trisomía12;-<br>del13q                          |
| LLPc      | +;+          | -   | -    | -   | -/+  | -             | -    | Mutada                            |                                                 |
| LEZM      | +;-/+        | -   | -    | -   | -    | -             | -    | 50%<br>mutada<br>50%<br>No mutada | del3q31-32d                                     |

LF: linfoma folicular, LCM: linfoma de células del manto, LZMN/E: linfoma de la zona marginal nodal y extranodal, LLC/LLP: leucemia linfática crónica / linfoma de linfocitos pequeños, LLPc: linfoma linfoplasmocítico, LEZM: linfoma esplénico de la zona marginal, slg; clg: inmunoglobulina de superficie/ inmunoglobulina citoplasmática, IGV: región variable de la inmunoglobulina.

### Molecular y citogenético

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son la trisomía 3 y 18, y la delección de 6q o ganancia de 6p. Pueden presentar los re arreglos API2/MALT1 (t (11;18) (q21; q21)) o IgH/MALT1 (t (14;18) (q32; q21), t (1;14), t (3;14)

### Etiopatogenia

En la patogenia de los linfomas MALT está bien establecido el rol de la estimulación antigénica crónica. En relación a los linfomas de órbita se describe la infección por Chlamydia psittaci y su rol como agente de conjuntivitis crónica. Como así también enfermedades inflamatorias crónicas como el síndrome de Sjögren. La detección de la infección por Chlamydia psittaci es muy variable entre diferentes países y aún entre diferentes regiones. Se desconocen estadísticas de nuestro país.

### Chlamydia psittaci. Métodos diagnósticos

- En tejido: IHQ.Ac contra lipopolisacárido
- En tejido: PCR para detectar DNA (estos 2 en 80%)
- DNA bacteriano en sangre positivo en 40%79%

La necesidad de realizar la detección de la Clamidia psittaci también es incierta ya que se ha reportado que algunos pacientes negativos para la clamidia también han respondido a los antibióticos. El estudio serológico es de utilidad limitada en zonas geográficas endémicas como nuestro país.

### Manifestaciones clínicas

Mayor incidencia en la quinta y sexta década de la vida. El 10 a15% es bilateral de inicio. El compromiso puede afectar:

- Órbita 40-50%
- Conjuntiva 20-40%
- Glándula lagrimal 10-15%
- Párpado 10%

Debido a su curso indolente y a la poca especificidad de los síntomas, es habitual que transcurra un lapso prolongado hasta el diagnóstico: 3 a 60 meses.

Los síntomas iniciales dependen de su localización.

- En tejidos retrooculares y músculos orbitarios: tumoración orbitaria indolora, proptosis, desplazamiento del globo ocular, diplopía.
- En conjuntiva: presencia de tejido de color rosado, que si adquiere gran tamaño produce disminución de la hendidura palpebral.
- En el párpado: ptosis, edema y aparición de nódulos.
- No es habitual la disminución de la agudeza visual.

### Estadificación

A los métodos habituales debe sumarse TAC y RNM para examen de órbitas y encéfalo. Las lesiones generalmente son densas, homogéneas y con escaso realce. Desplazan más que infiltran. Si infiltra el globo ocular o erosiona el hueso hay que sospechar un linfoma de células grandes.

El PET/TC tiene una baja sensibilidad para la enfermedad localizada (27%). Para detección de lesiones ocultas la sensibilidad del PET/TC vs TC fue de 86% vs 72%.

Aproximadamente el 50% de las lesiones distantes captan en el PET, pero aún se necesitan más estudios para justificar la recomendación de su uso.

La mayoría de los pacientes al diagnóstico presentan estadios localizados Io IIE.

Entre 85-90% se presentan en estadio I. Se pueden observar adenopatías en 5%, y 10-15% se presentan en estadio IV. La MO se encuentra comprometida en el 5% de los pacientes.

Es infrecuente la presencia de síntomas B, LDH o  $\beta$ 2m elevada. Los pacientes con compromiso bilateral, ganglionar o extranodal en algunas series han demostrado que tienen peor evolución

**Tabla 1.** Estadios

| Grupo   | Sitios comprometidos                                                      | SVLE a 10 años |
|---------|---------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Grupo 0 | Compromiso unilateral y sin ganglios ni otro sitio extranodal             | 75%            |
| Grupo 1 | Compromiso bilateral o unilateral, con ganglios y/o compromiso extranodal | 50%            |
| Grupo 2 | Compromiso bilateral y compromiso de ganglios y/o extranodal              | <5%            |

### Tratamiento linfoma MALT órbita

El objetivo del tratamiento es la curación con preservación de la integridad anatómica de la órbita y de la visión. No hay estudios comparativos prospectivos de los tratamientos disponibles. Estos incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia con monodrogas o poliquimioterapia, anticuerpos monoclonales y antibióticos.

#### 1. Radioterapia

En dosis de 20 a 30 Gy permite obtener buena respuesta en tumores pequeños de conjuntiva.

En los linfomas superficiales de conjuntiva, párpados y lagrimales se sugiere electrón beam con dispositivo que protege la lente para evitar cataratas. Inclusive la resección quirúrgica completa sin bordes comprometidos puede ser suficiente en tumores pequeños.

En los linfomas retrooculares estaría indicada la radioterapia de fotones. Es fundamental el consenso con el radioterapeuta. Tratamiento radiante: control local 85 a 100%; balancear con toxicidades y recurrencia a distancia del 10-25% a los 10 años. Se puede considerar la radioterapia en casos de recaídas si la modalidad inicial fue quimioterapia.

Las secuelas descriptas son la aparición de cataratas, queratitis y síndrome sicca.

#### 2. Inmunoterapia

Rituximab como agente único ha demostrado ser eficaz, siendo la respuesta de corta duración. Como agente único RG de 50 a 87% pero una duración media menor de 1 año.

### 3. Terapia combinada

La combinación de rituximab con clorambucilo es efectiva y ha demostrado disminuir la tasa de recaídas. Considerar en primera línea.

Clorambucilo 0,1 mg/kg día 1-15 + rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 dosis por cuatro meses y mantenimiento rituximab mensual por 4 dosis.

También se puede considerar rituximab + CVP.

### 4. Antibioticoterapia

La asociación con la *Chlamydia psittaci* no está claramente establecida en nuestro país, por lo que no se pueden dar recomendaciones firmes.

Los esquemas antibióticos utilizados en otros países se basan en doxiciclina o también claritromicina.

Se han reportado respuestas globales de 45-50%.

## LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICO (SMZL)

### Definición

Linfoma B de comportamiento indolente, que compromete bazo, médula ósea y frecuentemente sangre periférica.

### Epidemiología

Infrecuente. Representa el 9% de los MZL. Predomina en raza blanca, sexo masculino y >70 años.

### Sitios de compromiso

Bazo y ganglios del hilio esplénico. Frecuente compromiso de médula ósea y sangre periférica.

### Características clínicas

- Esplenomegalia
- Citopenias por hiperesplenismo y/o infiltración medular. Ocasionalmente anemia y trombocitopenia autoinmune.
- Presencia de linfocitos vellosos en toda su circunferencia en sangre periférica.
- Un tercio de los pacientes presentan proteína monoclonal.
- Frecuente asociación con hepatitis C
- Infrecuente: linfadenopatía e infiltración extranodal

### Anatomía patológica

El linfoma primario esplénico se encuentra confinado al bazo y los ganglios de hilio. El cuadro histológico dependerá del tiempo evolutivo de la enfermedad. Se caracteriza por un infiltrado micronodular, con incremento de pulpa blanca. Los folículos presentan una clásica apariencia bifásica constituida en el centro por células linfoides pequeñas con núcleo redondeado y citoplasma escaso, y en la zona marginal los núcleos son irregularmente redondeados con citoplasma claro, alternando células de mayor diámetro de tipo blastos esparcidos. La pulpa roja está comprometida por proliferación con patrón micronodular. La médula ósea presenta células semejantes a las descriptas, con patrón nodular e intrasinusoidal lineal.

En el diagnóstico diferencial deben incluirse otros linfomas B de células pequeñas y en especial el linfoma B de linfocitos pequeños difuso de la pulpa roja, que infiltra la médula ósea con el característico patrón intrasinusoidal lineal y en sangre periférica se hallan linfocitos vellosos.

**Inmunofenotipo:** inespecífico. Realizar inmunohistoquímica y CMF para excluir otras entidades.

- Positivo: CD20, CD79a, sIgM (CMF) BCL2. Variable IgD con expresión parcial de DBA44
- Negativo: CD10, CD23, CD5, CD 103 (CMF), ciclina D1 y BCL6. Ki67 bajo (<5%)

### Genética

No presenta alteraciones genéticas específicas, aunque 30% de los casos presentan delección de 7q.

Para el diagnóstico diferencial y pronóstico puede ser útil la evaluación de los rearrreglos *IGH-BCL2* (t

(14;18)), *API-MALT* (t (11;18)), *IGH-CCND1* (t (11;14)), y las mutaciones de *MYD88* (L265P) (diferencial de MW en casos de marginal con diferenciación plasmocítica), *BRAF* (diferencial de HCL), *NOTCH* y *KLF2*.

### Estadificación

- Historia clínica completa
- Laboratorio completo. PEF sérico y urinario. Prueba de Coombs directa. Crioglobulinas
- Serologías virales (hepatitis C y B)
- Histopatología de esplenectomía
- Biopsia de médula ósea
- Tomografía computada con contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis
- PET/TC opcional

### Factores pronósticos

Propuestos por Intergrupo Italiano de Linfoma: 309 pts. 3 variables adversas: Hb <12 g/dL, aumento de LDH, albúmina <3.5 g/dL

- Riesgo bajo (41%): sin factor adverso. SG (5 años): 88%
- Riesgo intermedio (34%): 1 factor adverso. SG (5 años): 73%
- Riesgo alto (25%):  $\geq 2$  factores adversos. SG (5 años): 50%

Grupo Internacional de Estudio de Linfoma Marginal: 593 pts. 4 variables: Hb <9.5g/dL, rto de plaquetas <80x10<sup>9</sup>/L, aumento LDH, adenopatía extra hilio esplénico

- Riesgo bajo (36%): sin factor adverso. SG (5 años): 95%
- Riesgo intermedio (56%): 1-2 factor adverso. SG (5 años): 87%
- Riesgo alto (8%).  $\geq 3$  factores adversos. SG (5 años): 68%

### Tratamiento

Opciones de tratamiento

- Sin criterio de tratamiento → OBSERVAR (1/3 de los pacientes)
- Con criterio de tratamiento → TRATAR (2/3 de los pacientes)

¿Cuándo tratar?

- Esplenomegalia sintomática
- Citopenias
- Síntomas sistémicos
- Enfermedad nodal progresiva

¿Cómo tratar?

*Esplenectomía:*

- Esplenomegalia sintomática y/o citopenias por secuestro.
- Permite certificar diagnóstico
- Complicaciones perioperatorias: disfunción pulmonar, TVP, trombosis portal, hemorragia
- Complicaciones a largo plazo: infección por bacterias encapsuladas (vacuna antineumo y antimeningococo 2 semanas previas a esplenectomía). Riesgo de muerte por infección 5%
- Sobrevida global (5 años): 70-80%
- No recomendada en pacientes añosos, frágiles o con enfermedad diseminada

*Rituximab:*

- Dosis: 375 mg/m<sup>2</sup>/semanal x 4 semanas
- Iguales indicaciones que esplenectomía
- Menos traumática que esplenectomía

- En pacientes frágiles o con CI para cirugía
- Similar sobrevida global

#### R-Quimioterapia:

- Pacientes con enfermedad diseminada, síntomas sistémicos y/o transformación
- Mayor toxicidad
- Opciones: R-CVP, R-CHOP, R-bendamustina

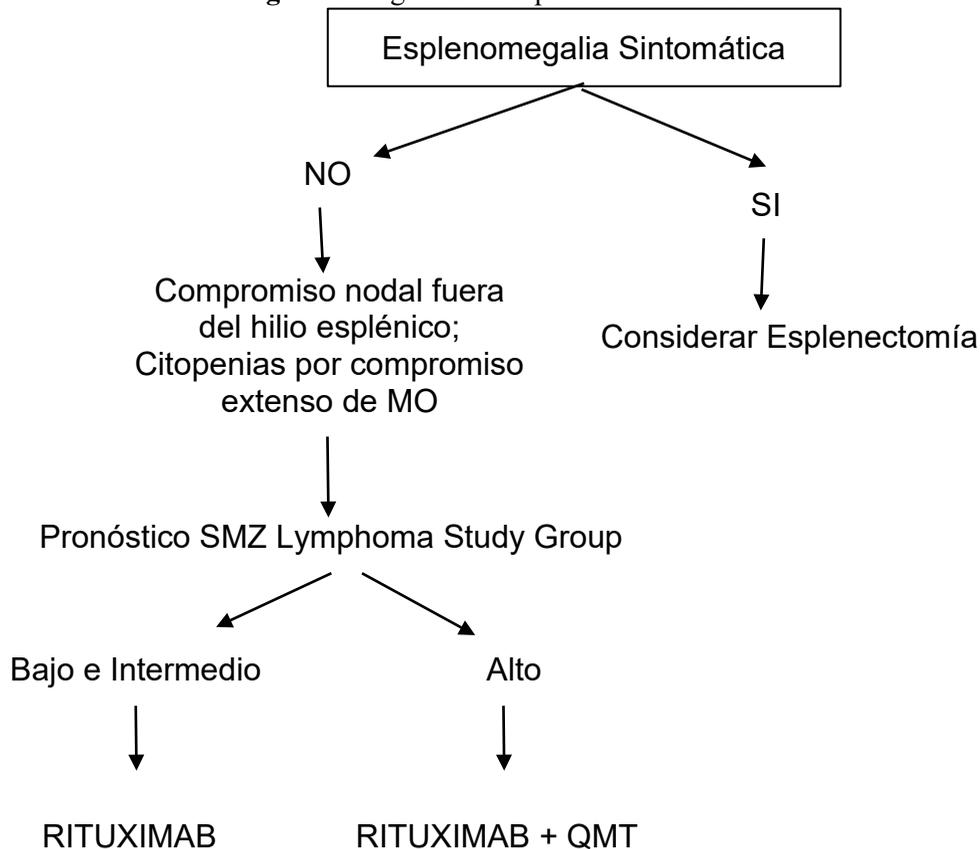
#### Tratamiento antiviral:

- Asociado a regresión de tumor en alto porcentaje de pacientes
- En linfoma asociado a HCV que no requiera citorreducción inmediata

#### Rituximab mantenimiento:

Se sugiere luego de tratamiento con rituximab. Mejora tasa de RC y sobrevida libre de progresión (7 años: 75 vs 39% con o sin R respectivamente)

**Figura 1.** Algoritmo terapéutico del SMZL



## Linfoma de la zona marginal nodal (NMZL)

### Introducción

El NMZL es una neoplasia de células B que comparte similitudes morfológicas e inmunofenotípicas con otros MZL, pero sin afectación de una localización extraganglionar ni del bazo. El compromiso de médula ósea puede estar presente.

La transformación histológica se informa en el 3-15% de los pacientes y a menudo se asocia con un resultado desfavorable.

### Manifestaciones clínicas

Generalmente se presenta con adenopatías diseminadas (principalmente cervicales y abdominales), con o sin afectación de la médula ósea en el momento del diagnóstico. El 10 a 20% de los pacientes presentan síntomas B.

Puede asociarse en un bajo porcentaje a infección por VHC y con menos frecuencia se encuentra asociado a autoinmunidad.

### Estadificación

La estadificación inicial sigue las reglas para otros linfomas nodales.

### Diagnóstico diferencial

El NMZL sigue siendo un diagnóstico desafiante, que requiere la exclusión de la afectación ganglionar por los otros tipos de LZM, otros linfomas de células B, específicamente linfomas foliculares, linfoplasmocitarios y condiciones reactivas.

No existe un marcador propio de este linfoma. En general, para establecer el diagnóstico hay que excluir marcadores característicos de otros linfomas.

### Tratamiento

Existen pocos datos sobre el manejo del NMZL, y las pautas actuales sugieren seguir los mismos principios adoptados actualmente para el linfoma folicular con respecto al inicio del tratamiento (criterios GELF).

- Enfermedad localizada (E I-II contiguo): radioterapia.
- Enfermedad avanzada en paciente asintomático o enfermedad con baja carga tumoral: observar y esperar (W&W).
- Enfermedad avanzada en paciente con baja carga tumoral: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> x 4 dosis semanales.
- Enfermedad avanzada en paciente sintomático y con alta carga tumoral: R-bendamustina. Otras opciones: R-CHOP, R-CVP. En pacientes de edad avanzada se sugiere monoterapia con rituximab u otras opciones como R-clorambucilo y R-ciclofosfamida.
- El mantenimiento con rituximab es opcional, ya que no hay estudios prospectivos aleatorizados que demuestren superioridad después de una inducción exitosa.
- Opciones de segunda línea: bendamustina-obinutuzumab (si bendamustina no se usó en primera línea), R-lenalidomida, inhibidores de ITK.

### Bibliografía

- Lévy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, Chaumette M-T, Delfau-Larue M-H, Haioun C, et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23: 5061–5066.
- Maeshima AM, Taniguchi H, Toyoda K, Yamauchi N, Makita S, Fukuhara S, et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients. *Br J Haematol.* 2016;174: 923–931.
- Zucca E, Conconi A, Laszlo D, López-Guillermo A, Bouabdallah R, Coiffier B, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2013;31: 565–572.
- Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-Zone Lymphomas. *N Engl J Med.* 2022;386: 568–581.
- Ferreri AJM, Govi S, Raderer M, Mulè A, Andriani A, Caracciolo D, et al. Helicobacter pylori eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase 2 trial. *Blood.* 2012;120: 3858–3860.
- Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood.* 2009;114:

501–510.

- Rigacci L, Nassi L, Puccioni M, Mappa S, Polito E, Dal Pozzo S, et al. Rituximab and chlorambucil as first-line treatment for low-grade ocular adnexal lymphomas. *Ann Hematol.* 2007;86: 565–568.
- Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19: 1218–1230.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Vassilakopoulos TP. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018;31: 65–72.
- Di Rocco A, Petrucci L, Assanto GM, Martelli M, Pulsoni A. Extranodal Marginal Zone Lymphoma: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Cancers.* 2022;14. doi:10.3390/cancers14071742
- Merli M, Arcaini L. Management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022: 676–687.
- Cheah CY, Zucca E, Rossi D, Habermann TM. Marginal zone lymphoma: present status and future perspectives. *Haematologica.* 2022;107: 35–43.
- Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Guía para el diagnóstico y tratamiento de los linfomas de la zona marginal. Edición 2020

# Linfomas primarios del sistema nervioso central



**Abreviaturas:**

|                                 |                                                             |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>LPSNC:</b>                   | linfoma primario del sistema nervioso central               |
| <b>WHO:</b>                     | <i>World Health Organization</i>                            |
| <b>ICC:</b>                     | <i>International Consensus Classification</i>               |
| <b>LNH:</b>                     | linfoma no Hodgkin                                          |
| <b>IELSG:</b>                   | <i>International Extranodal Lymphoma Study Group</i>        |
| <b>RTCT:</b>                    | radioterapia holocraneana                                   |
| <b>HD-Metotrexato / HD-MTX:</b> | altas dosis de metotrexato                                  |
| <b>HD-ARAC:</b>                 | altas dosis de citarabina                                   |
| <b>TACPH:</b>                   | trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas |
| <b>RNM:</b>                     | resonancia nuclear magnética                                |
| <b>RC:</b>                      | respuesta completa                                          |
| <b>HAART:</b>                   | terapia antirretroviral                                     |

**Definición**

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es aquel que compromete exclusivamente al parénquima cerebral, compartimento ocular, nervios craneales, leptomeninges o a la médula espinal.

**Anatomía Patológica**

Por definición el LPSNC hace referencia a un linfoma difuso de células grandes B, las otras histologías (bajo grado, Burkitt, linfomas T, etc son compromisos secundarios o extranodales de dichas histologías). En la nueva clasificación de la WHO (WHO 5 2022) se encuentran agrupados junto al linfoma primario de testículos y linfomas del compartimento vítreo retina bajo el nombre de linfomas de sitios inmunoprivilegiados. Esto se debe a que dichas entidades comparten características clínicas y moleculares comunes. Se trata de linfomas agresivos que crecen en sitios santuarios separados del resto del sistema por barreras anatómicas como lo son la barrera hematoencefálica, hematorretiniana y hemato-testicular. Se trata de linfomas del tipo ABC (*activated B-cell lymphomas*) o NO centro germinal y se caracterizan por alta expresión de MYD88. El ICC (*International Consensus Classification*) mantiene la separación entre LPSNC que incluye la afectación de vítreo y retina, y por otro lado reconoce como entidad única el linfoma primario de los testículos, si bien reconoce las similitudes mencionadas entre dichas entidades.

**Epidemiología**

Representa menos del 1% de los LNH y aproximadamente el 2% de los tumores cerebrales y su incidencia está aumentando en mayores de 65 años. El factor de riesgo más importante para su desarrollo es la existencia de estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida.

**Características clínicas**

El hemisferio cerebral se encuentra comprometido en el 90% de los casos y es multifocal en el 50% de los enfermos. Otras localizaciones menos frecuentes son el tálamo y los ganglios basales, el cuerpo caloso, la región ventricular y el cerebelo. Aproximadamente el 20% de los casos se presenta con infiltración ocular. Es raro el compromiso inicial de los nervios craneales y la médula espinal.

Los síntomas neurológicos dependen de la localización neuroanatómica y son por orden de frecuencia: déficits motores o cognitivos, síntomas visuales o convulsiones. El compromiso leptomeníngeo exclusivo es asintomático habitualmente.

**Diagnóstico y estadificación**

- Examen clínico
- Laboratorio: glucemia, urea, creatinina y tasa de filtración glomerular, ionograma, uricemia, orina con sedimento, LDH, hepatograma completo, proteinograma electroforético y beta 2 microglobulina. Serologías virales: HIV, hepatitis B y C.

- Resonancia magnética (RM) con gadolinio es el estudio de elección tanto para diagnóstico como para valoración de la respuesta al tratamiento.
- Biopsia estereotáxica (previa a la eventual administración de corticoides)
- Examen oftalmológico: lámpara de hendidura, tomografía óptica o angiografía con fluoresceína.
- Punción lumbar (consulta con neurocirugía en casos con compromiso de fosa posterior) y examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) para estudios bioquímicos, citológicos y fenotípicos por citometría de flujo. Si bien hay publicaciones que hablan de la utilidad de detectar la mutación típica del MYD88 como método diagnóstico altamente sensible y específico dentro del contexto clínico adecuado y menos invasivo que la biopsia estereotáxica, esto no está aún validado ni es de uso extendido, dado que no está al alcance de la mayoría de los centros.
- En las localizaciones oculares se sugiere vitrectomía y examen citológico-fenotípico del líquido.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) y de no estar disponible, tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste.
- Biopsia de médula ósea en casos en el cual el PET no estuviera disponible, en presencia de citopenias no explicadas y evaluar en pacientes inmunosuprimidos.
- Examen testicular (clínico y ecográfico)
- Evaluación neuro-psicológica

### **Pronóstico**

Puntuación para pronóstico del IELSG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*)

- Edad >60 años
- Estado funcional >1
- LDH elevada
- Aumento de las proteínas en el LCR
- Compromiso profundo del encéfalo

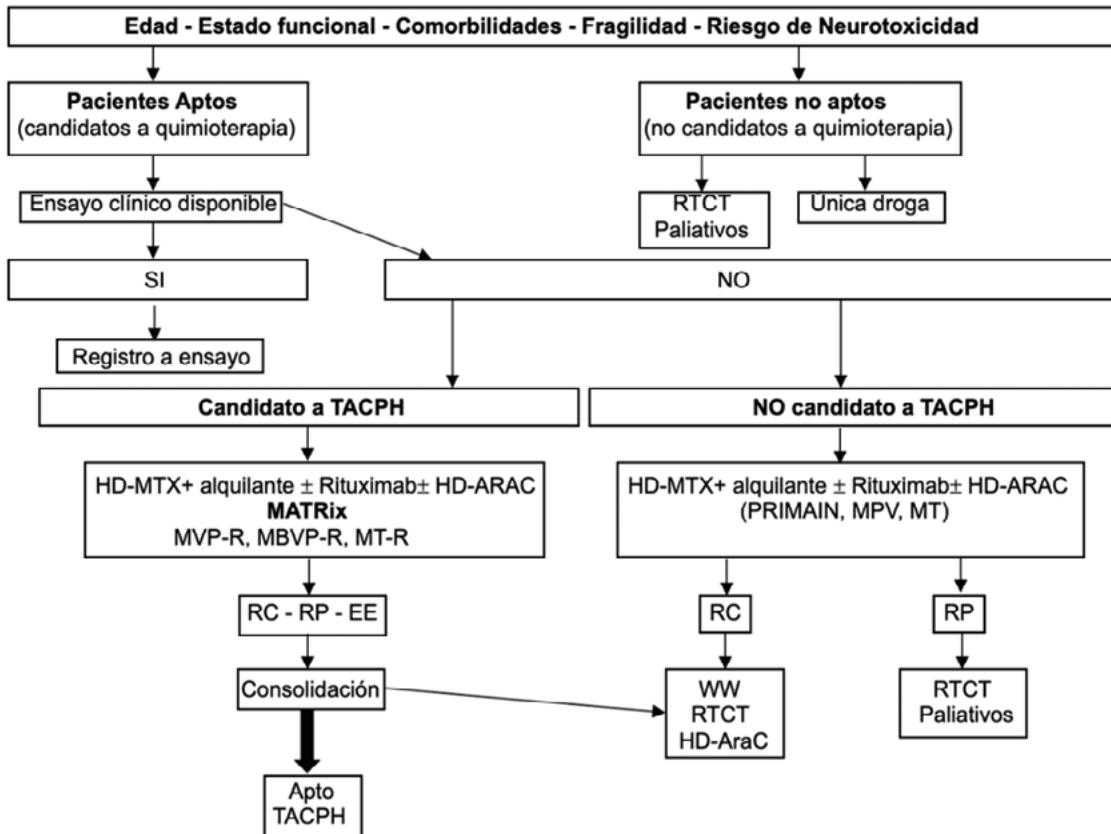
Grupos de riesgo:

- Bajo (0 a 1 factor)
- Intermedio (2-3)
- Alto (4-5)

### **Tratamiento en pacientes inmunocompetentes con LPSNC agresivos**

Para elegir la mejor estrategia terapéutica debemos considerar las características del paciente: edad, estado funcional (PS), comorbilidades, fragilidad y riesgo de neurotoxicidad. En los ensayos prospectivos, el límite de edad utilizado para definir a los pacientes jóvenes varía entre 60 y 75 años. Los pacientes candidatos a realizar quimioterapia se definen como pacientes aptos.

Gráfico 1. Tratamiento de inducción



### Tratamiento en pacientes aptos a quimioterapia.

El tratamiento del LPSNC incluye dos fases: inducción y consolidación.

En inducción los esquemas incluyen inmunquimioterapia: HD-metotrexato (MTX) asociado a alquilante, HD-citarabina (AraC) y rituximab (R).

Las altas dosis de MTX son mayores e igual a 3.5 g/m<sup>2</sup> y deben infundirse en 3 horas para lograr concentración adecuada en LCR y parénquima. Reducciones de dosis en caso de toxicidad se puede realizar hasta 3 g/m<sup>2</sup> para conservar efecto tumoricida.

En pacientes jóvenes sin comorbilidades (menor a igual a 70 a), de acuerdo a la evidencia del estudio IELSG32, se ha demostrado ventajas en SG, la opción de tratamiento elegida es el esquema MATRix (HD-MTX, AraC, tiotepa, R) seguido de consolidación con trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACPH) (Nivel de evidencia 1). En pacientes mayores de 70 años muy seleccionados, con buen PS y función orgánica adecuada podrían ser candidatos a MATRix con una reducción de dosis del 25% y considerar consolidación con TACPH.

La consolidación con TACPH recibiendo acondicionamiento con tiotepa y carmustina (BCNU) es la mejor opción terapéutica en términos de SLP y SG comparada con consolidación con esquema poliquimioterápico como R-DeVIC. El IELSG32 compara consolidación con RTCT y TACPH en pacientes que recibieron esquema MATRix como inducción, reportó una diferencia no significativa en SLP y SG. La consolidación RTCT es una opción adecuada en pacientes inicialmente candidatos a TACPH que, por complicaciones en inducción, no puedan realizar trasplante. Es importante mencionar que la elección de TACPH sobre RTCT se debe a que esta última presenta como morbilidad riesgo de deterioro de atención y de funciones ejecutivas a mediano y largo plazo.

La mayoría de los pacientes mayores de 70 años no son elegibles para TACPH y deben estratificarse según la posibilidad de recibir HD-MTX. Si presentan función renal normal, reserva adecuada de médula ósea y función cardíaca conservada, son buenos candidatos para este tratamiento, recomendándose una combinación con HD-MTX, un agente alquilante (es decir, procarbazona, temozolomida) y rituximab. En pacientes

que responden, se debe considerar la consolidación con radioterapia cerebral total (RTCT) de baja dosis (23,4 Gy) o el mantenimiento con agentes alquilantes orales. Una alternativa válida en caso de haber recibido inducción con R-MPV (R-MTX-procarbazona-vincristina) y lograr una RC, es consolidar con 2 ciclos de HD-AraC, que demostró en un estudio retrospectivo SG y SLP prolongada, aún prescindiendo de RDT.

### **Tratamiento en pacientes no aptos a quimioterapia.**

La RTCT primaria es una opción para pacientes no aptos a quimioterapia, con una SLP de 2 años del 30%. Se puede considerar tratamiento como única droga con temozolamida, ibrutinib, lenalidomida aún no aprobadas en nuestro país. Tratamiento paliativo con esteroides.

### **Seguimiento**

RNM a los 2 meses de terminado el tratamiento

Cada 3-4 meses durante los primeros dos años debe realizarse RNM, ya que la detección temprana en la recaída permite mejor abordaje.

### **Tratamiento en pacientes recaídos/refractarios**

En este escenario el pronóstico es pobre, con una mediana de SG menor a 6 meses. No hay tratamiento estándar y la evidencia proviene en general de estudios pequeños y retrospectivos. Se sugiere tratamiento en el marco de un ensayo clínico si estuviera disponible.

Para los pacientes que tuvieron respuesta prolongada a HD-MTX (>24 m), el “re-challenge” con los esquemas propuestos en primera línea puede ser una opción, más aún en aquéllos que no recibieron tiotepa inicialmente.

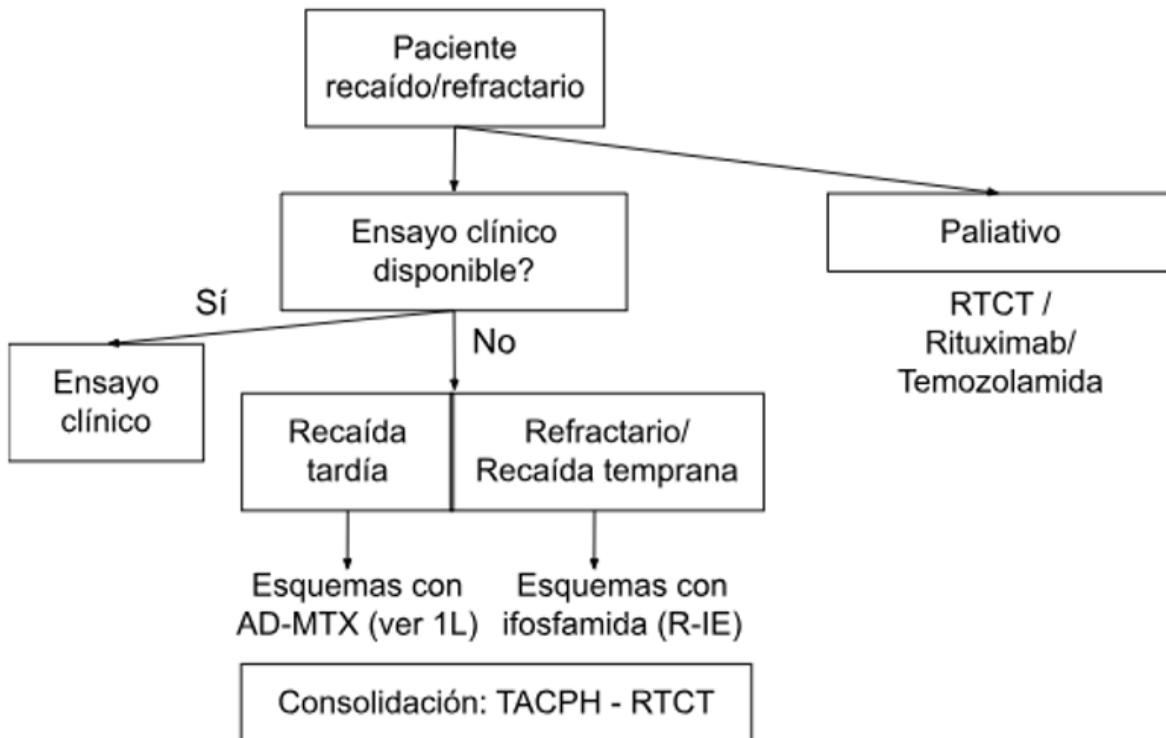
En los pacientes refractarios o recaídos tempranos (<24 m), se sugiere esquemas con ifosfamida combinado con etopósido y rituximab (R-IE) (RC 38%- SG a 2 años 25%). Un pequeño estudio prospectivo más reciente (estudio TIER) evaluó esta combinación asociada a tiotepa, pero la tasa de respuestas fue similar y la duración de las mismas muy corta.

Para los pacientes quimiosensibles que alcanzan remisión se sugiere consolidar con TACPH o RTCT en caso de no ser elegibles a TACPH (ambas opciones en caso de no haberlo recibido previamente). El rol del trasplante alogénico de CPH es experimental, pero podría considerarse en los pacientes aptos que recaen luego de trasplante autólogo.

En los pacientes no aptos a quimioterapia o en los no respondedores, los tratamientos paliativos incluyen RTCT +/- temozolomida +/- rituximab.

Entre las nuevas moléculas en investigación, ensayos prospectivos pequeños y de rama única con ibrutinib, temsirolimus, lenalidomida y pomalidomida en monoterapia, coinciden en respuestas globales del 50-60% pero SLP muy cortas (2-6 meses). Reportes retrospectivos informan resultados similares con nivolumab. Si bien pequeños, algo más promisorios resultaron estudios fase I que evaluaron esquemas combinados de ibrutinib con quimioterapia. Ibrutinib secuenciado con rituximab + AD-MTX; ibrutinib combinado con temozolamida, etopósido, doxorubicina liposomal, dexametasona y rituximab) permitió alcanzar respuestas globales > 80% y SLP mediana superior a 2 años, aunque con alta toxicidad.

Si bien aún no hay indicación de terapia con CAR-T en pacientes con linfoma con compromiso del SNC, datos de pequeños ensayos piloto y de la vida real muestran que es potencialmente efectiva y seguramente sea una opción terapéutica más explorada en el futuro cercano.



### Algunas situaciones especiales

#### *Linfoma Difuso de Células B grandes con compromiso sincrónico del SNC*

Ver capítulo: Linfoma difuso de células B grandes, Linfoma B de alto grado NOS, Linfoma con reordenamientos de gen MYC y BCL2, sección tratamiento.

#### *Recaída aislada en sistema nervioso central de un linfoma DCBG sistémico previo*

Ver algoritmo de tratamiento de 1ra línea de LPSNC (Figura 1)

#### *Linfoma primario de sistema nervioso central, variantes indolentes*

La afección primaria del SNC por linfomas B de bajo grado es algo infrecuente, reconociéndose al linfoma de la zona marginal como el subtipo más frecuentemente diagnosticado. En el caso de este último es frecuente que se presente con afección dural. Otras histologías (linfoma folicular, linfoma de células del manto) son aún más infrecuentes.

El uso de bajas dosis de RDT (24 - 30 Gy) +/- resección quirúrgica logran buenos resultados en presentaciones durales. En caso de localizaciones parenquimatosas o leptomenígeas, se combinaría quimioterapia sistémica + TIT.

#### *Linfoma del compartimento vítreo y retina*

El linfoma primario vítreo-retinal, es un subtipo de LPSNC que afecta primariamente el compartimento intraocular sin afección del parénquima encefálico. Representa alrededor del 15% de los casos de LPSNC y debe diferenciarse del compromiso sincrónico junto al SNC y de un compromiso secundario de un linfoma sistémico.

El compromiso en general es bilateral, siendo los síntomas iniciales disminución de la agudeza visual o fotsipsias.

Los estudios diagnósticos específicos incluyen una evaluación oftalmológica con fondo de ojo, lámpara con hendidura y tomografía con OCT, siendo la evaluación citológica sobre el humor vítreo el gold standard. Se realizan estudios de CMF, PCR-RT para clonalidad mediante rearrreglo de IgVH otros estudios que se pueden realizar.

El tratamiento local aislado, ya sea mediante la inyección de múltiples dosis intravítreas de metotrexate

(0.4 mg/0.1 ml) o mediante RDT, no ha mostrado reducir la incidencia de recaída en el SNC, sobre todo reservándose esta última para control local de enfermedad.

La utilización de esquemas a base de HD-Mtx +/- rituximab se basa en estudios retrospectivos y heterogéneos, siendo combinada con tratamiento local (inyecciones con Mtx o RDT) con el doble objetivo de control local rápido y disminuir el riesgo de recaída.

En el ámbito de la recaída, el rescate con quimioterapia en altas dosis y consolidación con auto trasplante de médula ósea es una opción a considerar en pacientes jóvenes aptos. El uso de temozolamida, lenalidomida +/- rituximab o ibrutinib ha mostrado eficacia en estudios pequeños fase II.

#### *Linfoma primario del sistema nervioso central en pacientes HIV positivos*

Con respecto al tratamiento, en pacientes aptos físicamente, la combinación actual de terapia antirretroviral (HAART) + quimioterapia sistémica a base de altas dosis de metotrexato ( $\geq 3$  gr/m<sup>2</sup>) y rescates de leucovorina +/- rituximab es factible y ha reemplazado el uso de radioterapia como tratamiento primario. Es de vital importancia un manejo adecuado de la terapia antirretroviral en concordancia con infectología, prestando especial atención en toxicidades acumulativas o interacciones farmacológicas. En pacientes no aptos para tratamiento a base de metotrexato, se podrían considerar otras opciones utilizadas en pacientes inmunocompetentes como la combinación de rituximab + temozolamida y HAART. El uso de radioterapia sigue siendo una indicación estándar en pacientes no aptos para quimioterapia o con intención paliativa.

### **Bibliografía**

- Ferreri AJ. How I Treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011; 118: 510-522.
- Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J et al. Diagnosis and treatment of primary SNC lymphoma in immunocompetent patients. *Lancet Oncol*. 2015; 16: e322-332.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic Scoring System for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21:266-271.
- Abrey LE, Batchelor T, Ferreri A et al. Report of an International Workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:5034-5043.
- Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomized phase II trial. *Lancet*. 2009; 374: 1512-1520.
- Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB50202 (Alliance50202). *J Clin Oncol*. 2013;31:3061-3068.
- Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Whole brain radiotherapy or autologous stem cell transplantation as consolidation strategies after high dose methotrexate based chemoinmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomization of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematology*. 2017;4:510-23..
- Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1870-1878. doi: 10.1038/s41375-022-01582-5. Epub 2022 May 13. PMID: 35562406.
- Illerhaus G, Ferreri AJM, Binder M, et al, Effects on Survival of Non-Myeloablative Chemoimmunotherapy Compared to High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (HDC-ASCT) As Consolidation Therapy in Patients with Primary CNS Lymphoma - Results of an International Randomized Phase III Trial (MATRix/IELSG43). *Blood* 2022; 140 (Supplement 2): LBA-3. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-171733>
- Tatarczuch M, Paul E, Gilberston M, et al.. Excellent outcomes in older patients with primary CNS lymphoma treated with R-MPV/cytarabine without whole brain radiotherapy or autologous stem cell transplantation therapy. *Leuk Lymphoma*. 2021 Jan;62(1):112-117. doi: 10.1080/10428194.2020.1821007. Epub 2020 Sep 27. PMID: 32981406.

- Calimeri T, Steffanoni S, Gagliardi F, Chiara A, Ferreri AJM. How we treat primary central nervous system lymphoma. *ESMO Open*. 2021 Aug;6(4):100213. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100213. Epub 2021 Jul 13. Erratum in: *ESMO Open*. 2021 Dec;6(6):100326. PMID: 34271311; PMCID: PMC8287145.
- Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumors: Lymphoid Neoplasms. *Rev Article. Leukemia*. 2022; 36, 1720-1748. Campo E, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140 (11): 1229-1253.
- Mappa S, Marturano E, Licata G et al. Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (R-IE regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high dose methotrexate-based chemotherapy. *Hematol Oncol* 2013; 31: 143-150.
- Fox CP, Ali AS, McIlroy G et al. A phase 1/2 study of thiotepa-based immunochemotherapy in relapsed/refractory primary CNS lymphoma: the TIER trial. *Blood Adv*. 2021 Oct 26;5(20):4073-4082.
- Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma. *Cancer Cell*. 2017;31(6):833-843.e5.

# Linfoma de Hodgkin



### Abreviaturas

|                |                                                                   |
|----------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>BV:</b>     | brentuximab vedotin                                               |
| <b>CPI:</b>    | Inhibidores de los puntos de control                              |
| <b>EORTC:</b>  | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> |
| <b>GHSg:</b>   | German Hodgkin Study Group                                        |
| <b>IPS:</b>    | <i>International Prognostic Score</i>                             |
| <b>LH:</b>     | linfoma de Hodgkin                                                |
| <b>LYRIC:</b>  | <i>Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria</i>     |
| <b>NCCN:</b>   | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                      |
| <b>PET/TC:</b> | tomografía por emisión de positrones                              |
| <b>RC:</b>     | respuesta completa                                                |
| <b>RP:</b>     | respuesta parcial                                                 |
| <b>TACPH:</b>  | trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas        |

### Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoide B infrecuente que presenta dos picos de incidencia, uno mayoritario en adolescentes y adultos jóvenes (entre los 15 y 30 años) y uno menor en adultos mayores de 55 años. Debido a los avances continuos en la estratificación de riesgo y en el tratamiento adaptado al mismo, las tasas de supervivencia han mejorado siendo una enfermedad potencialmente curable en aproximadamente el 90% y 70% de los pacientes con estadios tempranos y avanzados, respectivamente.

### Diagnóstico

Es importante efectuar biopsia por escisión de ganglio, desaconsejando la punción aspiración, ya que las células tumorales constituyen una proporción minoritaria en el microambiente tumoral, en el cual pueden hallarse linfocitos reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos neutrófilos y eosinófilos. El LH se divide en 2 subtipos histológicos: linfoma de Hodgkin clásico y linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular. En el primero la célula neoplásica se denomina célula de Reed Sternberg (RS), mientras que, en el predominio linfocítico nodular, célula L&H o “pop corn”. Estas difieren en su inmunofenotipo:

- Células de RS: En general son CD15+, CD30+ y PAX-5+ (débil), CD20-, CD3- y CD45-.
  - Células L&H o “pop corn”: CD20+, CD1+, CD45+, CD79a+, BCL6+, PAX-5+; CD3-, CD15-, CD30-
- Según la composición del infiltrado celular (basándose fundamentalmente en la relación entre las células de RS y los linfocitos) se reconocen cuatro variantes histológicas del LH clásico (Tabla 1).

**Tabla 1.** Subtipos histológicos del linfoma Hodgkin según la clasificación de la OMS 2022.

\*Según International Consensus Classification (ICC) 2022, linfoma B predominio linfocítico nodular.

| Subtipo histológico             |                        | Frecuencia (%) |
|---------------------------------|------------------------|----------------|
| Clásico                         |                        | 95             |
| Variantes                       | Esclerosis nodular     | 40-75          |
|                                 | Celularidad mixta      | 20-40          |
|                                 | Depleción linfocitaria | 5-15           |
|                                 | Rico en linfocitos     | 5-15           |
| Predominio linfocítico nodular* |                        | 5              |

### Estudios al diagnóstico y estadificación:

No difieren a los realizados en otros linfomas (ver capítulo LDCGB), pero cabe destacar ciertos puntos relevantes en esta entidad:

- Se recomienda un PET/TC basal ya que, comparado con una TAC, mejora la estadificación, resultando en un cambio del estadio en un 15 a 20% de los casos (que determina una variación de tratamiento en un

10% de los casos). En caso de no poder acceder al mismo, la estadificación se deberá hacer con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis, con y sin contraste oral y endovenoso.

- Las recomendaciones de la clasificación de Lugano sugieren no realizar biopsia de MO a los pacientes que son estadificados con PET/TC y no tienen lesiones hipermetabólicas focales en médula.
- Considerar preservación de la fertilidad.

### Factores pronósticos

**Tabla 2. Factores de riesgo desfavorable para enfermedad localizada. (Estadíos I y II)**

| Factores de riesgo            | GHSB                                   | EORTC                                  | NCCN      |
|-------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------|
| Masa voluminosa en mediastino | $\geq 1/3$ *                           | $\geq 0.35$                            | $> 1/3$   |
| Enfermedad extraganglionar    | Sí*                                    | No                                     | Sí        |
| Áreas nodales                 | $\geq 3$                               | $\geq 4$                               | $\geq 3$  |
| VSG                           | $\geq 50$ o<br>$\geq 30$ (con sínt. B) | $\geq 50$ o<br>$\geq 30$ (con sínt. B) | $\geq 50$ |
| Síntomas B                    | No                                     | No                                     | Sí        |
| Enfermedad voluminosa         | No                                     | No                                     | $> 10$ cm |
| Edad                          | No                                     | $\geq 50$ años                         | No        |

*GHSB German Hodgkin Study Group, EORTC. European Organization for Research and Treatment of Cancer, NCCN National Comprehensive Cancer Network.* \*Según el GHSB los pacientes con estadio IIB y masa abultada en mediastino o enfermedad extraganglionar se consideran estadio avanzado.

### Factores de riesgo desfavorable para estadíos avanzados (Índice de Hasenclever)

(Estadíos III y IV)

IPS (International Prognostic Score)

- Albúmina  $< 4$  gr/dL
- Hemoglobina  $< 10,5$  g/dL
- Sexo masculino
- Edad  $\geq 45$  años
- Estadío IV
- Leucocitosis  $\geq 15.000/mm^3$
- Linfocitopenia ( $< 8\%$  de los glóbulos blancos en el recuento diferencial o de  $600/mm^3$  en cifras absolutas)

### Tratamiento de primera línea

Todos los pacientes con LH deben ser tratados.

#### Estadíos localizados (I-II)

Tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia (RT); éste se puede adaptar según la respuesta evidenciada por PET con el objetivo de reducir la toxicidad asociada a la RT. En caso de no contar con PET, siempre documentar respuesta con tomografía (evaluación interina y/o a fin de tratamiento previo a proceder a eventual consolidación o seguimiento de paciente en remisión).

#### Estadíos localizados sin factores de riesgo desfavorable

- ABVD x 2 + RT (20 Gy) en campo comprometido. (Estudio HD10 GHSB)
- ABVD x 2  $\rightarrow$  PET negativo (Deauville 1-2)  $\rightarrow$  ABVD x 2\* (Estudio FIL H10)  
 $\rightarrow$  ABVD x 1 + RT (Estudio FIL H10)
- ABVD x 3  $\rightarrow$  PET negativo (Deauville 1-2)  $\rightarrow$  fin de tratamiento (Estudio RAPID y GATLA LH05) o RT consolidación (RAPID)

*Estadios localizados con factores de riesgo desfavorable*

- ABVD x 4 + RT (30 Gy) en campo comprometido
- ABVD x 6
- ABVD x 2 → PET negativo (Deauville 1-3) → AVD x 4 (Estudio RATHL)
- ABVD x 2 → PET negativo (Deauville 1-3) → ABVD x 4\* (Estudio FIL H10)  
→ ABVD x 2 + RT (Estudio FIL H10)
- ABVD x 3 → PET negativo (Deauville 1-2) → fin de tratamiento (GATLA LH05)

\*La omisión de la RT en pacientes con un PET negativo es aún objeto de discusión, dado que podría aumentar la tasa de recaídas en un 4-6%, sin diferencias en la sobrevida global. Sería factible asumir este riesgo con la intención de disminuir el número de pacientes irradiados, lo que podría traducirse en menores complicaciones a largo plazo.

△ Conducta en casos de PET interino positivo:

- RATHL: continuar con ABVD x 4
- FIL H10: escalar a BEACOPP x 2 + RT (30 Gy)
- GATLA LH05: continuar con ABVD x 3 + RT (30 Gy)

*Estadios avanzados (III-IV)*

1. ABVD x 6
2. ABVD x 2 → PET neg (Deauville 1-3) → AVD x 4 (Estudio RATHL)
3. ABVD x 3 → PET neg (Deauville 1-2) → fin de tratamiento (GATLA LH05)
4. Brentuximab Vedotin + AVD x 6 (Estudio ECHELON-1)
5. BEACOPP x 2 → PET neg (Deauville 1-2) → BEACOPP x 2 (Estudio HD18)
6. BEACOPP x 2 → PET neg (Deauville 1-2) → ABVD x 4 (Estudio AHL2011)

**Comentarios:**

- En caso de no contar con PET, siempre se debe evaluar la respuesta al tratamiento (interino y fin de tratamiento) con tomografía.
- BEACOPP poco utilizado en nuestro medio por mayor toxicidad en comparación con ABVD, sin diferencias en sobrevida global a largo plazo.
- El uso de brentuximab vedotin asociado con AVD se encuentra aprobado solamente en estadios avanzados; de acuerdo con el análisis de subgrupos los pacientes que más podrían beneficiarse de este protocolo serían aquellos menores de 60 años con estadio IV, compromiso extranodal y/o un IPS > 4. Este protocolo no se adapta a un resultado de PET interino y siempre debe indicarse profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias granulocíticas.

△ Conducta en casos de PET positivo (Deauville 3-4):

- Rotar a esquema de 2 línea
- Escalar a BEACOPP (o completar 6 ciclos en caso de iniciar con dicho esquema)
- GATLA: ABVD x 3 + RT en zonas hipermetabólicas en PET interino.

△ Pacientes con PET índice de Deauville 5 se consideran refractarios; se sugiere cambio a estrategia terapéutica de rescate.

**Evaluación de la respuesta y seguimiento**

Evaluación de fin de tratamiento con PET a las 3 - 4 semanas de finalizada la quimioterapia, aguardar 3 meses post RT. Utilizar TAC si no hay disponibilidad de PET.

Seguimiento de estos pacientes con examen físico y laboratorio completo cada 3-4 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses hasta el quinto año y luego una vez por año para control de la toxicidad tardía.

El seguimiento con imágenes debe adaptarse al criterio clínico y sospecha de recaída, no se recomienda el seguimiento tomográfico de rutina, intentando disminuir la exposición innecesaria a rayos.

En pacientes con antecedentes de RT en cuello es necesario el control anual con dosaje TSH, y en los casos de haber recibido RT mediastinal se recomienda el estudio mamográfico anual y el control de la función cardíaca.

### Toxicidad tardía

Debido a la alta tasa de curabilidad de la patología y la larga supervivencia de los pacientes, deben considerarse los efectos tóxicos tardíos de la terapéutica los cuales deben monitorearse en forma periódica en el seguimiento de los pacientes.

Ellos son:

- Hematológicos: mielodisplasia y leucemia aguda.
- Pulmonares: aumento del riesgo de cáncer de pulmón y de lesiones fibróticas, especialmente en tabaquistas.
- Cardíacos: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria.
- Infecciosos: inmunodeficiencia post quimioterapia.
- Neoplásicos: aumento del riesgo de neoplasias secundarias, en especial cáncer de mama en mujeres jóvenes tratadas con irradiación de mediastino, aumento del riesgo de cáncer de pulmón en tabaquistas, aumento del riesgo de sarcoma en áreas irradiadas y cáncer de tiroides.
- Neurológicos: neuropatías, atrofia muscular.
- Alteraciones de la fertilidad: relacionadas en especial al uso de alquilantes.
- Psiquiátricos: ansiedad y depresión.

### Tratamiento del LH clásico recaído/refractario (LH R/R)

Aproximadamente un 5 a 10% de los pacientes es refractario al tratamiento inicial y un 10-30% recaen luego de lograr una primera remisión completa (RC). La enfermedad refractaria primaria, la recaída en los 12 meses luego de finalizado el tratamiento, el estadio avanzado y un mal estado funcional, confieren un pronóstico particularmente malo. Se recomienda la confirmación histológica en todos los casos de recaída y también, de ser posible, en los casos de refractariedad (especialmente en aquéllos con presentación inusual). El tratamiento estándar consiste en un esquema de rescate, seguido de altas dosis de QT y trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH). El objetivo de la terapia de segunda línea es lograr un PET negativo previo al TACPH, ya que se asocia con una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) que en los casos que no lo consiguen (SLP 62% y SG 66% vs SLP 17% y SG 23%, respectivamente). Sin embargo, un grupo de pacientes no son elegibles para TACPH o tienen una pobre respuesta a la quimioterapia de salvataje, que impide que accedan al mismo en esta instancia. Nuevos agentes como BV y los inhibidores de puntos de control (“check point inhibitors”, CPI) permiten obtener muy buenos resultados en pacientes con LH R/R, lo cual ha conducido a su utilización en etapas más tempranas de su tratamiento, provocando un cambio de paradigma en la estrategia terapéutica de estos pacientes.

#### Opciones terapéuticas

1. Quimioterapia convencional + TACPH: Esta estrategia permite rescatar y curar hasta un 50% de los pacientes.
2. Brentuximab vedotin: anticuerpo monoclonal anti CD30 aprobado por ANMAT en pacientes recaídos o refractarios a 1 línea de tratamiento. Aunque el BV alcance tasas de respuestas globales cercanas al 70%, el porcentaje de RC es subóptimo (aprox. 35%). Es por ello que se han evaluado esquemas con BV + quimioterapia secuencial o concomitantes (Ej. BV-bendamustina, BV-ICE, BV-DHAP, BV-ES-HAP) que han mejorado las tasas de RC (70-80%) a expensas de mayor toxicidad predominantemente hematológica. Estas combinaciones podrían evaluarse en este contexto en pacientes aptos.
3. Inhibidores de puntos de control (“check point inhibitors”- CPI). Inmunoterapia:  
Son IgG4 humanizadas que bloquean el eje PD1/PDL1 restaurando así la actividad del sistema inmune.

En los estudios pivotaes fase II (nivolumab: pacientes recaídos post TACPH, pembrolizumab: pacientes recaídos post TACPH o no candidatos a TACPH recaídos post BV) se observaron tasa de RG cercanas al 70% y de RC de aproximadamente el 20-30%, con SLP sostenidas. No hay recomendación a favor de un anti PD1 sobre el otro. Algunos pacientes han de no responder a esquemas de rescate con BV o, inclusive, ya han recibido BV en la primera línea de tratamiento, siendo de utilidad el uso de esta estrategia en dichos contextos. El tratamiento se administra hasta toxicidad o progresión de la enfermedad. Es tema de discusión el rol del trasplante de precursores hematopoyéticos en pacientes que alcanzan RC bajo inmunoterapia, se sugiere evaluar en cada caso junto al centro de trasplante. Bajo estos tratamientos, los hallazgos por imágenes que sugieran enfermedad progresiva (PD) sin deterioro clínico pueden representar en cambio un “flare” o pseudoprogresión, por lo que se añadió el término “respuesta indeterminada” a la clasificación de Lugano para tratar dichas lesiones hasta que se confirmara o no como verdadera progresión de la enfermedad. Los *Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria* (LYRIC) representan una adaptación de la clasificación de Lugano para la evaluación del linfoma después del tratamiento inmunitario.

3a. Pembrolizumab: aprobado por ANMAT para pacientes recaídos o refractarios a al menos 2 líneas de tratamiento.

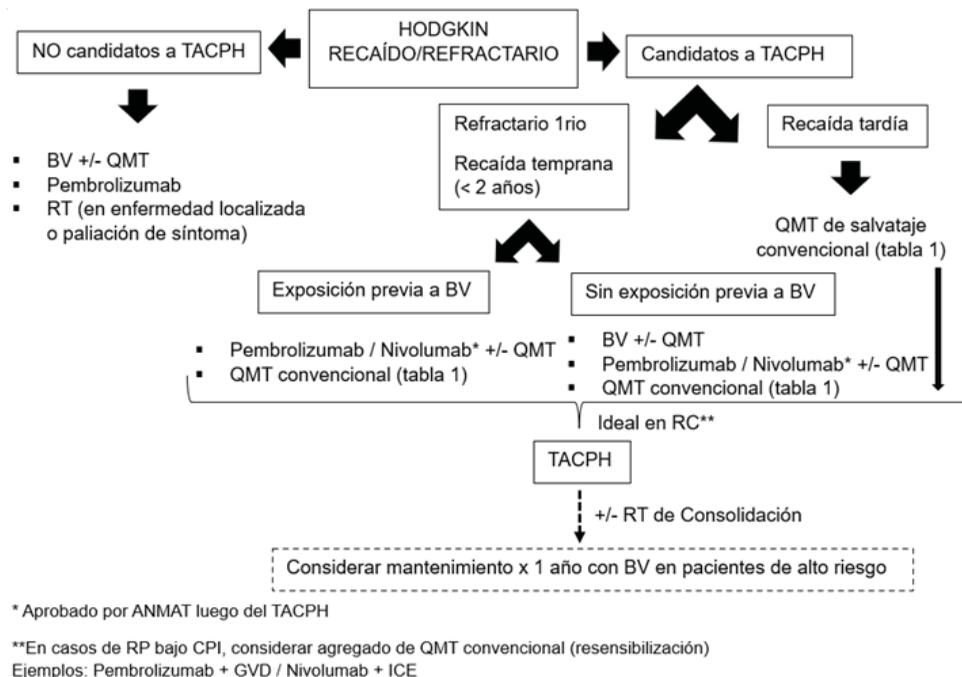
3b. Nivolumab: aprobado por ANMAT para pacientes recaídos post-TACPH

#### *Quimioterapias de segunda línea por orden alfabético*

- DHAP (dexametasona, cisplatino, altas dosis de citarabina)
- ESHAP (etopósido, metilprednisolona, altas dosis de citarabina, cisplatino)
- BEGEV (Gemcitabina/bendamustina/vinorelbine)
- GVD (gemcitabina, vinorelbine, doxorubicina liposomal)
- ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido)
- IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbine)

#### *Consolidación con brentuximab vedotin post-TACPH*

La administración de BV (16 ciclos en su dosis habitual) post TACPH ha demostrado mejorar la SLP en pacientes con alto riesgo de recaída (Estudio AETHERA). El mayor beneficio se observó en pacientes con  $\geq 2$  factores de mal pronóstico: recaída dentro de los primeros 12 meses o refractariedad a la 1° línea, respuesta parcial o enfermedad estable luego del último tratamiento, enfermedad extraganglionar, síntomas B, necesidad de más de una línea de rescate

**Figura 1.** Linfoma de Hodgkin recaído/refractario: algoritmo terapéutico propuesto.

## Linfoma Hodgkin a predominio linfocítico nodular (LHPLN)

Tiene características que difieren del LH clásico:

- afecta con mayor frecuencia a pacientes de sexo masculino
- presentación asintomática con enfermedad localizada en la mayoría de los casos
- habitualmente curso indolente
- menor compromiso mediastinal

Si bien la mayoría de los pacientes evoluciona favorablemente con remisiones prolongadas, algunos pueden presentar recaídas tardías (15-30%) o transformación a un linfoma no Hodgkin B agresivo (7 a 12% a 10 años).

La estadificación, el uso del PET y la evaluación de los factores de riesgo es similar que en el LH clásico.

## Tratamiento

1. Estadío IA sin factores de riesgo desfavorable
  - RT en campo comprometido (RT CC) 30-36 Gy
  - Estadío "0" (por biopsia escisional total de lesión única) Vigilancia activa en caso de contraindicación para RT
  - ABVD x 2 ( $\pm$  rituximab) + RT 20 Gy
  - Rituximab monoterapia (4 dosis semanales)
2. Estadío IIA sin factores de riesgo desfavorable
  - RT campo comprometido
  - ABVD x 2 ( $\pm$  rituximab) + RT CC 20 Gy
3. Estadíos I/IIA con  $\geq 1$  factor de riesgo y estadíos I/IIB sin masa voluminosa ni compromiso extranodal
  - ABVD x 4 ( $\pm$  rituximab) + RT CC 30 Gy
  - R-CHOP x 4 + RT CC 30 Gy
4. Estadío II B con masa voluminosa o compromiso extranodal, estadíos III y IV
  - ABVD X 6 ( $\pm$  rituximab)  $\pm$  RT CC 30 Gy
  - R-CHOP x 6  $\pm$  RT CC 30 Gy
  - R en monoterapia

### Tratamiento del LHPLN en recaída

En todos los casos se debe realizar nueva biopsia para descartar transformación histológica.

Confirmado el diagnóstico de LHPLN, la mayoría de los pacientes pueden ser tratados con estrategias no intensivas. No existe un tratamiento estándar.

- Pacientes con recaída tardía, baja carga tumoral, curso clínico indolente: rituximab monoterapia, RT sola, QT convencional (ABVD, CHOP) ± rituximab ± RT.
- Pacientes con recaída temprana < 2 años, compromiso de médula ósea o hepático, curso clínico agresivo: altas dosis de QT y TACPH (especialmente si habían recibido QT en 1ª línea).

En los pacientes con transformación a linfoma no Hodgkin B agresivo las opciones incluyen R-CHOP o altas dosis de QT y TACPH.

### Bibliografía

- Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363: 640–652.
- André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti 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. *J Clin Oncol.* 2017;35: 1786–1794.
- Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372: 1598–1607.
- Pavlovsky A, Fernandez I, Kurgansky N, Prates V, Zoppugno L, Negri P, et al. PET-adapted therapy after three cycles of ABVD for all stages of Hodgkin lymphoma: results of the GATLA LH-05 trial. *Br J Haematol.* 2019;185: 865–873.
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374: 2419–2429.
- Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim W-S, Gallamini A, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387: 310–320.
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet.* 2017;390: 2790–2802.
- Casasnovas R-O, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20: 202–215.
- Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30: 2183–2189.
- van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant J-P, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol.* 2011;29: 1342–1348.
- Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood.* 2018;132: 2639–2642.
- Garcia-Sanz R, Sureda A, Alonso-Alvarez S, Gonzalez AP, Rodriguez A, Salar A, 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: 582–582.
- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:

2125–2132.

- Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Behringer K, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2015;33: 2857–2862.
- Takiar R, Karimi Y. Novel Salvage Therapy Options for Initial Treatment of Relapsed/Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma: So Many Options, How to Choose? *Cancers* . 2022;14. doi:10.3390/cancers14143526



## Linfomas no Hodgkin T periféricos



**Abreviaturas:**

|                  |                                                                    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>PTCL:</b>     | linfoma de células T periférica, NOS                               |
| <b>LFH:</b>      | linfomas nodales de células T con fenotipo folicular <i>helper</i> |
| <b>LTAI:</b>     | linfoma T angioinmunoblástico                                      |
| <b>LTH-F:</b>    | linfoma de células T folicular                                     |
| <b>LTHF-NOS:</b> | linfoma nodal de células T con fenotipo folicular, NOS             |
| <b>LCGA:</b>     | linfoma de células grandes anaplásico                              |
| <b>i-LCGA:</b>   | linfoma de células grandes anaplásico asociado a implante mamario  |
| <b>TACPH :</b>   | trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas        |
| <b>TALO:</b>     | trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas       |
| <b>VEB:</b>      | virus Epstein Barr                                                 |
| <b>RC:</b>       | remisión completa                                                  |

**Introducción**

La incidencia de los linfomas T periféricos presenta marcadas diferencias regionales. En el mundo occidental representan el 15 % del total de los linfomas no Hodgkin, mientras que la frecuencia en países asiáticos es mucho mayor (alrededor del 30 %).

Globalmente suelen presentarse en estadíos avanzados (78% de los casos), con síntomas B (60%) y compromiso extranodal (médula ósea 30% y piel 20%, entre otros órganos). Pueden asociarse a síndrome hemofagocítico, caracterizado por fiebre, citopenias, hepatoesplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia.

**Tabla 1.** Cuadro de clasificación comparativo

| WHO 2017                                                              | ICC 2022                                                                              | WHO 2022                                                                          | Información molecular                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Linfoma T periférico NOS                                              | Linfoma T periférico NOS                                                              | Linfoma T periférico NOS                                                          | GATA3 y TBX21                                                            |
| No incluido                                                           | Linfoma de células T/NK nodal primario VEB+*                                          | Linfoma células T y NK nodal VEB+*                                                |                                                                          |
| Linfoma de células grandes anaplásico<br>ALK positivo<br>ALK negativo | Linfoma de células grandes anaplásico<br>ALK positivo<br>ALK negativo<br>DUSP22 (+/-) | Linfoma de células grandes anaplásico<br>ALK positivo<br>ALK negativo             | En ALK negativo realizar FISH (según disponibilidad):<br>DUSP22<br>TP63R |
| Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular helper              | Linfoma de células T con fenotipo folicular helper                                    | Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular helper                          | Si disponibilidad realizar:<br>TET2<br>DNMT3A<br>IDH2<br>RHOA            |
| Linfoma de células T angioinmunoblástico                              | Linfoma de células T con fenotipo folicular helper tipo angioinmunoblástico           | Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular helper tipo angioinmunoblástico |                                                                          |
| Linfoma nodal de células T periférico con fenotipo folicular helper   | Linfoma de células T con fenotipo folicular helper NOS                                | Linfoma nodal de células T periférico con fenotipo folicular helper NOS           |                                                                          |
| Linfoma folicular de células T                                        | Linfoma de células T con fenotipo folicular helper tipo folicular                     | Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular helper tipo folicular           |                                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| No incluido previamente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | No incluido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tumores tipo lesiones con predominio de células T*:<br>Enfermedad Kikuchi-Fujimoto<br>Proliferación T linfoblástica indolente<br>Síndrome linfoproliferativo autoinmune.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| Leucemia de células maduras T y NK:<br>Leucemia prolinfocítica T<br>Leucemia linfocítica de células T grandes granulares<br>Desórdenes linfoproliferativos crónicos de células NK<br>Leucemia linfoma de células T<br>Síndrome de Sézary<br>Leucemia agresiva de células NK<br>Linfoma de células T primarios cutáneos:<br>No incluida previamente<br><br>Linfoma de células T subcutáneo símil paniculitis<br>Micosis fungoides<br>Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos de células T CD30+<br>Papulosis linfomatoide<br>Linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico<br>Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta<br>Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo de células T citotóxicas CD8+<br>Linfoma de células T primario cutáneo acral CD8+<br><br>Desorden linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas y medianas CD4 | Leucemia de células maduras T y NK:<br>Sin cambios<br>Sin cambios<br><br>Desórdenes linfoproliferativos crónicos de células NK<br>Sin cambios<br><br>Sin cambios<br><br>Sin cambios<br><br>Linfoma de células T primarios cutáneos:<br>No incluido<br><br>Sin cambios<br>Sin cambios<br>Sin cambios<br><br>Sin cambios<br>Sin cambios<br><br>Sin cambios<br><br>Sin cambios<br><br>Desorden linfoproliferativo de células T primario cutáneo acral CD8+<br>Sin cambios | Leucemia de células maduras T y NK:<br>Sin cambios<br>Leucemia de linfocitos T grandes granulares<br>Leucemia linfocítica de células NK grandes granulares<br>Sin cambios<br><br>Sin cambios<br><br>Sin cambios<br><br>Linfoma de células T primarios cutáneos:<br>Linfoma de células T periférico primario cutáneo NOS *<br>Sin cambios<br>Sin cambios<br>Sin cambios<br><br>Sin cambios<br>Sin cambios<br><br>Sin cambios<br>{<br>Sin cambios<br><br>Desorden linfoproliferativo de células T primario cutáneo acral CD8+<br>Sin cambios |  |
| Linfoma de células T asociado a enteropatía<br>No incluido<br>Linfoma de células T intestinal monomórfico epiteliotrópico<br>Desórdenes linfoproliferativos indolentes de células T del tracto gastrointestinal<br>No incluido<br><br>Linfoma intestinal de células T NOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Sin cambios<br><br>Enfermedad celiaca refractaria tipo II<br>Desórdenes linfoproliferativos indolentes de células T clonales del tracto gastrointestinal<br>No incluido<br><br>Sin cambios                                                                                                                                                                                                                                                                             | Sin cambios<br><br>No incluido<br><br>Linfoma indolente de células T del tracto gastrointestinal<br><br>Desórdenes linfoproliferativos indolentes de células NK del tracto gastrointestinal*<br>Sin cambios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |

|                                                                          |                                                                                               |                                                                            |  |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--|
| Linfoma de células T hepato-esplénico                                    | Sin cambios                                                                                   | Sin cambios                                                                |  |
| Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal<br>No incluido            | Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal<br>Linfoma primario nodal de células NK/T VEB+ | Linfoma extranodal de células NK/T<br>Linfoma nodal de células NK/T VEB+ * |  |
| Desórdenes linfoproliferativos<br>Hydroa vacciniiforme símil             | Desórdenes linfoproliferativos<br>Hydroa vacciniiforme:<br>Clásico y sistémico                | Desórdenes linfoproliferativos<br>Hydroa vacciniiforme                     |  |
| Linfoma de células T sistémico de la infancia VEB+                       | Sin cambios                                                                                   | Sin cambios                                                                |  |
| Infección crónica activa por VEB de tipo células T y NK, forma sistémica | Sin cambios                                                                                   | Enfermedad sistémica crónica activa por VEB                                |  |
| Alergia severa por picadura de mosquito                                  | Sin cambios                                                                                   | Sin cambios                                                                |  |
| No incluido                                                              | Desórdenes linfoproliferativos de la infancia de células T y NK VEB+                          | No incluido                                                                |  |

\*No incluidos en clasificación previa de WHO.

Itálica: Entidades provisionales.

A continuación se revisarán los aspectos diagnósticos y terapéuticos sólo de los linfomas T periféricos de células maduras predominantemente nodales.

## A. Linfoma de células T periférico, NOS

### *Características Clínicas*

Se trata de un grupo heterogéneo de linfomas T que no se corresponden con otras entidades específicas de la OMS y, por lo tanto, el diagnóstico es de exclusión. Es el subtipo más frecuente (30%) de los linfomas T periféricos. Frecuentemente presentan compromiso nodal y/o extranodal siendo entre estos últimos la piel y el tracto gastrointestinal los sitios más afectados. Suele ser una enfermedad diseminada al momento del diagnóstico, puede cursar con eosinofilia, prurito y síndrome hemofagocítico.

Se comportan como linfomas agresivos, que, si bien muestran respuesta inicial al tratamiento de primera línea, resulta frecuente la progresión, mostrando sobrevida a 5 años del 32%.

### *Histopatología*

Este linfoma sigue siendo un diagnóstico de exclusión, por lo cual el diagnóstico de los otros linfomas T debe ser ajustado a los parámetros referidos en las publicaciones.

La morfología es variable y el patrón de infiltración difuso es el más frecuente. Las células neoplásicas pueden ser pequeñas, medianas, grandes y ocasionalmente sternbergoides. Frecuentemente con citoplasma claro, núcleos irregulares con nucléolo y en ocasiones atipia sutil. Suele observarse hiperplasia de vénulas post capilares y fondo inflamatorio.

Hay variantes morfológicas como la variante linfoepitelioide (linfoma de Lennert) tiende a permanecer más tiempo localizada en ganglios y a tener mejor pronóstico. La población celular neoplásica es en general CD8+ y con perfil citotóxico, predominantemente de pequeño tamaño y alterna con grupos confluentes de histiocitos epitelioides.

### *Características inmunofenotípicas*

La expresión fenotípica es variable y junto con la expresión de CD3, podemos encontrar CD5-, CD7-, CD4+/y CD8-. Pueden verse formas CD4/CD8 doble positivo o negativo, y ser CD56+, CD30+ y gránulos citotóxicos+. Generalmente expresan la cadena beta del receptor de células T ( $\beta$ F1). Ki67 elevado.

Se han identificado dos subgrupos moleculares, PTCL-TBX21 y PTCL-GATA3, (asociado a peor pronóstico) con posibles determinaciones por inmunomarcación, aunque la determinación de dichos grupos no se

incorpora aún de forma rutinaria en el diagnóstico clínico.

### **B. Linfomas nodales de células T con fenotipo folicular *helper* (FH)**

Dentro de esta categoría existen diferentes entidades clínico-patológicas, como el linfoma T angioinmunoblástico, el linfoma de células T Helper folicular y el linfoma nodal de células T con fenotipo folicular *helper* no específico (NOS). La célula de origen es el LTH CD4+.

Las células neoplásicas expresan marcadores tales como PD1, ICOS, CXCL3, CD10, BCL6, CXCR5, SAP, C-MAF, CD200; siendo los primeros 5 los más disponibles para el diagnóstico.

#### **B.1 Linfoma T angioinmunoblástico (LTAI):**

Segundo en frecuencia de los linfomas T. Predomina en adultos mayores. Presenta gran heterogeneidad histopatológica por lo cual pueden ser frecuentes los errores diagnósticos. Clínicamente se caracteriza por adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y compromiso frecuente de piel y médula ósea. Suele observarse fiebre, pérdida de peso, eritema cutáneo y artralgias.

Puede presentar manifestaciones secundarias a disregulación inmunológica (hipergammaglobulinemia policlonal, vasculitis, poliartritis, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia inmune, enfermedad tiroidea, neuropatía, etc.), motivo por el cual suelen confundirse con enfermedades reumatológicas y retrasar el diagnóstico.

Existe 75% asociación con VEB. La supervivencia libre de eventos y supervivencia global a 5 años es del 29% y 33% respectivamente.

### ***Histopatología***

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

Borramiento parcial o completo de la histoarquitectura por un infiltrado polimorfo con extensión periganglionar frecuente, los senos corticales periféricos se hallan respetados. Se describen tres patrones de crecimiento que pueden ser progresivos y hallarse superpuestos.

El patrón 1, es el más frecuente y se hallan folículos hiperplásicos con centros germinales grandes, reactivos y a menudo, zonas del manto mal definidas. Las células T neoplásicas son discretas. Se requiere IHQ para resaltar la distribución perifolicular de las células T neoplásicas, que permean desde el borde del centro del folículo hacia el área perifolicular. La paracortical muestra proliferación de vénulas de endotelio alto y un infiltrado polimorfo, en gran parte desprovisto de células neoplásicas

Los dos patrones restantes progresan a involución folicular y reemplazo total de la histoarquitectura.

La población celular es de células pequeñas a medianas con citoplasma claro y mínima atipia. El fondo es inflamatorio con eosinófilos, plasmocitos, histiocitos e hiperplasia de células foliculares dendríticas. Hay expansión de inmunoblastos B frecuentemente VEB+, los que pueden aparentar células de Reed Sternberg y simular un linfoma de Hodgkin. La progresión a un linfoma compuesto o recaer como un LDCGB se liga a la presencia de blastos B VEB+.

#### ***Características inmunofenotípicas:***

El fenotipo T *helper* folicular conlleva la expresión de CD4 y CD2+, CD3+, CD5+ y puede haber numerosos linfocitos reactivos TCD8+. Las células tumorales expresan en cantidad e intensidad variables Las células neoplásicas expresan PD1, ICOS, CXCL3, CD10, BCL6. Rodeando las vénulas post-capilares se observa una red de células foliculares dendríticas CD21+, CD23+ y CD35+. En el 75 a 90% de los casos se observa reordenamiento clonal del receptor de células T y en 25 a 30% reordenamiento clonal del gen de inmunoglobulina.

#### **B2. Linfoma de células T folicular (LTH-F)**

#### **B3. Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular, NOS (LTHF-NOS)**

Estos dos grupos de Linfomas presentan características similares al angioinmunoblástico.

Están relacionados con fenómenos autoinmune, hipergammaglobulinemia, compromiso de piel y bazo y su diferenciación es básicamente histopatológica.

### **Histopatología**

Los LTH-F y LTHF-NOS representan linfomas menos estudiados por su baja frecuencia.

Los LTH-F presentan un patrón nodular o llamado folicular, las células T neoplásicas de tamaño mediano y citoplasma claro forman nódulos definidos rodeados por zonas de manto atenuadas. Pueden coexistir ambos patrones, siendo el LTHF-NOS rico en células tumorales de mediano a gran tamaño y ambos sin presencia de vénulas epitelioides, ni proliferación de células foliculares dendríticas.

El inmunofenotipo de ambos incluye al marcador CD4 en primera instancia para definir al que se suman marcadores de LTH como PD1, ICOS, CXCL13, CD10 y BCL6. A su vez muestran mutaciones con perfiles similares a los del angioinmunoblástico.

### **C. Linfoma de células grandes anaplásico (LCGA)**

Representan el 12% de los linfomas T y se clasifican según la expresión de la proteína ALK.

#### **C1. Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo**

Ocurre en jóvenes (mediana de edad 30 años). Más frecuente en varones. El 75% de los pacientes debutan con síntomas B y en estadios avanzados. Presenta compromiso ganglionar y extraganglionar en un 50 a 80% (piel, hueso, partes blandas, pulmón, médula ósea e hígado). Se asocia a mejor pronóstico que los ALK negativos. Los síntomas B, el IPI alto, la variante de células pequeñas, positividad de CD56, el compromiso mediastinal, cutáneo y visceral confiere peor pronóstico, independientemente del ALK.

### **Histopatología**

#### **Características morfológicas**

La variante clásica es la más frecuente y se halla constituida grupos cohesivos de células grandes atípicas, CD30+, con abundante citoplasma y núcleos pleomórficos

El patrón de crecimiento es variable pudiendo presentarse como paracortical, sinusoidal, perifolicular, intravascular y difuso.

Las morfologías celulares características son “células *hallmark*” (células grandes con núcleos excéntricos arriñonados) o “*en donut*”, rodeando un área de Golgi eosinófila

Además de la clásica y dependiendo de la constitución morfológica y la ubicación de las células, se describen variantes de células pequeñas (patrón de crecimiento perivascular); linfocitocítica; tipo linfoma de Hodgkin (variante esclerosis nodular); fondo rico en neutrófilos; con células gigantes; con células “en anillo de sello” y sarcomatoide.

#### **Características inmunofenotípicas**

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

Son por definición ALK+ con patrón citoplasmático, nuclear o mixto, la expresión se debe en su mayoría a la t(2;5) que conduce a la proliferación celular y efecto antiapoptótico. Son EMA+ (antígenos epiteliales de membrana) y la mayoría expresa uno o más antígenos asociados a células T. El CD3 está ausente en el 75% de los casos. Suelen ser CD2+, CD4+ y CD5+. La mayoría son positivos para gránulos citotóxicos (TIA-1, granzima B y perforina). CD43+/-, CD45 y CD45RO variables. Son negativos para VEB.

La expresión de ALK no es exclusiva del LCGA. Otros tumores como un subtipo de linfoma B de células grandes y una variante poco frecuente de histiocitosis infantil autolimitada pueden expresarla.

#### **C2. Linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo**

Existen formas cutáneas, sistémicas y asociadas a prótesis.

##### **C2a. Formas sistémicas**

Tiene un pico de incidencia entre los 40-65 años sin predominancia por sexo. El compromiso extranodal es menos frecuente que en los ALK positivos.

Clásicamente eran considerados de peor pronóstico comparados con ALK positivos. Sin embargo, actualmente la firma molecular define subtipos con diferente pronóstico.

### **Histopatología**

Morfológicamente resulta indistinguible de la patente común descrita en las formas ALK+. La citología es similar a los ALK+, si bien la variante de células pequeñas no ha sido descrita en los ALK-. Expresan de manera intensa y uniforme el CD30 en Golgi, membrana y citoplasma. Es frecuente la pérdida de expresión de antígenos de células T. Son positivos más frecuentemente CD2 y CD3 que CD5; CD43 es en general +, CD4+/- . Pueden o no expresar EMA y gránulos citotóxicos, El diagnóstico diferencial más importante es con el LNHT periférico NOS CD30+ y el linfoma de Hodgkin clásico.

La mayoría de los casos muestra reordenamiento clonal del receptor de células T, expresen o no antígenos de célula T.

Se distinguen dos subtipos citogenéticos con implicancias pronósticas. Un grupo (30%) con reordenamiento DUSP22/IRF4 en 6p25, son más monomorfos, sin gránulos citotóxicos y de mejor pronóstico, mientras que un grupo (10%) con reordenamiento de TP63 se comportan de manera muy agresiva.

**C2b. Formas cutáneas** típicamente son localizadas, afectando más frecuentemente a hombres de edad avanzada, como una localización única y solitaria en piel o tejido celular subcutáneo en forma de nódulo rojizo. Puede afectar a los ganglios locorreionales. El compromiso nodal distal se observa solo en el 10% de los casos. Es de curso indolente y puede tener remisiones espontáneas.

### **C2c. Formas asociadas a implantes:**

#### **Linfoma de células grandes anaplásico asociado a implante mamario (i-LCGA).**

Es una entidad muy poco frecuente que se origina alrededor del implante, generalmente en prótesis texturadas. La edad media del paciente al diagnóstico es de 50 años y el tiempo medio transcurrido entre la colocación y el desarrollo del linfoma es de 10 años aproximadamente.

En el 60-90% de los casos se presenta como una colección líquida periprotésica (seroma) de formación rápida, espontánea y de inicio tardío. Todo seroma tardío (más allá de un año del implante), no explicable por infección o trauma debe ser considerado sospechoso de enfermedad y evaluado mediante PAAF con cultivo. Tanto por citometría de flujo como por estudio histopatológico se realiza la búsqueda de CD30 y por IHQ la expresión de ALK que debe ser negativa. En el 10-35% desarrolla masa tumoral palpable. Otras presentaciones menos frecuentes son agrandamiento mamario, eritema cutáneo, linfadenopatía regional. Se reconocen dos formas de presentación:

**i-LCGA in situ o seroma** (forma más frecuente) es en general una enfermedad localizada e indolente con sobrevida libre de enfermedad a los dos años del 100% y sobrevida global a los 5 años del 98%.

**i-LCGA infiltrante** comportamiento clínico similar al LCGA ALK negativo sistémico. Requiere quimioterapia. Sobrevida a los dos años 52%.

### **Tratamiento:**

\*Resección quirúrgica completa del implante, la cápsula fibrosa que lo rodea, cualquier masa capsular asociada y biopsia escisional en caso de adenomegalia sospechosa.

\*En estadios II-IV además requiere quimioterapia sistémica.

\*Considerar remoción de implante contralateral (4.8% bilateral).

De acuerdo a las recomendaciones de la FDA los casos con confirmación histológica deben ser reportados al registro de la Sociedad Americana de Cirugía Plástica ([www.thepsf.org/profile](http://www.thepsf.org/profile)).

### Estadificación

No difiere de la de otros linfomas.

### Factores pronósticos

| Score IPI                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 60 años</li> <li>• Performance status: ECOG <math>\geq</math> 2</li> <li>• Estadío Ann Arbor <math>\geq</math> 3</li> <li>• Compromiso extranodal &gt; 1 sitio</li> <li>• LDH &gt; x 1 del valor normal</li> </ul> |
| Categorías de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo: 0 o 1 factores de riesgo</li> <li>• Intermedio bajo: 2 factores de riesgo</li> <li>• Intermedio alto: 3 factores de riesgo</li> <li>• Alto: 4 o 5 factores de riesgo</li> </ul>                                      |
| SG y SLP a 5 años: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo: 73% y 70%</li> <li>• Intermedio bajo: 51% y 50%</li> <li>• Intermedio alto: 43% y 49%</li> <li>• Alto: 26% y 40%</li> </ul>                                                                                             |

NEJM, 1993

| Score PIT                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 60 años</li> <li>• Performance status: ECOG <math>\geq</math> 2</li> <li>• LDH &gt; x 1 del valor normal</li> <li>• Infiltración de médula ósea</li> </ul>                |
| Categorías de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo: Sin factores de riesgo</li> <li>• Intermedio bajo: 1 factor de riesgo</li> <li>• Intermedio alto: 2 factores de riesgo</li> <li>• Alto: 3 o 4 factores de riesgo</li> </ul> |
| SG a 5 años: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo: 62.3%</li> <li>• Intermedio bajo: 52.9%</li> <li>• Intermedio alto: 32.9%</li> <li>• Alto: 18.3%</li> </ul>                                                                          |

Gallamini, Blood 2004

| Estratificación de riesgo según grupo internacional de linfoma de células T periférico                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Albúmina sérica &lt; 35 gr/l</li> <li>• Estado funcional: ECOG <math>\geq</math> 2</li> <li>• Estadío Ann Arbor <math>\geq</math> 3</li> <li>• Recuento absoluto de neutrófilos &lt; <math>6.5 \times 10^9/l</math></li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Categorías de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo: sin factores de riesgo</li> <li>• Intermedio: 1 o 2 factores de riesgo</li> <li>• Alto: 3 o 4 factores de riesgo</li> </ul> |
| SG y SLP a 5 años (p< 0,001): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo: 69% y 52%</li> <li>• Intermedio: 31% y 22%</li> <li>• Alto: 8% y 7%</li> </ul>                                      |

(Federico Massimo. Br j Haematol. 2018)

### Tratamiento

- *Linfomas T periféricos no especificados (T-NOS), angioinmunoblásticos y anaplásicos.*

Mostraron respuestas insuficientes y de corta duración con los esquemas quimioterápicos convencionales. Para estos linfomas el tratamiento con CHOP ha sido clásicamente considerado el estándar. Se obtienen remisiones completas en el 50% de los casos, con tasas de supervivencia a 5 años de 25 al 45%, existiendo diferencias entre pacientes con IPI de bajo y alto riesgo (64% vs 22%).

### Alternativas al esquema CHOP:

- CHOEP: el beneficio fue más evidente en los linfomas a células grandes anaplásico ALK+ y en pacientes jóvenes. Este régimen mostró una tendencia a mejorar la SLE y SG a 3 años, 76% y 90% respectivamente).
- BV-CHP: el estudio randomizado fase 3 ECHELON 2, comparó CHOP vs brentuximab vedotin + CHP (ciclofosfamida, doxorubicina y corticoides en las mismas dosis del CHOP), en la primera línea de tratamiento de linfomas T periféricos CD30+. En la actualización del año 2022, este estudio presenta una mediana de seguimiento de 47.6 meses. La SLP a 5 años fue de 51.4% (BV-CHP) vs 43.0% (CHOP) (hr= 0.70; 95%CI: 0.53-0.91) y la SG a 5 años fue de 70.1% (BV-CHP) vs versus 61.0% (CHOP) (hr = 0.72; 95% CI: 0.53-0.99). Ambos SLP y SG fueron consistentes en el análisis de subgrupos. El perfil de seguridad fue similar al CHOP, tanto en término de neuropatía periférica como toxicidad hematológica. No obstante, se recomienda profilaxis con factores estimulantes de colonias granulocíticas.
- Otros esquemas: CHOP14, ACVBP, CHOP seguido de ICE o IVE, HyperCVAD, EPOC y DA-EPOCH.

- *Linfomas extranodales NK/T de tipo nasal.*

Se tratan según el estadio y riesgo. Presentan altos niveles de glicoproteína p, lo que les confiere resistencia a los esquemas basados en antraciclina, por lo que deberían no usarse.

Pacientes en estadios tempranos y de bajo riesgo (EI-II) tendrían indicación de RDT local (54Gy). Aquellos con estadios más avanzados o de alto riesgo se benefician de quimio radioterapia. RDT+DeVIC x 3 ciclos mostró tasas de respuesta globales del 81% y SG a 2 años de 78%.

Los esquemas basados en L-asparaginasa demuestran los mejores resultados en tasas de respuesta global y SG, pero con altas tasas de toxicidad a predominio de neutropenia. Un estudio demostró que los pacientes que realizan esquema SMILE, como primera línea + TACPH, obtienen tasas de respuestas globales de 86% y SG a un año de 55%.

- *Linfomas de células T asociado a enteropatía.*

Por lo general se presentan con estado funcional regular, debido problemas de malabsorción o postoperatorios complejos, con re intervenciones por perforaciones intestinales. Los pacientes que logran tolerar poli quimioterapia intensiva logran buenos resultados con el protocolo Newcastle, IVE-MTX +TACPH, con tasas de respuesta globales de 69% y SG a 5 años de 60%.

### Rol del TACPH

Dado el mal pronóstico global de los linfomas T periféricos con la quimioterapia convencional, algunos autores proponen la consolidación con altas dosis de quimioterapia (TACPH) una vez alcanzada la remisión completa con el tratamiento de primera línea. En un trabajo del 2020 que analiza 62 publicaciones, centrado en seis estudios prospectivos fase 2 y el registro COMPLETE, recomiendan considerar TACHP en RC1 en AITL y PTCL-NOS, así como se considera “razonable” en ALCL ALK- con rearreglo DUSP22 negativo y

ALK positivo de alto riesgo (recomendación nivel II grado C).

Respecto de los pacientes tratados en primera línea con Bv-CHP, un análisis exploratorio del ECHELON 2 no programado, presentado por Savage et al en ASH 2019, que excluyó los pacientes ALK+, demostró beneficio en la SLP en el grupo consolidado con TACPH (HR 0.38 0.18-0.82 a).

### **Rol del TALO**

El trasplante alogénico podría ser una opción como consolidación en primera línea en LT hepatoesplénico. En los restantes escenarios, el TALO se reserva para pacientes jóvenes recaídos post TACPH que alcanzan una nueva RC y cuenten con donante histoiéntico (recomendación nivel II grado C).

### **Profilaxis del SNC**

Se recomienda utilizar los mismos parámetros descritos para la valoración de riesgo de pacientes con diagnóstico de LDCGB.

Linfoma T recaídos y refractarios

Los regímenes que incluyen platino o etopósido han sido sugeridos en primera recaída con tasas de respuesta entre 50% y 70%. Se puede considerar el uso de esquemas que incluyan gemcitabine o bendamustina.

### **Linfoma T recaídos y refractarios**

Los regímenes que incluyen platino o etopósido han sido sugeridos en primera recaída con tasas de respuesta entre 50% y 70%. Se puede considerar el uso de esquemas que incluyan gemcitabine o bendamustina.

**RC y RP con esquemas de rescate en LNH-T**

|           | <b>ICE</b><br>Zelenetz et al | <b>DHAP</b><br>Velázquez et al | <b>ESHAP</b><br>Velázquez et al | <b>GEM</b><br>Zinzani et al |
|-----------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| <b>RC</b> | 28.4%                        | 37%                            | 37%                             | 30%                         |
| <b>RP</b> | 43.2%                        | 50%                            | 27%                             | 25%                         |

### **Brentuximab vedotin**

Aprobado para linfomas a grandes células anaplásicos CD30+ en recaída. En el trabajo pivotal se obtuvieron tasas de RC del 59% (52% para ALK neg y 69% para ALK+) con respuestas globales del 86% (81% para ALK+ y 88% para ALK neg); duración media de respuesta de 13.2 meses y supervivencia libre de progresión media de 14.6 meses, independiente del status ALK.

### **Inhibidores de histona deacetilasa**

Por su efecto inhibitorio inducen la acetilación de histonas lo cual aumenta la expresión de genes supresores de tumor y la acumulación de proteínas acetiladas, impidiendo la progresión del ciclo celular, la angiogénesis y llevando a las células a la apoptosis. El estudio BELIEF que evaluó el belinostat reporta los resultados de 120 pacientes en progresión luego de 1 o más líneas de terapia. La dosis es de 1000 mg/m<sup>2</sup> los días 1 al 5 de cada 21 días. La tasa de respuestas globales fue de 25.8%, incluyendo 10.8% de remisiones completas (en el análisis de subtipos se observó una TRG de 45,5% en angioinmunoblástico). Son promisorios los resultados de asociación a CHOP en primera línea con respuestas de 89%, aunque se basan en un escaso número de pacientes (combinación no aprobada en nuestro país).

### **Pralatrexate (agente no disponible en nuestro país)**

Antifolato inhibitorio competitivo de la DHFR (dihidrofolato reductasa) con mayor potencia citotóxica que el metotrexate.

Aprobado por la FDA siendo utilizado en linfomas T periféricos en el estudio PROPEL (pacientes refractarios a varias líneas e incluso recaídos post trasplante); en dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>/semanal x 6 dosis mostró 29% de respuestas globales luego del primer ciclo, permitiendo en varios casos que los pacientes pudieran ser llevados a trasplante.

### **Lenalidomida (Indicación no aprobada en nuestro país)**

Utilizada en casos aislados de linfomas angioinmunoblásticos.

### **Ciclosporina**

Existen publicaciones de su uso en linfoma angioinmunoblástico fundamentado por la disregulación inmune asociada. Dosis de 3 a 5 mg/kg vía oral por 6 a 8 semanas, luego 50 mg cada 1 a 3 semanas, seguido por una dosis de mantenimiento.

### **Crizotinib (Indicación no aprobada en nuestro país)**

Inhibidor de ALK. Se han obtenido respuestas prolongadas en pacientes niños y jóvenes con LNT-ALK+ recaídos a más de 2 líneas, con una dosis de 250 mg dos veces al día, se obtuvieron TRG de 83% y 58% de RC.

Los agentes mencionados anteriormente han sido utilizados en combinación con esquema de quimioterapia en primera línea o ulterior, en estudios de fase II. También fueron descriptos dobletes y tripletes de nuevos agentes en pacientes recaídos. (combinaciones no aprobadas).

**Tabla 3.** Consideraciones para el tratamiento inicial según los subtipos de linfoma T periférico

| Subtipo                                                                                         | Tratamiento sugerido                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Linfoma T periférico, NOS                                                                       | CHOEP, CHOP, Bv-CHP para histologías CD30+, DA-EPOCH                                   |
| Linfomas nodales T <i>helper</i> foliculares (incluyendo Angioinmunoblástico)                   | CHOEP, CHOP, Bv-CHP para histologías CD30+, DA-EPOCH                                   |
| Linfoma T anaplásico (ALK+ y ALK-)                                                              | CHOEP, CHOP, Bv-CHP para histologías CD30+, DA-EPOCH                                   |
| Leucemia/linfoma T del adulto                                                                   | DA-EPOCH, Bv-CHP para casos CD30+                                                      |
| Linfoma extranodal NK/T tipo nasal                                                              | Compromiso Nasal EI y II: Podrían solo recibir RDT. Compromiso extranasal E IV: SMILE. |
| Linfoma T intestinal, asociado a enteropatía y epiteliotropo monomorfo                          | Protocolo Newcastle                                                                    |
| Linfoma T hepatoesplénico                                                                       | ICE, hyperCVAD, CHOP+ TACPH/TALO                                                       |
| Linfoma cutáneo agresivo CD8+ epidermotropo                                                     | Poliquimioterapia                                                                      |
| Linfoma T anaplásico asociado a implante mamario: enfermedad diseminada por fuera de la cápsula | Bv- CHP, CHOEP, CHOP, DA-EPOCH                                                         |

### **Bibliografía**

- 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;36: 1720–1748.
- Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Brammer J, et al. T-Cell Lymphomas, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20: 285–308.
- Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2014;123: 2636–2644.
- Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*. 2016;27: 306–314.
- Federico M, Rudiger T, Bellei M, Nathwani BN, Luminari S, Coiffier B, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol*. 2013;31: 240–246.
- 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. *Lancet*. 2019;393: 229–240.
- Ma H, Davarifar A, Amengual JE. The Future of Combination Therapies for Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL). *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13: 13–24.
  - Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988;71: 117–122.
  - 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 Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J Clin Oncol*. 2015;33: 2492–2499.
  - Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Schwartz M, Manni M, Tarantino V, et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network. *Br J Haematol*. 2018;181: 760–769.
  - Abeyakoon C, van der Weyden C, Harrop S, Khot A, Dickinson M, Yannakou CK, et al. Role of Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma. *Cancers* . 2020;12. doi:10.3390/cancers12113125
  - Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010;115: 3664–3670.
  - Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J*. 2017;37: 285–289.
  - Moroch J, Copie-Bergman C, de Leval L, Plonquet A, Martin-Garcia N, Delfau-Larue M-H, et al. Follicular peripheral T-cell lymphoma expands the spectrum of classical Hodgkin lymphoma mimics. *Am J Surg Pathol*. 2012;36: 1636–1646.
  - Shustov A, Cabrera ME, Civallero M, Bellei M, Ko YH, Manni M, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: features and outcomes of 235 patients from the International T-Cell Project. *Blood Adv*. 2021;5: 640–648.
  -

# Síndromes linfoproliferativos asociados a deficiencia/disregulación inmune



**Abreviaturas**

|               |                                                                          |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>LDCGB:</b> | linfoma difuso de células B grandes                                      |
| <b>CPH:</b>   | células progenitoras hematopoyéticas                                     |
| <b>LB:</b>    | linfoma de Burkitt                                                       |
| <b>LPSNC:</b> | linfoma primario del SNC                                                 |
| <b>LNH:</b>   | linfoma no Hodgkin                                                       |
| <b>LH:</b>    | linfoma de Hodgkin                                                       |
| <b>LPB:</b>   | linfoma plasmablastico                                                   |
| <b>LPE:</b>   | linfoma primario de las efusiones                                        |
| <b>TARV:</b>  | terapia antirretroviral                                                  |
| <b>KSHV:</b>  | herpes virus del sarcoma de Kaposi                                       |
| <b>ECM:</b>   | enfermedad de Castleman multicéntrica                                    |
| <b>TAMO:</b>  | trasplante autólogo de médula ósea                                       |
| <b>DLPT:</b>  | desórdenes linfoproliferativos post trasplante                           |
| <b>TALO:</b>  | trasplante alogénico de médula ósea                                      |
| <b>TOS:</b>   | trasplante de órgano sólido                                              |
| <b>IDP:</b>   | síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias primarias   |
| <b>IDS:</b>   | síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias secundarias |
| <b>MTX:</b>   | metotrexate                                                              |
| <b>ALPS:</b>  | síndromes linfoproliferativos autoinmunes                                |

**Introducción e histopatología**

El estado inmunitario es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de síndromes linfoproliferativos predominantemente B, con frecuente compromiso extraganglionar. El espectro de situaciones de deficiencia o disregulación inmunes es cada vez más amplio, incluyendo la utilización de fármacos, dentro de los que se encuentran no sólo inmunosupresores, sino también drogas blanco-terapéutico.

Los síndromes linfoproliferativos vinculados a trastornos de la inmunidad/inmunoregulación han sido clasificados históricamente según la patología de base (asociados a trasplante, VIH). En la actualidad la WHO propone una nueva clasificación, que unifica los linfomas asociados a inmunosupresión, teniendo en cuenta que la histología, los mecanismos patogénicos y oncovirus presentes son comunes a estas entidades. La 5ta edición de la WHO (2022) establece una nomenclatura donde el diagnóstico tiene 3 partes: (1) las características histológicas, (2) la presencia/ausencia de virus oncogénicos y (3) la condición inmunológica de base.

**Tabla 1. Diagnóstico integral de los desórdenes linfoproliferativos asociados a deficiencias/disregulación inmunes.** *VEB* virus Epstein-Barr, *KSHV/HHV8* Kaposi sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8, *VIH* virus de la inmunodeficiencia humana, *CPH* células progenitoras hematopoyéticas.

| Diagnóstico histológico                                                                                                                                                        | Asociación viral                                                                     | Deficiencia/disregulación inmune                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia (especificar tipo)</li> <li>• Desorden polimórfico</li> <li>• Úlcera mucocutánea</li> <li>• Subtipo de linfoma</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EBV +/-</li> <li>• KSHV/HHV8 +/-</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV</li> <li>• Postrasplante (órgano sólido o CPH)</li> <li>• Inmunodeficiencia primaria</li> <li>• Iatrogénica/relacionada a tratamiento (especificar)</li> <li>• Senescencia inmune</li> <li>• Enfermedad autoinmune</li> </ul> |

De este modo, y como ejemplo, lo que se llamaba úlcera mucocutánea EBV+, ahora se llama úlcera mucocutánea EBV+ asociada a inmunosupresión iatrogénica.

**Tabla 2. Ejemplos nomenclatura WHO 5ta edición.** DLPT Desorden linfoproliferativo post trasplante, EBER Epstein-Barr virus-encoded RNA, HHV-8 human herpes-virus 8.

| WHO 4ta edición (2017)  | WHO 5ta edición (2022)                                          |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| DLPT monomórfico        | DLBCL, EBV/HHV8 +/-, asociado a trasplante                      |
| Úlcera mucocutánea EBV+ | Úlcera mucocutánea EBV+, asociada a inmunosupresión iatrogénica |
| DLPT polimórfico        | Desorden polimórfico, EBV-, asociado a trasplante               |

Por su parte, el Consenso Internacional 2022 mantiene el formato original para estas entidades, asimilandose a la clasificación WHO 2017. *Para la organización de este capítulo se utilizará esta clasificación.*

### Linfomas asociados a HIV

El linfoma difuso a células grandes B (LDCGB), linfoma de Burkitt (LB) y el linfoma primario del SNC (LPSNC) son los subtipos de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuentes en esta población. La incidencia de linfoma de Hodgkin (LH) y linfomas indolentes es menor. Si bien el linfoma plasmablastico (LPB) y primario de efusiones (LPE) son los menos frecuentes (incidencia <5%), suelen desarrollarse en pacientes con HIV (Tabla 3).

El riesgo de desarrollo está directamente relacionado al estatus inmunológico del paciente siendo más frecuente el linfoma de Burkitt con recuentos de CD4 inferiores a 200/uL

El riesgo de LH es menor en aquellos pacientes con inmunosupresión severa, con un aumento relativo de su incidencia ante la mejoría de los CD4 (reconstitución inmune). Generalmente se presentan en estadios avanzados, con compromiso extraganglionar, masas voluminosas y LDH elevada.

La evaluación inicial de estos linfomas no difiere a aquélla realizada en pacientes inmunocompetentes (remitirse a los capítulos correspondientes). Todos los pacientes deben ser testeados para hepatitis B (antígeno S, anticuerpos anti-S y anti-core) a fin de evaluar en conjunto con infectología: vacunación, profilaxis o tratamiento. En ocasiones se indica seguimiento de ADN viral. Se debe consensuar el tipo de tratamiento antirretroviral (interacciones con inmunoterapia). Todos los pacientes deben ser testeados para hepatitis C: en casos de infección crónica deben recibir terapia libre de interferón (antivirales de acción directa). Evaluar en conjunto con infectología otras profilaxis antifúngicas, antivirales, antibacterianas o anti micobacterianas, que podrían ser recomendadas en relación al recuento de CD4, duración de la neutropenia, uso prolongado de corticoides y esquema quimioterápico. Se recomienda realizar profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* y toxoplasmosis, independientemente del recuento de CD4.

El herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi o herpesvirus humano 8 (KSHV/HHV-8) es un herpesvirus gamma linfotrópico presente en proliferaciones linfoides anormales en pacientes inmunocomprometidos; junto al VEB pueden co-infectar y conducir a la transformación clonal de un mismo linfocitos B (ver apartado linfoproliferaciones asociadas a KSHV/HHV-8).

El tratamiento antirretroviral (TARV) debe iniciarse lo más tempranamente posible, o mantenerse, ya que favorece la respuesta al tratamiento oncológico, mejorando la tolerancia a la quimioterapia, las tasas de respuesta a ésta y de supervivencia global; también se asocia a una reconstitución inmune post-quimioterapia más rápida.

Tener siempre en cuenta las interacciones entre el TARV y la quimioterapia, ya que ciertos antivirales pueden interferir con el metabolismo de la quimioterapia. Se deben evitar inhibidores de CYP3A4 como los inhibidores de proteasa (ritonavir) e inductores de CYP3A4 como los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa. También debe evitarse la zidovudina por mayor riesgo de mielotoxicidad.

Se sugiere consultar el siguiente link para profundizar en las interacciones:

<https://interaccioneshiv.huesped.org.ar>

La adición de rituximab a la quimioterapia es beneficiosa y no aumentaría las muertes por complicaciones infecciosas, incluso en pacientes con inmunosupresión severa. Si bien su uso es discutido en casos de CD4 menores a 50/uL y no está contraindicado, esta guía sugiere individualizar la indicación de rituximab de acuerdo al estado funcional del paciente, sus comorbilidades y la enfermedad oncohematológica a tratar, y en caso de utilizarlo, realizar una apropiada profilaxis antimicrobiana, optimizar el soporte con factores estimulantes de colonias granulocíticas y ofrecer un tratamiento rápido ante la mínima sospecha de

infecciones oportunistas (nivel de evidencia 2B).

### ***Linfoma de Burkitt***

- El LB asociado a inmunodeficiencia ocurre principalmente en esta población, pero también puede presentarse en casos de inmunodeficiencias congénitas y en contexto del post-trasplante de CPH.
  - Enfermedad definitoria de SIDA.
  - El R-CHOP no es el tratamiento adecuado, por lo tanto, para pacientes que pueden tolerar tratamientos intensivos (R-CODOX-M/IVAC/R-DA-EPOCH), éstos ofrecen un mejor control de la enfermedad. El esquema R-DA-EPOCH sólo debe ser usado en pacientes sin compromiso del SNC, en quienes tendría resultados favorables con menor toxicidad.
  - La profilaxis en SNC y del síndrome de lisis tumoral es imperiosa.
- Para mayor información remitirse al capítulo correspondiente.

### ***Linfoma primario de sistema nervioso central***

- Subtipo de LDCGB infrecuente; en esta población representa el 15% de los LNH.
- Frecuentemente lesiones supratentoriales múltiples ( $\frac{1}{3}$  de los casos lesión única con síntomas neurológicos inespecíficos; diagnóstico diferencial con toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, tuberculoma, chagoma, neoplasias sólidas primarias o metastásicas, abscesos por nocardia/cándida, etc.)
- Enfermedad definitoria de SIDA.
- En pacientes inmunocomprometidos suele asociarse a infección por VEB (pudiéndose detectar en células linfomatosas y/o LCR)
- Diagnóstico por anatomía patológica de la lesión; la combinación de hallazgos sugestivos por imágenes sumado a la presencia de ADN de VEB en LCR en un paciente inmunocomprometido podría ser suficiente en casos que la biopsia no sea posible. Una PCR negativa para VEB en LCR NO descarta el diagnóstico.
- Tratamiento: TARV + quimioterapia. Ésta dependerá del estado funcional y otras comorbilidades del paciente (ver capítulo correspondiente a LPSNC para profundizar en el mismo).

### ***Linfoma difuso de células B grandes***

- Enfermedad definitoria de SIDA.
- A la fecha no hay evidencia que esquemas de quimioterapia más intensivos (R-DA-EPOCH) resulten en beneficio en cuanto a SLP y SG en comparación con el R-CHOP.
- Los datos sobre la profilaxis en SNC son inconclusos y las recomendaciones son las mismas que en pacientes inmunocompetentes.

Para más información remitirse al capítulo de LDCGB.

### ***Linfoma plasmablastico***

- Linfoma de célula grande B CD20 negativo, MUM1 positivo, de curso clínico agresivo.
- Se describe típicamente el compromiso de la mandíbula y cavidad oral en esta población, sin embargo, puede comprometer cualquier órgano.
- Neoplasia con diferenciación plasmoblástica: expresión de CD38, CD138 y MUM1/IRF4. Se asocia con frecuencia a VEB, rearrreglos de MYC y niveles de Ki67 >80%. (Figura 1). No se asocia a HHV8
- Los esquemas CHOP o símil-CHOP infrecuentemente ofrecen sobrevividas prolongadas, por lo que no se recomienda su uso. Las estrategias terapéuticas sugeridas son: DA-EPOCH, CODOX-M/IVAC. Considerar altas dosis de quimioterapia y autotrasplante en IRC en pacientes de alto riesgo (IPI alto, rearrreglos del MYC, TP53 mutado). Se sugiere evaluar la necesidad de profilaxis en SNC como en el LDCGB (ver capítulo correspondiente).

### ***Linfoproliferativos asociados a KSHV/HHV-8***

- Linfoma primario de efusiones
- LPE extracavitario (LPE EC)
- Enfermedad de Castleman multicéntrica KSHV/HHV8+
- Desorden linfoproliferativo germinotrópico

- LDCGB NOS KSHV/HHV8 +

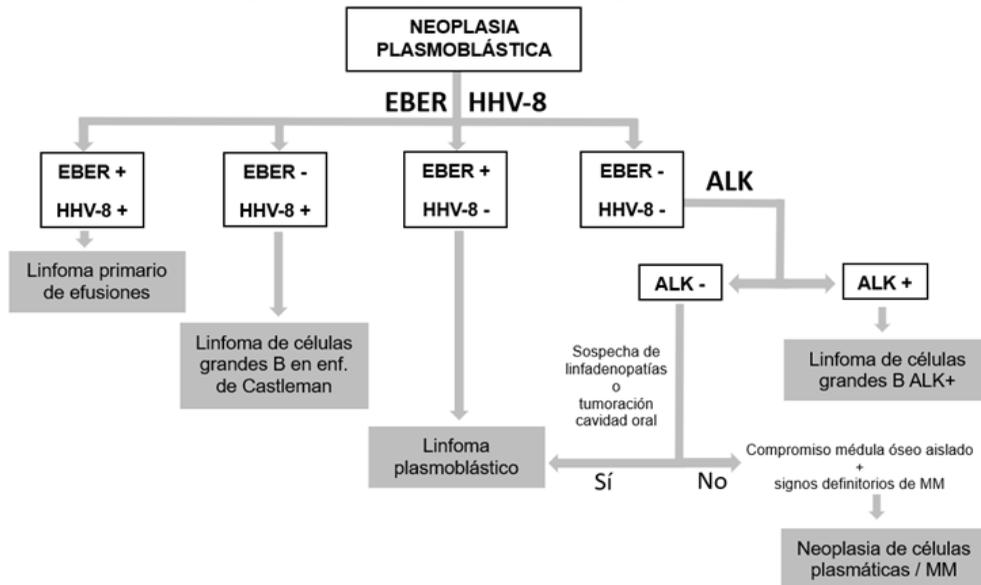
Estas entidades tienen características morfológicas que se superponen y pueden coexistir; los pacientes con VIH y LPE/LPE EC suelen ser KSHV/HHV-8 y VEB positivos, sin embargo, en pacientes ancianos sin VIH, el VEB suele ser negativo. Los pacientes con LDCGB NOS KSHV/HHV8+ tienen más frecuentemente presentación extracavitaria, IgM lambda intracitoplasmática y/o asociación con enfermedad de Castleman. Las células infectadas con KSHV/HHV-8 pueden verse en ganglios linfáticos reactivos sin características morfológicas clásicas de ECM o en ganglios linfáticos de pacientes con VIH o inmunocompetentes asintomáticos.

Se sugiere ante una histología positiva para KSHV/HHV-8 y crecimiento ganglionar rápido, efusión y/o deterioro clínico, evaluación exhaustiva (PET/TC o TAC, citometría de flujo de efusiones o tejido) y multidisciplinaria, en búsqueda de infecciones oportunistas y/u otros linfomas asociados a SIDA.

### ***Linfoma primario de efusiones***

- Linfoma de efusiones neoplásicas sin masa tumoral, asociado al herpesvirus del sarcoma de Kaposi (KSHV), también conocido como herpesvirus humano 8 (HHV8). Coinfección frecuente con VEB (80% de los casos). (Ver “proliferaciones linfoides asociadas a KSHV/HHV-8”, Figura 1)
- Compromiso pleural, pericárdico y/o peritoneal como efusiones neoplásicas sin masas tumorales, en pacientes masculinos con edad media de 55 años
- Corresponde frecuentemente a una neoplasia de morfología plasmablástica (Figura 2) cuyo inmunofenotipo característico es: CD20-, CD79a+, IRF4/MUM1+, CD30+, CD138+/-, VEB+/- y HHV8+.
- El tratamiento de elección es el EPOCH o CHOP +/-R (expresión de CD20 infrecuente) asociados al TARV, sin embargo, el pronóstico es desfavorable con una supervivencia media de 6 a 10 meses.
- Otros desórdenes linfoproliferativos (DLP) asociados al HHV8 reconocidos por la última clasificación de la OMS son: enfermedad de Castleman multicéntrica (ver luego), DLP germinotrópico HHV8+, LDCGB NOS HHV8+ y el LPE extracavitario.
- *Se reconoce provisionalmente una entidad de presentación clínica similar en pacientes adultos mayores HIV negativo sin asociación al HHV-8 ni VEB: LPE HHV8 y VEB negativos (ICC 2022) o linfoma de célula grande B asociado a sobrecarga de fluidos (OMS 2022 5ta edición). La célula neoplásica exhibe un patrón maduro más que un inmunofenotipo plasmablástico (CD20+, CD138). Estos casos suelen asociarse a condiciones clínicas predisponentes a retención de líquido tales como la insuficiencia cardíaca o renal, enteropatías perdedoras de proteínas o cirrosis. Su pronóstico sería favorable con la resolución de la causa subyacente a diferencia del LPE.*

**Figura 2. Algoritmo propuesto para el diagnóstico diferencial de las neoplasias con diferenciación plasmoblástica.** EBER Epstein-Barr virus-encoded RNA; HHV-8 human herpes-virus 8, ALK anaplastic lymphoma kinase por inmunohistoquímica o FISH.



La indicación de profilaxis sobre SNC no difiere a la de pacientes inmunocompetentes (ver capítulo de linfoma difuso células grandes B).

### **Enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM)**

- Desorden linfoproliferativo asociado a KSHV/HHV-8 o idiopático. Es altamente prevalente en pacientes con VIH y no presenta correlación con el recuento de CD4 ni con el TARV.
- Presentación habitual con poliadenopatías, fiebre, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia. Su curso clínico es variable. La cuantificación de los niveles plasmáticos de DNA de HHV-8 se correlaciona con enfermedad sintomática.
- Coexiste con SK al momento del diagnóstico en el 70% de los casos, pudiendo asociarse también a discrasia de células plasmáticas, linfomas B (incluyendo LPE), LH y al POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel).
- No existe un estándar terapéutico. El rituximab como monoterapia fue altamente efectivo en series prospectivas (375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas) con tasas de respuesta del 67-71% y una SG 92-95% a los 2 años. En caso de ECM + SK se recomienda vigilancia estrecha por la potencial reactivación del SK durante el tratamiento con R.

### **Linfoma de Hodgkin**

- Usualmente en pacientes con estado inmunológico moderadamente deteriorado y no asociado a inmunodeficiencia severa. No es una enfermedad marcadora de SIDA
- Período de riesgo de desarrollar LH durante los meses iniciales del TARV (reconstitución inmune).
- Presentación clínica frecuente es con síntomas B, estadios avanzados, compromiso de médula ósea, hígado y bazo.
- El abordaje terapéutico actual, no difiere de pacientes inmunocompetentes (remitirse a capítulo correspondiente)
- El brentuximab vedotin es efectivo en pacientes recaídos con LH y HIV. Respecto de los inhibidores de puntos de chequeo, hay escasos reportes de casos en pacientes con LH + HIV. Sólo fue reportado un caso en un paciente con LHc y HIV tratado con nivolumab. Se aguardan los resultados del estudio prospectivo multicéntrico fase II del grupo alemán en curso que evalúa la combinación de inhibidor de PD-1 + AVD en LH en paciente HIV+ en estadio avanzado.

- **Tratamiento de la recaída:** No difiere de pacientes inmunocompetentes. Respecto del tratamiento con altas dosis y trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) en pacientes con intención curativa, varios estudios documentan resultados exitosos en el tratamiento de linfomas asociados a HIV R/R con segunda línea de rescate y consolidación con TAMO. En la actualidad, frente a pacientes aptos para trasplante con enfermedad quimiosensible, el TAMO respeta la misma indicación que para pacientes inmunocompetentes.

### **Desórdenes linfoproliferativos post-trasplante (DLPT)**

#### **Introducción y anatomía patológica**

- Grupo de enfermedades con fuerte asociación a la infección de los linfocitos B por VEB (reactivación o primoinfección) desarrolladas en el contexto de inmunosupresión post trasplante y una respuesta celular T inadecuada.
- El DLPT post-trasplante alogénico de médula ósea (TALO) tiene una incidencia del 1% a 10 años, pero la mayoría ocurre en linfocitos del donante durante los primeros 2 a 6 meses post trasplante. Curso clínico agresivo con respuestas pobres al tratamiento (supervivencia a 3 años del 20%).
- El DLPT post trasplante de órgano sólido (TOS) es más frecuente, pero su incidencia varía en función del tipo de injerto, afectando a 1-3% de los adultos receptores de riñón o hígado, y hasta 20% de los trasplantes de intestino delgado. El pronóstico es bueno, sobre todo en el primer año post trasplante.
- Un tercio de los casos de DLPT no tiene asociación a VEB y se caracteriza por un inicio más tardío y en pacientes de mayor edad; se asemeja al linfoma de pacientes inmunocompetentes.
- El principal factor de riesgo para es el grado de inmunosupresión, especialmente sobre la respuesta inmune mediada por linfocitos T (uso de globulina antitimocito durante el régimen acondicionante/ inmunosupresor, uso prolongado de tacrolimus), y en segundo lugar la discordancia serológica para VEB entre receptor y donante. Otros: donante no relacionado, discordancia HLA, trasplante de cordón y la EICH crónica.
- Presentación clínica variable. Más del 50% compromiso extranodal. Alto compromiso del órgano trasplantado (20%/30%)
- Diagnóstico y estadificación como en cualquier proceso linfoproliferativo.

#### **Subtipos histológicos**

**Tabla 8. Características de los desórdenes linfoproliferativos post trasplante.** *RIS* reducción de la inmunosupresión, *LDCBG* linfoma difuso de células B grandes, *TALO* trasplante alogénico de médula ósea, *TOS* trasplante órgano sólido

| <b>DLPT</b>                                                                                     | <b>Características clínicas, de anatomía patológica y genéticas</b>                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>No destructivos</b>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hiperplasia plasmocítica<br>DLPT tipo mononucleosis infecciosa<br>Hiperplasia folicular florida | Arquitectura ganglionar conservada<br>Células B policlonales<br>Inicio temprano luego del trasplante<br>Retrograda espontáneamente o con RIS                                                                                                          |
| <b>Destructivos</b>                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Polimórficos                                                                                    | Arquitectura ganglionar alterada, infiltrado linfocitario polimorfo<br>Clonalidad B variable<br>Más frecuente en niños<br>Inicio temprano o tardío luego del trasplante<br>Tratamiento ajustado al riesgo. Un tercio de los cuadros revierten con RIS |

|                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monomórficos<br>(LDCBG, Burkitt, neoplasia de células plasmáticas, linfomas células T/NK, MALT EBV+)                                                                                       | Arquitectura ganglionar alterada<br>Clonalidad B siempre monoclonal<br>Inicio temprano (más prevalente en TALO) o tardío (más prevalente en TOS)<br>Más común LDCBG (70%), seguido de Burkitt y neoplasias de células plasmáticas<br>Tratamiento secuencial adaptado al riesgo. Poca evidencia fuera de LDCBG pero se intenta usar protocolos similares a pacientes no trasplantados. |
| Tipo linfoma de Hodgkin                                                                                                                                                                    | Arquitectura ganglionar alterada<br>Clonalidad B monoclonal<br>Más común en trasplantados renales<br>Mismo tratamiento que en inmunocompetentes con el agregado de la RIS, peor pronóstico                                                                                                                                                                                            |
| Arquitectura ganglionar alterada<br>Clonalidad B monoclonal<br>Más común en trasplantados renales<br>Mismo tratamiento que en inmunocompetentes con el agregado de la RIS, peor pronóstico | Arquitectura ganglionar alterada<br>Clonalidad B monoclonal<br>Más común en trasplantados renales<br>Mismo tratamiento que en inmunocompetentes con el agregado de la RIS, peor pronóstico                                                                                                                                                                                            |

### **Tratamiento preventivo**

En la mayoría de los pacientes el desarrollo de DLPT es precedido por una marcada elevación en la carga viral de VEB. La profilaxis primaria consiste en prevenir este aumento de la carga viral en pacientes con serología positiva. El tratamiento preventivo con antivirales (aciclovir, ganciclovir, foscarnet) y los tratamientos con inmunoglobulinas, prometedores en estudios retrospectivos, no mostraron beneficios cuando fueron analizados prospectivamente. La depleción celular B con rituximab ha demostrado evitar el incremento en la carga viral, es una estrategia que ha sido incorporada a guías de manejo en pacientes post TALO, dado que este grupo de pacientes tienen peor pronóstico y menos estrategias terapéuticas una vez desarrollado el DLPT. El uso de rituximab preventivo en paciente con TOS por el momento no es recomendado, su uso se desaconseja fuera de estudios de investigación.

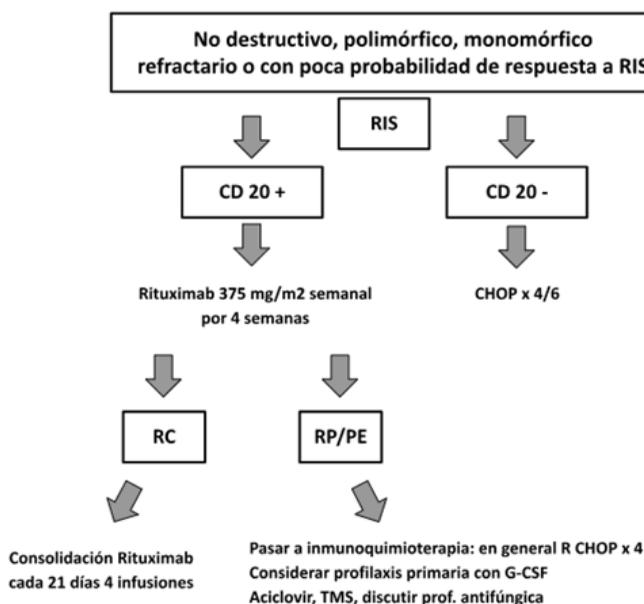
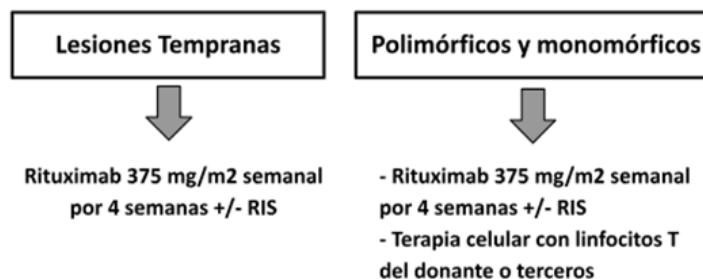
En pacientes post TALO con factores de riesgo para DLPT se recomienda realizar dosaje de carga viral comenzando antes del día 30, al menos en forma semanal durante los primeros 3-4 meses, hasta la reconstitución de la inmunidad celular (+/día 100) y luego mensualmente durante al menos un año.

Esquema de tratamiento:

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/semana (1-4 dosis) hasta negativización de la carga viral. Evaluar RIS.

### **Tratamiento**

Las recomendaciones surgen en su mayoría de opinión de expertos, análisis retrospectivos o ensayos prospectivos no randomizados. El estudio prospectivo con mayor número de pacientes de Ralf Trappe y col. mostró en 152 pacientes con DLPT CD 20+ la efectividad de la terapia secuencial entre RIS, rituximab e inmuoquimioterapia. Dicho estudio ha sido adoptado por distintas guías internacionales como el nuevo estándar de tratamiento.

**Figura 2.** Tratamiento DLPT post trasplante de órgano sólido**Figura 3.** Tratamiento DLPT post TALO**Síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias primarias (IDP)**

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de desórdenes heterogéneos provocados por alteraciones genéticas múltiples de las cuales pueden surgir diversos síndromes linfoproliferativos. Las IDP comparten algunos aspectos clínicos. Se presentan más comúnmente en la infancia y en el sexo masculino.

Las patologías inmunes más comúnmente asociadas son:

- Ataxia telangiectasia
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Inmunodeficiencia común variable
- Inmunodeficiencia severa combinada
- Síndrome hiper IgM

Los síndromes linfoproliferativos asociados tienen predilección por sitios extraganglionares (SNC, gastrointestinal, pulmón, etc) y progresan rápidamente si no se tratan. Usualmente son de origen B y están asociados a VEB. El linfoma más frecuente es el LDCBG. Se sugiere la elección terapéutica según el subtipo histológico. Se debe considerar reposición de gammaglobulina en casos de hipogammaglobulinemia como así también una adecuada profilaxis antibiótica (especialmente para *Pneumocystis Jirovecii*).

**Síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias secundarias (IDS)****Síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias iatrogénicas**

- *Síndromes linfoproliferativos asociados a metotrexate (MTX)*. Las dosis bajas de MTX utilizadas para el tratamiento de la AR, psoriasis, dermatomiositis y miastenia, han sido implicadas en el

proceso de linfomagénesis. La histología es variable e incluye LDCGB, LH, linfoplasmocítico y un cuadro similar al desorden linfoproliferativo post trasplante polimorfo. Frecuente compromiso extranodal. 50% asociación con VEB. 60% de remisión tras la suspensión del MTX. Caso contrario, se recomienda la inmunoterapia.

- *Antagonistas de TNF*. Se usan en pacientes con AR, enfermedad de Crohn, psoriasis, entre otras enfermedades autoinmunes. Algunos estudios reportan incremento del riesgo de linfomas bajo estos tratamientos.

**Figura 4.** Tratamiento SLP asociado a MTX



### Síndromes linfoproliferativos autoinmunes (ALPS)

Suelen darse a edades tempranas en pacientes con mutaciones en genes que median la apoptosis (vía de FAS) que conlleva al desarrollo de linfadenopatías crónicas no malignas, hepatoesplenomegalia, supervivencia de linfocitos T doble negativo (inmunofenotipo CD3+, CD4-/CD8-, TCRαβ+) y aparición de fenómenos autoinmunes. Poseen riesgo aumentado de cáncer con un riesgo estimado de desarrollar linfoma del 10-20%. El diagnóstico de ALPS se basa en la presencia de criterios requeridos y criterios accesorios:

#### Requeridos:

- Linfadenopatía crónica y/o esplenomegalia >6 meses no malignas, no infecciosas
- Aumento de LT doble negativos circulantes.

#### Accesorios:

##### Primarios

- Prueba de apoptosis linfocitaria anormal.
- Mutaciones en genes de la vía del FAS.

##### Secundarios

- Elevación de biomarcadores (niveles plasmáticos de sFASL, IL-10, IL-18 y vitamina B12).
- Histología compatible.
- Citopenias inmunes.
- Historia familiar de ALPS.

**Diagnóstico definitivo:** dos criterios requeridos + un criterio accesorio primario.

**Diagnóstico probable:** dos criterios requeridos + un criterio accesorio secundario.

No todos los pacientes requieren tratamiento, pero es frecuente el uso de inmunosupresión (corticoides, rituximab, micofenolato mofetil, sirolimus, etc.). Mejor respuesta en pacientes con citopenia con inhibidores mTOR.

### Otros linfoproliferativos asociados a enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes son un factor de riesgo conocido para el desarrollo de linfomas no Hodgkin. El lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoidea son las principales enfermedades asociadas a linfomas agresivos, mientras que el Sjögren es la principal causa asociada a linfomas de bajo grado tipo MALT.

**Tabla 9.** Linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes

| Patología de base           | Riesgo | Factores asociados                                                                                                     | Subtipo linfoma          |
|-----------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Artritis reumatoidea        | 3,9    | Actividad inflamatoria                                                                                                 | LDCBG, linfoplasmocítico |
| Lupus eritematoso sistémico | 7,4    | Actividad inflamatoria                                                                                                 | LDCBG                    |
| Síndrome de Sjögren         | 18,8   | Vasculitis cutánea, neuropatía periférica, anemia, agrandamiento parotídeo, esplenomegalia, linfadenopatía, linfopenia | MALT                     |
| Dermatomiositis             | 3,6    | -                                                                                                                      | -                        |
| Polimiositis                | 3,7    | -                                                                                                                      | -                        |

### Bibliografía

- Natkunam Y, Gratzinger D, Chadburn A, Goodlad JR, Chan JKC, Said J, et al. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: time for reappraisal? *Blood*. 2018;132: 1871–1878.
- 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;36: 1720–1748.
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38: 2519–2529.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253. *Blood*. 2023;141: 437.
- Lurain K, Polizzotto MN, Aleman K, Bhutani M, Wyvill KM, Gonçalves PH, et al. Viral, immunologic, and clinical features of primary effusion lymphoma. *Blood*. 2019;133: 1753–1761.
- Cesarman E, Chadburn A, Rubinstein PG. KSHV/HHV8-mediated hematologic diseases. *Blood*. 2022;139: 1013–1025.
- Aguilar C, Laberiano C, Beltran B, Diaz C, Taype-Rondan A, Castillo JJ. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with primary effusion lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020;61: 2093–2102.
- Ahn JS, Okal R, Vos JA, Smolkin M, Kanate AS, Rosado FG. Plasmablastic lymphoma versus plasmablastic myeloma: an ongoing diagnostic dilemma. *J Clin Pathol*. 2017;70: 775–780.
- Atallah-Yunes SA, Salman O, Robertson MJ. Post-transplant lymphoproliferative disorder: Update on treatment and novel therapies. *Br J Haematol*. 2023;201: 383–395.
- Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, 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;35: 536–543.
- Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. Springer International Publishing;
- Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia*. 2022;37: 18–34.
- Momose S, Tamaru J-I. Iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders of B-cell type that develop in patients receiving immunosuppressive drugs other than in the post-transplant setting. *J Clin Exp Hematop*. 2019;59: 48–55.
- Tokuhira M, Tamaru J-I, Kizaki M. Clinical management for other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *J Clin Exp Hematop*. 2019;59: 72–92.
- Suárez-Gutiérrez M, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa S, Blancas-Galicia L, Lugo-Reyes SO, Álvarez-Cardona A. Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Actualización y revisión. *Rev Alerg Mex*. 2019;66: 456–473.



## Linfomas cutáneos primarios



**Abreviaturas**

|                   |                                                       |
|-------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>LCP:</b>       | linfomas cutáneos primarios                           |
| <b>CFM:</b>       | citometría de flujo multiparmétrica                   |
| <b>SP:</b>        | sangre periférica                                     |
| <b>MO:</b>        | médula ósea                                           |
| <b>MF:</b>        | micosis fungoide                                      |
| <b>SS:</b>        | síndrome de Sézary                                    |
| <b>IF:</b>        | Inmunofenotipo                                        |
| <b>RC:</b>        | respuesta completa                                    |
| <b>RG:</b>        | respuesta global                                      |
| <b>SG:</b>        | sobrevida global                                      |
| <b>SLP:</b>       | sobrevida libre de progresión                         |
| <b>RR:</b>        | recaído/refractario                                   |
| <b>IFN:</b>       | interferón alfa                                       |
| <b>MTX:</b>       | metotrexate                                           |
| <b>RT:</b>        | radioterapia                                          |
| <b>TALO:</b>      | trasplante alogénico                                  |
| <b>LBPC:</b>      | linfomas B primarios cutáneos                         |
| <b>PGE:</b>       | perfil de expresión génica                            |
| <b>LBZMCP:</b>    | linfomas B de la zona marginal cutáneo                |
| <b>LCFCP:</b>     | linfoma B centrolícular cutáneo primario              |
| <b>LBDCG, TP:</b> | linfoma B difuso de células grandes tipo de la pierna |
| <b>TGI:</b>       | tracto gastrointestinal                               |
| <b>SLE:</b>       | sobrevida libre de eventos                            |

**Introducción**

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son un grupo de desórdenes caracterizados por la localización de linfocitos malignos en la piel. Se clasifican de acuerdo a la WHO-EORTC (Tabla 1). Los linfomas cutáneos de células T representan aproximadamente el 75% de los casos (50% corresponden a micosis fungoide -MF- y 25% a otros linfomas T no MF), mientras que el 25% restante está representado por los linfomas cutáneos de células B.

**Tabla 1.** Clasificación WHO-EORTC de linfomas cutáneos (2018)

| Diagnóstico                                                       | Frecuencia % |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Linfomas cutáneos primarios de células T</b>                   |              |
| Micosis fungoide                                                  | 39           |
| Variantes de la micosis fungoide                                  |              |
| Micosis fungoide foliculotrópica                                  | 5            |
| Cutis laxa granulomatosa                                          | < 1          |
| Reticulosis pagetoide                                             | < 1          |
| Síndrome de Sézary                                                | 2            |
| Leucemia/linfoma de células T del adulto                          | <1           |
| Proliferaciones linfoides cutáneas primarias CD 30+               |              |
| Linfoma anaplásico de células grandes CD 30+                      | 8            |
| Papulomatosis linfomatoide                                        | 12           |
| Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis                             | 1            |
| Linfoma T/NK extranodal tipo nasal                                | 1            |
| Infección crónica activa por virus de Epstein Barr                | < 1          |
| Linfomas cutáneos primarios de células T periféricas infrecuentes |              |

|                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Linfoma cutáneo primario T gamma/delta                                                                | < 1 |
| Linfoma cutáneo primario epidermotropo agresivo CD 8+ (entidad provisional)                           | < 1 |
| Trastorno linfoproliferativo primario cutáneo de células pequeñas/medianas CD4+ (entidad provisional) | 6   |
| Linfoma cutáneo primario acral CD 8+ (entidad provisional)                                            | < 1 |
| Linfoma cutáneo primario periférico T sin especificar                                                 | 2   |
| <b>Linfomas cutáneos primarios de células B</b>                                                       |     |
| Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal                                             | 9   |
| Linfoma cutáneo primario de células B centrofoliculares                                               | 12  |
| Linfoma cutáneo primario difuso de células grandes, tipo de la pierna                                 | 4   |
| Úlcera mucocutánea virus Epstein Barr positiva (entidad provisional)                                  | < 1 |
| Linfoma de células grandes B intravascular                                                            | <1  |

## Linfomas cutáneos primarios de células T

### Diagnóstico y estadificación

- **Historia clínica y exploración física general.** Descripción de adenopatías y visceromegalias. Incluir historia oncológica familiar y personal. Síntomas B. Escala ECOG.
- **Exploración dermatológica minuciosa.** Descripción de las lesiones cutáneas (parches, placas, eritrodermia, lesiones tumorales y/o ulceradas). Localización y tamaño de lesiones tumorales. Estimación del porcentaje de superficie corporal comprometida.
- **Biopsia cutánea** incisional o por *punch* de 6 mm de diámetro.
- **Exploración de adenopatías palpables.** Consignar si son mayores de 15 mm de diámetro mayor, irregulares, en conglomerado o fijas. Organomegalias.
- **Laboratorio** completo. Serologías.
- **TAC cervical, torácica, abdominal y pelviana.** Se evaluará en forma individualizada la exploración por PET/TC.
- **Rx de tórax y ecografía** de grupos ganglionares periféricos en estadio IA y en pacientes seleccionados con IB.
- **Biopsia ganglionar** (si existen adenopatías periféricas sospechosas mayores de 1.5 cm y/o ganglios firmes, irregulares, fijos o en conglomerado). Preferentemente seleccionar adenopatías en sitio de drenaje de lesiones cutáneas o adenopatías con mayor captación en el PET/TC.
- **Biopsia de MO** (salvo en pacientes con papulomatosis linfomatoide típica sin adenopatías clínicas o MF en estadios IA o IB).
- **Histopatología con inmunohistoquímica de piel.** Se recomienda realizar biopsias cutáneas múltiples, especialmente si presenta lesiones de diferente aspecto clínico.
- **CFM de SP** ante la sospecha de células de Sézary.
- **Estudio molecular** para demostrar estirpe T (sólo en casos seleccionados).

### Micosis fungoide (MF)

Es el más frecuente de los linfomas cutáneos primarios. Suele diagnosticarse en adultos de edad avanzada (55-60 años). Es un linfoma epidermotropo de linfocitos T CD4 de memoria.

En la forma clásica las lesiones son de lenta evolución y pasan por tres etapas clínico-patológicas: 1: etapa macular (histología puede ser inespecífica), 2: etapa de placa (lesiones más infiltradas e histología diagnóstica de MF), y 3: etapa tumoral (lesiones que frecuentemente se ulceran, pueden coexistir con máculas o placas y pueden sufrir transformación a células grandes). Suelen iniciar en tronco y raíz de miembros (áreas no fotoexpuestas). En casos muy avanzados las lesiones pueden evolucionar a eritrodermia.

Los pacientes pueden desarrollar progresión ganglionar y/o visceral y a sangre periférica.

Las formas no clásicas o variantes de la MF incluyen la MF foliculotrópica (peor pronóstico, suele transformarse), la reticulosos pagetoide (evolución más lenta) y la MF piel laxa granulomatosa.

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

### Síndrome de Sézary (SS)

Es un linfoma agresivo que se presenta en adultos y constituye el 2% de los linfomas primarios cutáneos. Se lo considera una entidad independiente de la MF.

Clínicamente se caracteriza por una eritrodermia de instauración rápida acompañada de intenso prurito y linfadenopatías generalizadas. Puede afectar a todos los órganos, aunque con frecuencia la médula ósea se encuentra libre de infiltración.

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

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

La mediana de supervivencia de los pacientes es de 2 a 4 años y la causa más frecuente de muerte son las complicaciones infecciosas.

### Desórdenes Linfoproliferativos CD30+, Cutáneos Primarios

- **LTC anaplásico de células grandes CD30+**: nódulo, tumor, a veces pápulas que luego se ulceran, con localización en tronco o miembros. Diseminación extracutánea a ganglios regionales (10% de casos). Pronóstico favorable (80-90% supervivencia a los 10 años). Buena respuesta a la RT local.
- **Papulosis linfomatoide**: pápulas diseminadas en tronco y miembros inferiores, pápulo-nodulares necróticas o nodulares. Escasas o múltiples, y en diferentes estadios evolutivos. Pueden remitir espontáneamente en dos meses, aunque hay casos que duran años. Pueden dejar hipo, hiperpigmentación o cicatrices. Las células CD30+ (de acuerdo a la variante se presentan en mayor o menor número) se acompañan de linfocitos T, células sternbergoides, neutrófilos y eosinófilos. Riesgo de segundas neoplasias linfoides, por lo que requieren seguimiento.

### Linfoma de Células T, tipo Paniculítico Subcutáneo

Se origina primariamente en linfocitos TCD8 del tejido celular subcutáneo. Placas infiltradas, induradas, o nódulos únicos o múltiples, que pueden ulcerarse. Más habitualmente en piernas. En más del 20% se asocia a enfermedades autoinmunes. Dos formas evolutivas: una indolente y crónica, la otra rápida y agresiva que tiende a comprometer hígado, médula ósea y pulmón, y puede asociarse a síndrome hemofagocítico.

### Linfoma T/ NK extranodal, tipo nasal

Compuesto por células NK CD56+. Placas o tumores en tronco y extremidades con tendencia a la ulceración. Puede ser destructivo en la zona centrofacial. Curso agresivo, con supervivencia de 12 a 17 meses. El compromiso extracutáneo agrava el pronóstico.

### Sistema de estadificación para MF y SS

En el caso de la MF y el SS, existe una clasificación TNM específica propuesta por la ISCL/EORTC (Tabla 2), así como un nuevo sistema de estadificación que se detalla en las tablas 3 y 4.

**Tabla 2.** Clasificación TNM para MF y SS (Revisión ISCL/EORTC)

|                                       |           |                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T:<br/>Piel</b>                    | <b>T1</b> | Placas, pápulas o parches eccematosos que abarcan menos del 10 % de la superficie de la piel. Puede subclasificarse en:<br>T1a (sólo parches) y T1b (placa +/- parches).                                               |
|                                       | <b>T2</b> | Parches, pápulas o placas que cubren más del 10 % de la superficie de la piel. Puede subclasificarse en:<br>T 2a: sólo parches.<br>T 2 b: placa +/- parches.                                                           |
|                                       | <b>T3</b> | Uno o más tumores de más de un 1 cm de diámetro.                                                                                                                                                                       |
|                                       | <b>T4</b> | Eritema confluyente que cubre más del 80 % de la superficie de la piel.                                                                                                                                                |
| <b>N:<br/>Ganglios<br/>linfáticos</b> | <b>N0</b> | Ausencia de ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. No se requiere biopsia.                                                                                                                             |
|                                       | <b>N1</b> | Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Histopatología grado Dutch o NCI LND-2.<br>N1 a: No se identifica monoclonalidad.<br>N1 b: Monoclonalidad.                                                      |
|                                       | <b>N2</b> | Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Histopatología grado Dutch 2 o NCI LN3.                                                                                                                         |
|                                       | <b>N3</b> | Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Histopatología grado Dutch 3-4 o NCI LN4: con o sin monoclonalidad.                                                                                             |
|                                       | <b>NX</b> | Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Sin confirmación histológica.                                                                                                                                   |
| <b>M:<br/>Visceral</b>                | <b>M0</b> | Sin compromiso visceral.                                                                                                                                                                                               |
|                                       | <b>M1</b> | Compromiso visceral (debe contar con confirmación patológica). Especificar el órgano comprometido.<br>El diagnóstico de infiltración hepática y esplénica puede establecerse también mediante técnicas de imagen.      |
| <b>B:<br/>Sangre<br/>periférica</b>   | <b>B0</b> | Ausencia de compromiso sanguíneo significativo (menos del 5 % de linfocitos atípicos o células de Sézary).<br>B0 a: no se identifica monoclonalidad.<br>B0 b: monoclonalidad                                           |
|                                       | <b>B1</b> | Carga tumoral sanguínea baja. Más del 5 % de los linfocitos de sangre periférica son atípicos (células de Sézary), pero no llega al criterio de B2.<br>B1 a: no se identifica monoclonalidad.<br>B2 b: monoclonalidad. |
|                                       | <b>B2</b> | Carga tumoral sanguínea alta. Más del 1000/mcl de linfocitos atípicos (células de Sézary), o CD4/CD8 mayor de 10, o más de 40 % de células CD4+/CD7 neg o más de 30 % de células CD4+/CD26 neg.                        |

## Observaciones:

- **Placa:** toda lesión cutánea elevada o indurada. Debe consignarse también la presencia o ausencia de hipo/hiperpigmentación, descamación, incrustación y/o poiquilodermia. Debe consignarse la presencia de foliculotropismo, transformación, expresión del antígeno CD30 y/o ulceración clínica.
- **Parche:** toda lesión cutánea, independientemente de su tamaño, que no presente elevación ni inducción. Debe consignarse también la presencia o ausencia de hipo/hiperpigmentación, descamación, incrustación y/o poiquilodermia.
- **Tumor:** lesión sólida o nodular de al menos un centímetro de diámetro con infiltración en profundidad. Consignar el número total de tumores, el volumen total de las lesiones, el tamaño máximo de las lesiones y la localización de las mismas. Debe documentarse la presencia de transformación y la expresión del antígeno CD30.
- Para confirmar la existencia de **monoclonalidad** se requieren técnicas de PCR o Southern-blot.

**Tabla 3.** Estadios Clínicos de la MF y SS

|              | T   | N   | M | B   | %    | SG<br>(años) | % SE<br>5 años | % SE<br>10 años | % R Pro<br>10 años |
|--------------|-----|-----|---|-----|------|--------------|----------------|-----------------|--------------------|
| <b>I A</b>   | 1   | 0   | 0 | 0-1 | 29.2 | 35.5         | 98             | 95              | 12                 |
| <b>I B</b>   | 2   | 0   | 0 | 0-1 | 38.8 | 21.5         | 89             | 77              | 38                 |
| <b>II A</b>  | 1-2 | 1-2 | 0 | 0-1 | 2.7  | 15.8         | 89             | 67              | 33                 |
| <b>II B</b>  | 3   | 0-2 | 0 | 0-1 | 11.1 | 4.7          | 56             | 42              | 58                 |
| <b>III A</b> | 4   | 0-2 | 0 | 0   | 6.7  | 4.7          | 54             | 45              | 62                 |
| <b>III B</b> | 4   | 0-2 | 0 | 1   | 3.7  | 3.4          | 48             | 45              | 73                 |
| <b>IV A1</b> | 1-4 | 0-2 | 0 | 2   | 4.5  | 3.8          | 41             | 20              | 83                 |
| <b>IV A2</b> | 1-4 | 3   | 0 | 0-2 | 2.5  | 2.1          | 23             | 20              | 80                 |
| <b>IV B</b>  | 1-4 | 0-3 | 1 | 0-2 | 0.9  | 1.4          | 18             | 18              | 82*                |

\*Datos a 5 años.

SG mediano de supervivencia global, SE supervivencia específica, R Pro riesgo de progresión de enfermedad.

**Tabla 4.** Clasificación en estadios de la enfermedad

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

SC superficie corporal

### Tratamiento de la micosis fungoide

Requiere del manejo interdisciplinario de patólogos, dermatólogos, radioterapeutas y hematólogos, todos ellos familiarizados con la entidad.

La MF es una enfermedad indolente en estadios iniciales, con gran variabilidad en la presentación clínica. Afecta la calidad de vida por los cambios en la apariencia de la piel, el prurito o las deformidades de la piel, incluso en etapas iniciales. En estadios avanzados, los problemas cutáneos locales se asocian a alteraciones sistémicas con aumento de infecciones y segundas neoplasias.

Al momento actual no existe ninguna opción curativa, por ello el tratamiento debe estar dirigido a lograr una remisión tan larga como sea posible, con drogas que puedan usarse en forma prolongada y con adecuado margen de seguridad terapéutica.

La elección del tratamiento deberá basarse primordialmente en el estadio (Tablas 2, 3 y 4), además de considerar otros factores tales como el compromiso foliculotrópico, la posibilidad de transformación a células grandes, la severidad de los síntomas asociados (prurito, ulceración del tumor, etc.), el tiempo y duración de la respuesta terapéutica, las comorbilidades del paciente, la toxicidad vinculable al tratamiento, la accesibilidad y el costo-beneficio de las diversas alternativas terapéuticas.

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

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

*Terapias dirigidas a la piel*

La elección depende de la extensión y el tipo de las lesiones cutáneas.  
En **lesiones cutáneas localizadas**, las opciones se detallan en la tabla 5.

**Tabla 5.** Opciones terapéuticas en lesiones cutáneas localizadas

| Agente                                                                                                          | Comentarios                                                                                                                                                                                                                   | Respuesta                                                        | Eventos adversos                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Corticoides tópicos:</b><br>• <b>Clobetazol</b><br>• <b>Betametasona 0.05 %</b><br>• <b>Mometasona 0.1 %</b> | Lociones, cremas o ungüentos<br>Inducen apoptosis de LT malignos y disminuyen las células Langerhans lo que interrumpe su estímulo a los LT malignos.<br>Útil en estadios en placa.<br>Intralesionales en placas más gruesas. | RC 60-65 % y RP 30 % en IA<br>RC 25 % y RP 57 % en IB            | Toxicidad cuando se usan en áreas extensas y por largos periodos.                                                           |
| <b>Carmustina tópica</b>                                                                                        | Solución de BCNU (10 mg en 60 cc de alcohol al 95 % o 20 a 40 % en base oleosa)                                                                                                                                               | Útil en lesiones limitadas.<br>Usar por periodos cortos.         | Absorción sistémica (requiere control de hemograma)<br>Telangiectasias y otros tumores de piel en tratamientos prolongados. |
| <b>Gel de clorhidrato de clorometina</b>                                                                        | Agente alquilante bifuncional que inhibe la proliferación celular.<br>160 microgramos/gr                                                                                                                                      | Útil en lesiones limitadas.                                      | Dermatitis (55 %), prurito e infecciones de piel.<br>Ulceraciones e hiperpigmentación.                                      |
| <b>Retinoides tópicos:</b><br><b>gel de bexarotene</b>                                                          | No disponible en Argentina                                                                                                                                                                                                    | Útil en lesiones limitadas<br>RG 60 % en IA y IIA con 21 % de RC | Sólo algunas reacciones locales.                                                                                            |

Las **lesiones cutáneas más extensas** pueden ser tratadas con las opciones mencionadas en la **tabla 6**.

**Tabla 6.** Opciones terapéuticas en lesiones cutáneas extensas

| Agente                                               | Comentario                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Respuesta                                                                                                                                                     | Eventos adversos                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PUVA</b>                                          | 8-metoxipsoraleno VO como fotosensibilizante seguido de exposición a luz UV de onda larga (UVA) en una cámara diseñada para ello.<br>Penetra en epidermis y dermis superficial (ideal en MF en estadios en parches o de placa con mínima infiltración).<br>Puede combinarse con retinoides, IFN, etc.<br>Puede asociarse a RT local en lesiones tumorales o placas muy infiltradas. | Inducción: 2 a 4 por semana (hasta 6 meses).<br>Mantenimiento: frecuencia decreciente hasta 1 por mes.<br><br>RG 95 %<br>RC 58 a 83 %<br>Mediana DOR 43 meses | Agudos: eritema y formación de ampollas.<br>A largo plazo: cataratas y tumores secundarios de piel con dosis acumulativas altas.            |
| <b>Fototerapia UVB de banda angosta (311-312 nm)</b> | MF en parches.<br>No requiere psoralenos.<br>Alta eficacia como monoterapia en E I y IIA.<br>En todos los estadios se puede combinar con retinoides, IFN y fotoféresis extracorpórea.                                                                                                                                                                                               | En MF tempranas<br>RC 82%                                                                                                                                     | Prurito, eritema, quemadura, fototoxicidad farmacológica (por medicamentos asociados), cambios pigmentarios, reactivación del herpes simple |

|                                              |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                            |                                                          |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>RT superficial localizada</b>             | Lesiones únicas y/o placas gruesas.                                                                    | 10 Gy para control del prurito<br>30 Gy pueden ser curativas.<br>Remisiones prolongadas 40 a 60 % IA y 10 % en estadios avanzados.                                                                         |                                                          |
| <b>RT Electron BEAM o baño de electrones</b> | Acelerador lineal<br>Cuidadosa dosimetría.<br>Boost en áreas “escondidas”.<br>Disponibilidad limitada. | Para grandes superficies.<br>Electrones penetran en la piel hasta 5 mm.<br>Menos del 5 % de la dosis penetra hasta 2 cm.<br>15 a 20 Gy para trat sintomático.<br>30 a 36 Gy en 8 a 10 semanas:<br>RC 94 %. | Raramente se repite más de una vez en el mismo paciente. |

### Tratamientos sistémicos

Incluyen terapias “biológicas” y quimioterapia.

Las **terapias biológicas** provocan una respuesta habitualmente lenta y parcial. No suelen causar inmunosupresión y carecen de toxicidad acumulativa, de allí que suelen usarse por largos períodos para mantener la respuesta obtenida. Se describen en la **tabla 7**.

**Tabla 7.** Tratamientos sistémicos biológicos

| Agente                                                                                          | Comentario                                                                                                                                                                                                                           | Respuesta                                                                                                                                                                                | Eventos adversos                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Retinoides:<br/>Isotretinoína (1 mg/kg/día)<br/>Bexarotene (300 mg/m<sup>2</sup>/día) VO</b> | Puede asociarse con otros tratamientos.<br>Muy útil para mantener las rtas obtenidas con otras terapias (por ej: PUVA)                                                                                                               | RG 45 % en todos los estadios.<br>DOR mediana 42.7 semanas                                                                                                                               | Hipertrigliceridemia.<br>Hipotiroidismo<br>Erupción<br>Cefalea<br>Leucopenia (11 %)<br>NO dar junto con gemfibrozil. |
| <b>Interferón alfa</b>                                                                          | Dosis moderadas (3 millones 3 veces/sem)<br>Dosis altas (15 millones/día.<br>Puede asociarse con PUVA o retinoides.                                                                                                                  | RG 70 %, RC 20 %.<br>Rta dosis dependiente (RG 36 % con dosis bajas a 79 % con dosis altas).<br>Las respuestas pueden incrementarse al combinarse con PUVA o retinoides.<br>DOR 6 meses. | Síndrome gripal.<br>Leucopenia.<br>Síndrome depresivo                                                                |
| <b>Fotoféresis extracorpórea (PUVA extracorpórea)</b>                                           | Psoraleno VO seguido de leucoféresis a las 2 horas. Linfocitos y plasma rico en psoralenos se expone a radiación UVA extracorpórea y luego se reinfunde.<br>Generalmente dos días seguidos una vez por mes. Disponibilidad limitada. | RG 83 %.<br><br>Menor beneficio en SS con eritrodermia y alto número de LT circulantes.<br><br>Puede asociarse a IFN y/o bexarotene.                                                     |                                                                                                                      |

|                                               |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vorinostat</b>                             | Inhibidor de histona deacetilasa clase I y II.<br>Dosis 400 mg/día VO                                                                                       | RG 30 %.<br>Reducción del prurito en 58 %.<br>Mejoría objetiva en 33 % de SS.<br>Respuesta rápida: tiempo medio para respuesta de 2 meses.<br>DOR: mayor 6 meses.                     | Fatiga.<br>Letargia.<br>Plaquetopenia.<br>Alteración del gusto.<br>Aumento de creatinina.<br>Prolongación QT.<br>Eventos trombóticos (4.7 %).<br>Control estrecho de laboratorio.<br>No asociar a otros inhibidores de histonas como ácido valproico. |
| <b>Romidepsina</b>                            | Inhibidor de histona deacetilasa.<br>Dosis 14 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8, 15 y 22 (cada 21 días).<br>Puede combinarse con otros agentes (PUVA, bexarotene) | RG: 39 %, RC 16 %.<br>Rta rápida: 2 meses.<br>DOR 15 meses.                                                                                                                           | Plaquetopenia.<br>Neutropenia.<br>Alteraciones onda T.                                                                                                                                                                                                |
| <b>Brentuximab Vedotin (Estudio ALCANZA)*</b> | MF CD30+, SS R/R<br>1.8 mg/kg cada 3 semanas x 16 ciclos.<br>Debe ser CD30+                                                                                 | RG 56.3 %.<br>SLP mediana 17.2 meses.<br>Rápida respuesta.                                                                                                                            | Neuropatía periférica (67 %)                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Mogalizumab (Estudio MAVORIC)</b>          | Anti CCR4.<br>MF y SS R/R.<br>No disponible ni aprobado en Argentina.                                                                                       | RG 28 % y RC 6 % en MF.<br>Mejor respuesta en SS (RG 68 % con RC 44%). Ideal en SS con alto número de células circulantes. Mediana de tiempo para respuesta: 1 mes.<br>SLP 7.7 meses. | Erupción cutánea. Diarrea                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Lenalidomida</b>                           | MF y SS R/R<br>ORC 28 %<br>No aprobado en Argentina en esta indicación.                                                                                     | Mediana SLP 8 meses                                                                                                                                                                   | Fatiga, efecto "flare" en piel, aumento de células de Sézary                                                                                                                                                                                          |
| <b>Pembrolizumab</b>                          | MF y SS R/R<br>No aprobado en Argentina para esta indicación.                                                                                               | RG 27 % en SS<br>SLP 65 % a 1 año.                                                                                                                                                    | Eventos adversos inmunomediados.                                                                                                                                                                                                                      |

\*Brentuximab Vedotin (anti CD30) La utilidad del tratamiento con Brentuximab Vedotin (BV) en estos pacientes recaídos/refractarios fue demostrado por el estudio multicéntrico, randomizado, de Fase 3 ALCANZA en el que se incluyeron pacientes adultos con micosis fungoide y linfoma a grandes células anaplásico CD 30+ R/R. Los mismos fueron randomizados entre dos ramas: una rama experimental en la que recibieron BV en dosis de 1.8 mg/kg cada 3 semanas x 16 ciclos vs una rama control a elección del investigador entre Bexarotene VO 300 mg/m<sup>2</sup>/día o Metotrexate VO en dosis de 5 a 50 mg/una vez por semana, ambos por 48 semanas.

El estudio incorporó 64 pacientes en cada rama. Con una mediana de seguimiento de 22.9 meses, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta global objetiva a los 4 meses fue del 56.3 % en la rama de BV vs 12.5 % en la rama control. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 17.2 meses para la rama experimental vs 3.5 meses para la rama control. Se reportaron eventos adversos G3-4 en el 41 % de la rama con BV vs 47 % en la rama control. La neuropatía periférica se observó en el 67 % de los pacientes tratados con BV vs 6 % en la rama control. Los resultados permitieron la rápida aprobación por parte de la FDA del BV en estos pacientes recaídos/refractarios y con indicación de tratamiento sistémico,

Los **tratamientos quimioterápicos**, en comparación con los agentes biológicos, suelen mostrar respuestas más rápidas y en un porcentaje mayor de pacientes. No obstante, se asocian frecuentemente a inmunosupre-

sión y toxicidad acumulativa, lo cual hace que queden reservados a estadios avanzados de la enfermedad o en casos refractarios. Se describen en la **Tabla 8**.

**Tabla 8.** Tratamientos sistémicos quimioterápicos

| Agente                               | Comentario                                                                                                                                                     | Respuesta                                                                                      | Eventos adversos                           |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Metotrexate en dosis bajas VO</b> | Buena tolerancia a la VO.<br>Efecto dosis dependiente.<br>De 20-30 mg/semana hasta 60-70 mg/semanal.<br>Puede asociarse a corticoides, IFN, PUVA y Bexaroteno. | RG 34 %, RC 12 %                                                                               | Citopenias.<br>Alteración del hepatograma. |
| <b>Pralatrexate</b>                  | MF en recaída, refractarios y en casos transformados a célula grande.<br>No disponible ni aprobado en Argentina                                                | RG 25-58% monoterapia<br>DOR: 2,2 meses<br>SLP: 1,7 meses<br>Mejores respuestas en combinación | Más citotóxico que el MTX                  |
| <b>Mono-QT</b>                       | Gemcitabine<br>Clorambucilo<br>Doxorrubicina liposomal.<br>Fludarabina. Cladribine.                                                                            |                                                                                                |                                            |
| <b>Poli-QT</b>                       | CHOP<br>BV-CHP (CD30+)<br>EPOCH<br>CHOEP                                                                                                                       |                                                                                                |                                            |

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

### Tratamiento del Síndrome De Sézary

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

- Interferón alfa o gamma + PUVA.
- Metotrexate en bajas dosis + PUVA.
- Bexarotene + PUVA.
- Inmunomoduladores: fotoféresis extracorpórea, interferón alfa o gamma, bexarotene solo o en combinación) + irradiación cutánea total con electrones.

#### Terapias combinadas: sistémicas + sistémicas

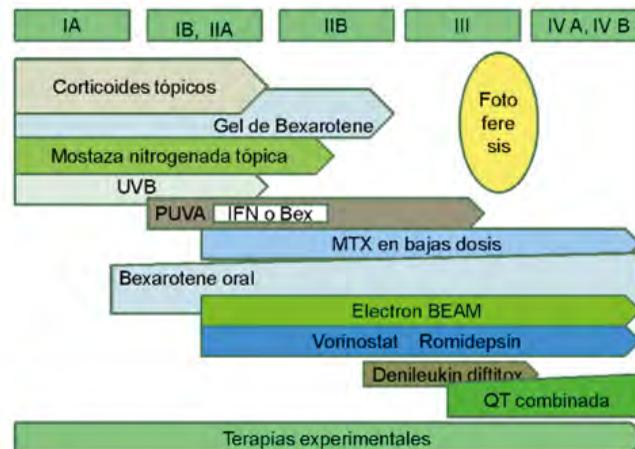
- Interferón alfa + bexarotene.
- Fotoféresis extracorpórea + otros inmunomoduladores (bexarotene, interferón alfa o gamma, metotrexate en dosis bajas solo o en combinación).
- Metotrexate en dosis bajas + interferón alfa.

A continuación, se describen las propuestas de tratamiento por estadio (Tabla 9 y Figura 1).

| Estadio                      |                            | Primera línea                                                                                                                           | Segunda línea y ulterior                                                                                 |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Estadio I A</b>           | Manchas                    | Corticoides tópicos<br>Exposición solar<br>Observación                                                                                  | Mostaza nitrogenada<br>PUVA<br>RT localizada<br>UVB                                                      |
|                              | Placas (con o sin manchas) | Mostaza nitrogenada<br>RT localizada                                                                                                    | Corticoides tópicos<br>PUVA                                                                              |
| <b>Estadíos I B/<br/>IIA</b> | Manchas                    | Corticoides tópicos<br>Mostaza nitrogenada<br>PUVA<br>RT localizada<br>UVB                                                              | Baño de electrones<br>Brentuximab vedotin<br>IFN<br>MTX<br>PUVA + IFN<br>PUVA + retinoides<br>Retinoides |
|                              | Placas (con o sin manchas) | Mostaza nitrogenada<br>PUVA<br>RT localizada                                                                                            | Baño de electrones<br>Brentuximab vedotin<br>IFN<br>MTX<br>PUVA + IFN<br>PUVA + retinoides<br>Retinoides |
| <b>Estadíos IIB</b>          |                            | Baño de electrones<br>IFN<br>MTX<br>Otras mono-QT<br>RT localizada<br>Retinoides                                                        | Brentuximab vedotin<br>Poliquimioterapia<br>Considerar alo-Tx                                            |
| <b>Estadio IIIA/IIIB</b>     |                            | Baño de electrones<br>Fotoféresis<br>IFN<br>MTX<br>Retinoides                                                                           | Brentuximab vedotin<br>Mono-QT<br>Considerar alo-Tx                                                      |
| <b>Estadio IV</b>            |                            | Baño de electrones<br>Brentuximab vedotin<br>Mono-QT<br>Poli-QT<br>RT localizada<br>Considerar alo-Tx                                   |                                                                                                          |
| <b>Síndrome de Sézary</b>    |                            | Baño de electrones<br>Clorambucilo-prednisona<br>Fotoféresis<br>Fotoféresis + retinoides<br>Fotoféresis + IFN<br>MTX<br>PUVA-retinoides | QT<br>Considerar alo-Tx                                                                                  |

Opciones ordenadas en forma alfabética (no indican prioridad).

IFN interferón, MTX metotrexate, RT radioterapia, Alo-Tx allo trasplante.

**Figura 1.** Tratamientos para la MF según estadio**En síntesis:**

- El tratamiento de la MF debe ser dirigido a la piel
- Si la enfermedad no pudiese ser suficientemente controlada, se agrega “terapia biológica” sistémica
- La poli quimioterapia agresiva raramente resulta adecuada

**Transformación de la micosis fungoide**

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

La transformación debe ser siempre sospechada, por lo que se recomienda biopsiar toda lesión tumoral de MF a fin de descartarla. Son factores de riesgo para la transformación: la edad, y la elevación de LDH y beta 2 microglobulina. La transformación es un evento que confiere mal pronóstico, siendo factores desfavorables para sobrevivir la transformación precoz y multifocal.

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

**Rol del trasplante alogénico en el tratamiento de la micosis fungoide**

El trasplante alogénico (TALO) constituye la única terapia potencialmente curativa para la micosis fungoide y el síndrome de Sézary, pero queda reservado para micosis fungoide en estadios avanzados (II B a IV) y síndrome de Sézary que se hayan mostrado refractarios a múltiples terapias sistémicas y con un comportamiento clínicamente agresivo. Ofrece el beneficio del efecto de “injerto versus linfoma” lo cual contribuye a obtener remisiones prolongadas. Para que se constituya en una estrategia útil, la enfermedad debe estar controlada en remisión completa o en una respuesta parcial muy buena. Se recomienda incluir “electron beam” en el condicionamiento para evitar la recaída en piel luego del TALO.

Las diversas series incluyen pacientes sometidos a TALO mieloablativo y de intensidad reducida. A dos años muestran SLP del 30 al 60 % y SG del 50 a 70 %. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 10 al 20 % al año (menor en TALO no mieloablativo), con una incidencia de enfermedad de injerto versus huésped agudo del 16 al 40 % y crónico del 28 al 56 %.

**Linfomas cutáneos primarios de células B**

Los linfomas B cutáneos primarios (LBCP) son definidos como linfomas que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico. Son, después de los linfomas gastrointestinales, el segundo grupo de linfomas no Hodgkin extranodales más frecuentes, y representan el 20-25% de todo el grupo (*ver clasificación OMS-EORTC 2018*).

### Características histopatológicas y presentación clínica

Las características histopatológicas, clínicas, evolución y pronóstico de los LBCP se describen en las tablas 10 y 11.

**Tabla 10.** Características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas/moleculares

|                                       | LBZMCP                                                                                                                                                                                          | LCFCP                                                                                                                                                                                                                            | LBDCG,TP                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Morfología</b>                     | Células B neoplásicas esparcidas y/o colonizando folículos reactivos, alternando con numerosos linfocitos T. Agregados de células B benignas con o sin centros germinales y células plasmáticas | Predominio de centrocitos grandes especialmente en lesiones difusas. Pueden verse blastos pero no conforman playas confluentes.                                                                                                  | Predominio de playas confluentes de células de mediano a gran tamaño de tipo inmunoblastos o menos frecuentemente centro- blastos.                                                                                    |
| <b>Crecimiento</b>                    | Nodular o difuso (menos frecuente).                                                                                                                                                             | Difuso (75%), mixto (20%), folicular (5%)                                                                                                                                                                                        | Difuso                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Inmunofenotipo</b>                 | CD20, CD79a y Bcl2+, CD5, CD10, CD23 y BCL6 negativo. CD43+/-                                                                                                                                   | CD20 y BCL6+, BCL-2 y CD10-/+ , MuM-1 negativo                                                                                                                                                                                   | CD20, MUM-1 y BCL2+, BCL6+/-, CD10-                                                                                                                                                                                   |
| <b>Aspectos genéticos/moleculares</b> | t (11;18) y t (3;14) en una proporción de los LBZMCP.                                                                                                                                           | PEG: B centrogerminal t (14;18), en 10-41%, sin significado clínico (más frecuente con pocos centro- blastos). Variaciones en el número de copias. Amplificación de la región 2p16.1 (C-REL);delección de la región 14q11.2-q12. | PEG: B activada. Tras- locaciones MYC, BCL6 30-50%<br>Variación en número de copias: del6q (BLIMP1) 60%; del CDK-N2A:67%<br>Mutaciones activante del NF-KB: MYD88 (60%); CD79B (20%); CARD11 (10%); TNFAIP3/A20 (40%) |

**Tabla 11.** Características clínicas, evolución y pronóstico

|                                                                      | LBZMCP                                                                                                                 | LCFCP                                                                            | LBDCG, TP                                                             |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Descripción</b>                                                   | Pápulas, placas o nódulos rojo violáceos, solitarios o múltiples.                                                      | Pápulas, placas o nódulos, solitarios o múltiples (miliares agrupados).          | Tumores rojo azulados en una o ambas piernas, solitarios o múltiples. |
| <b>Localización</b>                                                  | Tronco, extremidades superiores y cabeza (<frecuente).                                                                 | Cabeza (cuero cabelludo, frente), cuello y tronco. Piernas 5% (peor pronóstico). | Piernas. Otras regiones 10-15%                                        |
| <b>Multifocalidad</b>                                                | Habitual (no se asocia a peor pronóstico)                                                                              | 15% (no se asocia a peor pronóstico)                                             | Factor pronóstico adverso                                             |
| <b>Epidemiología</b><br>Frecuencia<br>Edad (mediana)<br>Hombre/mujer | 25%<br>50 años<br>2/1<br>Algunos estudios europeos han propuesto su relación con la infección por Borrelia burgdorferi | 60%<br>50 años<br>1.5/1                                                          | 10-20%<br>70 años<br>1/2-4                                            |

|                                  |                                                     |                                                                                                                                                                  |                                  |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Evolución</b>                 | Recaídas cutáneas frecuentes.                       | Recaídas cutáneas 30% (no indica progresión).                                                                                                                    | Recaídas cutáneas 65%            |
|                                  | <10%                                                | 5-10%, (MO, bazo, ganglios, TGI, pulmón); más frecuente si se localiza en las piernas (45% vs 8-9%).<br>Localización en cuero cabelludo<br>Puede progresar a SNC | 50% especialmente a ganglios     |
| <b>Diseminación extracutánea</b> |                                                     |                                                                                                                                                                  |                                  |
| <b>Pronóstico</b>                | Excelente<br>Sobrevida a 5 y 10 años:<br>>95% y 90% | Excelente<br>Sobrevida a 5 y 10 años:<br>95% y 89%                                                                                                               | Pobre<br>Sobrevida a 5 años: 50% |

### Diagnóstico y Estadificación

- Historia clínica/exploración física completa
- Laboratorio completo. Serologías (VHB, VHC, VEB, CMV, Borrelia burgdorferi).
- Citometría de flujo de sangre periférica (si se considera indicado).
- Estudios de imagen: TAC cuello, tórax, abdomen, pelvis o PET/TC.
- Biopsia MO:
  - Opcional en LBZMCP: en caso de que otras pruebas de estadificación previas resulten positivas.
  - Aconsejable en LCFCP: compromiso de médula ósea en alrededor del 10% de los casos.
  - Obligada en LBCG-TP y LBCG-IV.
- Exéresis ganglionar: en el caso de adenopatías palpables patológicas o mayores de 1,5 cm en su diámetro transversal, así como las detectadas mediante técnicas de imagen.

Siempre descartar compromiso sistémico. Luego de la estadificación, aproximadamente el 20% de los linfomas considerados a priori primarios resultan en realidad sistémicos, siendo el compromiso de la médula ósea la única evidencia de enfermedad extracutánea (11% de linfoma centrofolicular y 2% en linfoma marginal).

La ISCL y EORTC propusieron un nuevo sistema de estadificación para los linfomas cutáneos primarios no MF/no SS, basado principalmente en la extensión y el diámetro de las lesiones cutáneas, que se detalla en la tabla 12.

**Tabla 12.** Sistema de estadificación de la ISCL/EORTC para LCP no MF/no SS

|          |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T</b> | <b>T1</b> | Compromiso único de la piel.<br>T1a: Lesión solitaria < 5 cm.<br>T1b: Lesión solitaria > 5 cm.                                                                                                                                                                                                      |
|          | <b>T2</b> | Compromiso regional de la piel: múltiples lesiones en 1 o 2 regiones contiguas.<br>T2a: toda la lesión está en un área circular <15 cm de diámetro.<br>T2b: toda la lesión está en un área circular entre 15-30 cm de diámetro.<br>T2c: toda la lesión está en un área circular >30 cm de diámetro. |
|          | <b>T3</b> | Compromiso cutáneo generalizado:<br>T3a: lesiones múltiples que comprometen 2 regiones no contiguas.                                                                                                                                                                                                |
| <b>N</b> | <b>N0</b> | No hay compromiso clínico o patológico de ganglios.                                                                                                                                                                                                                                                 |
|          | <b>N1</b> | Compromiso de 1 región ganglionar periférica que drena la piel comprometida                                                                                                                                                                                                                         |
|          | <b>N2</b> | Compromiso de 2 o más regiones ganglionares periféricas o compromiso de cualquier región ganglionar que no drena piel comprometida.                                                                                                                                                                 |
|          | <b>N3</b> | Compromiso de ganglios centrales.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>M</b> | <b>M0</b> | Sin evidencia de compromiso extracutáneo ni ganglionar.                                                                                                                                                                                                                                             |
|          | <b>M1</b> | Compromiso extracutáneo presente (no ganglionar).                                                                                                                                                                                                                                                   |

### Pronóstico

- **Subtipo histológico:** factor pronóstico más importante. LBDCG, TP: menor respuesta al tratamiento, mayor frecuencia de diseminación extracutánea, recaídas frecuentes y precoces; pobre supervivencia.
- **Extensión del compromiso cutáneo:** impacto pronóstico en la duración de la remisión y en supervivencia, principalmente en los subtipos LZMCP y LCFCP. En el LBDCG-TP el riesgo de recaída es alto aún en las formas localizadas.
- **CLUPI** (índice pronóstico para linfoma cutáneo indolente): propuesto por IELSG. Considera 3 variables: LDH, morfología de la lesión (nódulos vs otros) y >2 lesiones. Puntaje 0, 1 y ≥2: SLE (5 años): 91, 64 y 48% respectivamente.

### Linfomas primarios cutáneos B infrecuentes

#### *Úlcera mucocutánea VEB positiva*

Es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos y/o de edad avanzada. Clínicamente suele presentarse como una úlcera única, superficial y bien circunscrita en la orofaringe (52%), la piel (29%) o el tracto gastrointestinal (19%). En un 16% de los casos puede ser multifocal. Tiene un curso indolente. El tratamiento consiste en eliminar o tratar la causa de la inmunosupresión.

#### *Linfoma B de célula grande intravascular*

Es un linfoma poco frecuente y agresivo, con una mortalidad superior al 80%. Clínicamente suelen manifestarse en forma de máculas o placas purpúricas, con telangiectasias o de aspecto livedoide. También puede presentarse en forma de nódulos cutáneos o subcutáneos y erupciones morbiliformes. Se localiza preferentemente en abdomen, región submamaria y parte proximal de extremidades. El compromiso extracutáneo es frecuente, especialmente SNC, así como hígado, intestino y riñón. El tratamiento es siempre sistémico con quimioterapia (R-CHOP + profilaxis SNC).

### Tratamiento

Debido a la falta de estudios randomizados, las recomendaciones de tratamiento para los LBPC se basan en estudios retrospectivos pequeños y en experiencia institucional.

Los LCFCP y los LBZMCP muestran un comportamiento clínico indolente y el tratamiento es similar en ambos linfomas. Deben considerarse las características de la lesión, tamaño y localización. El tratamiento del LBDCG-TP es habitualmente sistémico, ya que su pronóstico es similar al del linfoma difuso de células grandes B (SG a 5 años del 50%).

Las recomendaciones terapéuticas se muestran en la tabla 13.

**Tabla 13.** Recomendaciones de tratamiento para los LBPC

|                | Extensión                   | 1° línea                                   | 2° línea                                                                  | Comentarios                                                                                                             |
|----------------|-----------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LCFCP y LBZMCP | Lesiones únicas (T1)        | Radioterapia local<br>Cirugía              | Rituximab Intralesional (IL)<br>Antibiótico si Borrelia (áreas endémicas) | El dermatólogo podrá considerar en algún caso el uso intralesional de rituximab, interferón alfa o corticoides tópicos. |
|                | Enfermedad localizada (T2)  | Radioterapia local                         | Rituximab IL<br>Conducta expectante                                       |                                                                                                                         |
|                | Lesiones multifocales (T3)  | Rituximab EV o IL                          | Corticoides tópicos o IL<br>Conducta expectante                           |                                                                                                                         |
|                | Enfermedad nodal o visceral | Quimioterapia (Clorambucilo, R-CVP R-CHOP) |                                                                           |                                                                                                                         |
| LBDCG, TP      | Única/localizada (T2)       | R-CHOP + RT local                          | RT local<br>Rituximab EV                                                  |                                                                                                                         |
|                | Multifocal (T3)             | R-CHOP                                     | Rituximab EV                                                              |                                                                                                                         |

**Conducta expectante:** en aquellos pacientes con lesiones cutáneas multifocales asintomáticas, en los que el abordaje es complejo, puede estar justificada una actitud expectante, ya que no hay evidencia de que el tratamiento modifique el curso de la enfermedad.

**Radioterapia local:** 24-30 Gy (margen de 1 a 1,5 cm de piel sana). RC 99%. Recaída: 5%. Efectos adversos: alopecia, radiodermatitis, hiperpigmentación, atrofia, cáncer de piel.

**Cirugía:** No hay consenso en la literatura en cuanto a los márgenes de resección exigidos. RC 98-100%, recidivas 40%.

**Rituximab IL:** 10-30 mg, 3 veces por semana, con un intervalo mensual (hasta la desaparición de la/s lesión/es). RG 70-90%. Recidiva 40-60%. Los efectos adversos suelen ser leves, siendo lo más frecuente, el dolor en el punto de inyección del fármaco.

**Rituximab EV:** 375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 a 6 cursos. RG 100%. RC 55 y 83% en LBZMCP y los LCFCP, respectivamente. Recaídas 20% en LCFCP y 50% LBZMCP. Alrededor del 30% presentan efectos adversos locales (eritema, edema o exacerbación de las lesiones tras la infusión) y las reacciones infusionales suelen ser grado 1-2.

**Quimioterapia:** clorambucilo: RC 64%, recaída 33% en LBZMCP. R-CHOP: RC 85%, recaída 48% al 57% en LBZMCP y LCFCP.

### Bibliografía

- Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133: 1703–1714.
- Villarreal LC, de Misa Cabrera RF, Canales SN. Guía multidisciplinar para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con linfoma cutáneo primario. 2021.
- Brazel D, Pinter-Brown L. SOHO State-of-the-Art Updates and Next Questions: A Modern Approach to the Systemic Treatment of Advanced CTCL. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23: 401–409.
- Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2016;127: 3142–3153.
- Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009;114: 4337–4353.
- Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77: 57–74.
- Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6: vi149–54.
- Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390: 555–566.
- Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T-cell lymphomas-An update 2021. *Hematol Oncol*. 2021;39 Suppl 1: 46–51.
- Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, Foss F, Moskowitz AJ, Shustov A, et al. Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2020;38: 20–28.
- Haverkos B, Tyler K, Gru AA, Winardi FK, Frederickson J, Hastings J, et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: Management and Patterns of Recurrence at the Multimodality Cutaneous Lymphoma Clinic of The Ohio State University. *Oncologist*. 2015;20: 1161–1166.
- Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*. 2007;143: 1144–1150.
- Willemze R, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4: 115–118.
- Vitiello P, Sica A, Ronchi A, Caccavale S, Franco R, Argenziano G. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: An Update. *Front Oncol*. 2020;10: 651.
- Goyal A, LeBlanc RE, Carter JB. Cutaneous B-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33: 149–161.

# Linfomas en Pediatría



**Abreviaturas:**

|                  |                                                     |
|------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>LH / LHc:</b> | linfoma de Hodgkin / linfoma de Hodgkin clásico     |
| <b>VEB:</b>      | virus de Epstein Barr                               |
| <b>ROHA:</b>     | Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino      |
| <b>LHPLN:</b>    | linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular   |
| <b>BMO:</b>      | biopsia de médula ósea                              |
| <b>IFRT:</b>     | involved field radiotherapy                         |
| <b>ABVD:</b>     | doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina |
| <b>PMBCL:</b>    | linfoma primario B de mediastino                    |
| <b>LBL-B:</b>    | linfoma linfoblástico B                             |
| <b>LBL-T:</b>    | linfoma linfoblástico T                             |
| <b>TMO:</b>      | trasplante de médula ósea                           |

**Linfoma de Hodgkin en Pediatría****Linfoma de Hodgkin clásico****Introducción**

El tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH) en pediatría ha evolucionado enormemente durante el último par de décadas, elevando las tasas de supervivencia a 5 años a casi el 100%. A fin de reducir los efectos secundarios a largo plazo, como segundos tumores malignos principalmente, la mayoría de los consorcios pediátricos más importantes de LH han estudiado la respuesta al tratamiento con el fin de adaptar la terapia a ella y así se desarrollaron diversas estrategias de reducción de radioterapia que pudieron llevarse a cabo sin afectar la expectativa de curación.

En el caso del LH donde esperamos que la mayoría de nuestros pacientes se cure, el desafío continúa siendo disminuir el costo de curación. Para ello es necesario el abordaje de los pacientes en unidades pediátricas multidisciplinarias, incorporándolos en protocolos cooperativos nacionales o internacionales con un seguimiento a muy largo plazo.

**Epidemiología**

Los linfomas constituyen el 12,7% de la totalidad de las neoplasias infantiles en la Argentina. El LH representa el 48% de todos los linfomas con una incidencia de 7,6 casos anuales por millón de niños menores de 15 años según datos del ROHA. Se esperan así alrededor de 70 casos nuevos por año entre los menores de 15 años. Su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en varones con una relación 2:1 respecto a las niñas. En nuestro país la probabilidad de sobrevivir a 36 meses del diagnóstico es del 90,7%.

El estudio de casos familiares sugiere una susceptibilidad genética hereditaria, con un riesgo elevado entre padre e hijo y entre hermanos gemelos monocigóticos. La asociación con el virus de Epstein Barr (VEB) puede encontrarse en hasta el 50% de los casos siendo más frecuente en el LH clásico (LHc) subtipos celularidad mixta (CM) (60-70%) y esclerosis nodular (EN) (40%), y en el LH asociado a VIH. Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas tienen un riesgo mayor de desarrollar LH respecto a la población general. En estos casos la enfermedad tiene peor pronóstico que en los pacientes inmunocompetentes debido a una mayor frecuencia de histología desfavorable, estadio avanzado con afectación extranodal y mala respuesta al tratamiento.

El diagnóstico de LH requiere del estudio anatómo-patológico de una muestra obtenida por biopsia quirúrgica de un ganglio u órgano extranodal comprometido complementado con inmunohistoquímica. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el LH se distinguen dos entidades: Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN) y LHc. En este último a su vez se reconocen los subtipos EN, rico en linfocitos, CM y depleción linfocitaria. El LHc constituye la entidad más frecuente en el 95% de los casos. Según el reporte del ROHA, el 52,2% se corresponde con el subtipo EN que es el subtipo más frecuente en todas las series, 41,1% a la variedad CM, 4,9% a LHPLN y 1,7% a otros.

**Estadificación:**

La modificación de Cotswold en 1989 sobre los criterios de estadificación de Ann Arbor abandonó el uso rutinario de procedimientos invasivos como la laparotomía en el LH gracias al acceso a nuevos y mejores

estudios de diagnóstico por imágenes.

Conceptualmente se debe biopsiar un tejido sospechoso en el proceso de estadificación siempre después de realizar los estudios por imágenes y cuando su positividad modifique el tratamiento.

La biopsia de médula ósea (BMO) quedaba confinada hasta hace poco, a aquellos pacientes con estadio III y IV o estadio II con factores de riesgo desfavorable, y solamente si un hallazgo positivo modificaría el tratamiento. La razón principal de realizar una biopsia de médula es el posible impacto que puede tener sobre la estrategia terapéutica.

Las razones para no realizarla son: (1) el discomfort para el paciente, (2) para muchos pacientes implica una pérdida de tiempo y recursos y (3) puede diferir el inicio del tratamiento.

Actualmente la biopsia de médula ósea no debería realizarse de manera rutinaria en los pacientes con LH a quienes se les puede realizar una PET/ TC para estadificarlos. Quedaría así confinada a los casos en donde no se puede realizar PET/TC, los laboratorios u otras imágenes sugieren su compromiso y cuando su realización cambiará la decisión terapéutica.

Evaluaciones de estadificación clínica requeridas:

- Historia clínica que incluya la caracterización de los síntomas B (pérdida de peso involuntaria > 10 % en los últimos 6 meses, fiebres inexplicables (> 38 °C), sudores nocturnos abundantes)
- Examen físico con mediciones de cualquier ganglio linfático palpable (en cm)
- Hemograma completo con fórmula diferencial
- Perfil metabólico completo (incluidos electrolitos, BUN, creatinina, bilirrubina, SGOT y SGPT)
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Evaluaciones deseables de estadificación clínica cuando estén disponibles
- LDH, fosfatasa alcalina y albúmina
- Serología para CMV, VIH, hepatitis A, B y C, toxoplasmosis y EBV
- Prueba de embarazo en sangre u orina para pacientes femeninas mayores de 10 años o pospuberales, independientemente de la edad
- Biopsias de médula ósea bilaterales, excepto para pacientes que se someten a PET de cuerpo entero
- Estudios de función pulmonar
- Ecocardiograma y ECG
- Derivación para criopreservación de espermatozoides para pacientes masculinos cuando corresponda
- Visita introductoria con radioterapeutas

## Factores pronósticos

Transversalmente todos los grupos cooperativos pediátricos coinciden en la enfermedad “bulky”, la presencia de síntomas B y el estadio avanzado como marcadores de pronóstico adverso. El estudio por imágenes que se recomienda en la actualidad para la estadificación inicial y la evaluación precoz intratratamiento es el PET/ TC. En los últimos años, desde su advenimiento, investigadores de distintos grupos han demostrado que la respuesta precoz al tratamiento definida por PET/TC se impone como un factor pronóstico por sobre el resto de los factores ya conocidos.

## Tratamiento

### *Tratamiento en primera línea*

El paradigma actual en radioterapia (RT) incluye los siguientes conceptos:

- 1) Las inquietudes por la simetría del crecimiento en los niños pequeños con enfermedad unilateral impulsaron a menudo el tratamiento de los tejidos contralaterales. Con utilización de los tratamientos actuales con 15 a 21 Gy, el tratamiento de los sitios contralaterales no comprometidos no es necesario, excepto para los niños muy pequeños.
- 2) La terapia dirigida tiende hoy a incluir la RT restringida a la enfermedad residual posterior a la quimioterapia. Hay grupos cooperativos que han demostrado que es posible omitir la RT incluso sobre las áreas de enfermedad “bulky” inicial si se logra una rápida remisión completa en la valoración interina.

En el marco de protocolos de investigación, los regímenes de quimioterapia intensiva han permitido la omisión de RT basada en la respuesta precoz y completa al tratamiento independientemente del riesgo, de la misma forma que han permitido mejorar los resultados en pacientes de alto riesgo respecto a los resultados

logrados con ABVD.

En el tratamiento actual del linfoma de Hodgkin infantil se usa entonces, un paradigma adaptado al riesgo y basado en la respuesta que asigna la extensión e intensidad del tratamiento.

El grupo integrado por Stanford, Dana Farber y St Jude definió tres grupos de riesgo, estableciendo así la terapia adaptada al riesgo del paciente, fundamental a la hora de analizar resultados. Para incluir a los pacientes en el grupo de riesgo favorable las condiciones son: estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T  $<1/3$  y  $<4$  regiones nodales involucradas, sin masa “bulky” nodal. El grupo intermedio incluye a estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T  $\geq 1/3$ , masa “bulky” nodal y  $\geq 4$  áreas nodales involucradas, estadios IIIA. Alto riesgo es reservado para pacientes con estadio IIB, IIIB, y IV.

Es esta definición de grupos de riesgo la que adoptó el grupo pediátrico argentino GATLA en su actual estrategia.

Resultados de ensayos clínicos seleccionados:

Ensayos norteamericanos: el Pediatric Oncology Group llevó a cabo dos ensayos de terapia adaptada al riesgo y la respuesta, utilizando ABVE (doxorubicina, bleomicina, vincristina y etopósido) para pacientes en estadio temprano favorable y ABVE-PC en dosis frecuentes (prednisona y ciclofosfamida) para pacientes en estado avanzado desfavorable combinado con IFRT.

Los hallazgos principales fueron:

- 1) Los pacientes de bajo riesgo que recibieron tratamiento con IFRT (25,5 Gy) luego de responder de forma completa ante dos cursos de ABVE mostraron resultados comparables con aquellos que recibieron cuatro cursos de ABVE y IFRT (25,5 Gy). Este enfoque permitió reducir la exposición a la QT en 45% de los pacientes.
- 2) La SLE a 5 años fue comparable para quienes respondieron temprano y rápido (86%) y aquellos con respuesta temprana lenta (83%) tratados con 3 y 5 ciclos de ABVE-PC, respectivamente, seguidos de 21 Gy de radiación. Permitiendo reducir la exposición a la QT en 63%. Los pacientes que recibieron dexrazoxane sufrieron más toxicidad hematológica y pulmonar.

El CCG evaluó la respuesta adaptada al tratamiento con cuatro ciclos de BEACOPP, seguidas de una consolidación basada en el sexo para pacientes en estadios IIB, IIIB con enfermedad voluminosa y IV. Se administró cuatro ciclos adicionales de COPP/ABV (sin RT) a las niñas que respondían temprano. En tanto los varones recibían dos ciclos de ABVD seguidos de RT. Quienes respondían temprano y lentamente recibieron cuatro ciclos adicionales de BEACOPP y RT. Se intentó la eliminación de la RT en las niñas para reducir el riesgo de cáncer de mama.

Los hallazgos fueron:

- 1) La respuesta rápida temprana se obtuvo en el 74% después de cuatro ciclos de BEACOPP.
- 2) La SLE a 5 años fue de 94% con una mediana de tiempo de seguimiento de 6,3 años.
- 3) Los resultados sustentan el concepto de que la intensificación temprana seguida de tratamiento menos intenso resulta en una SLE alta.

Con la misma intención, se desarrolló el esquema STANFORD V que recientemente se ha publicado que no ha demostrado ser superior al ABVD en pacientes de alto riesgo.

Ensayos multicéntricos alemanes:

Los hallazgos principales de estos ensayos son los siguientes:

- 1) La sustitución de mecloretamina por ciclofosfamida en la combinación MOPP resulta en menor riesgo de mielodisplasia o leucemia.
- 2) La omisión de procarbazona en la combinación OPPA y la sustitución de metotrexato por procarbazona en la combinación COPP (OPA/COMP) resulta en una SLE sustancialmente inferior.
- 3) La sustitución de procarbazona por etopósido en la combinación OPPA (OEPA) en los varones produce una SLE comparable a la de las niñas tratadas con OPPA y se relaciona con un riesgo más bajo de toxicidad gonadal (empleando además una dosis de 1250 mg/m<sup>2</sup> de etopósido, lejos de la dosis leucemogénica de 2000 mg/m<sup>2</sup>).
- 4) La omisión de la radiación en los pacientes que responden completamente a la quimioterapia OEPA u OPPA/COPP basadas en el riesgo y el sexo resulta en una SLE significativamente más baja en pacientes con riesgo intermedio y alto, en comparación con los pacientes irradiados (79 frente a 91%), pero

en ninguna diferencia entre los pacientes asignados al grupo de riesgo favorable.

- 5) La sustitución de procarbazona por dacarbazina (OEPA-COPDAC) en los varones produce resultados comparables a los de las niñas tratadas con OPPA-COPP, cuando se usa en combinación con RT para pacientes de riesgo intermedio y alto.

A pesar de las diferencias entre norteamericanos y alemanes, ambos coinciden en el paradigma de la terapia adaptada al riesgo, quimioterapia intensiva que persigue una respuesta completa y precoz y en los altos niveles de SLE y SG que logran con sus estrategias actuales.

**La estrategia de tratamiento adoptada por el grupo argentino en 2012 ha sido:**

El tratamiento de la enfermedad va a depender del estadio y de la presencia de síntomas (A o B). Basado en esto, se establecerán tres grupos principales de tratamiento (I, II y III).

- Grupo I o de Bajo Riesgo: enfermedad en estadios IA, II A supradiaphragmático sin compromiso mediastínico o con M/T<0.33, sin compromiso de nódulos pulmonares y con < 4 sedes nodales de enfermedad, o los pacientes con estadio IA, IIA infradiaphragmático con < 4 sedes nodales de enfermedad; ninguno debe de tener Bulky nodal (**definido como mayor de 6 cm en su diámetro transversal mas largo**). Estos pacientes recibirán el esquema **TERAPEUTICO 1. LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD EXTRANODAL DETERMINA EL PASAJE DE RIESGO BAJO A RIESGO INTERMEDIO.**
- Grupo II o de Riesgo Intermedio: Los pacientes no incluidos en el grupo I y en el grupo III recibirán el esquema **TERAPEUTICO 2**
- Grupo III o de Riesgo Alto: enfermedad en estadios II B, III B, IV A y IV B (estadios avanzados) recibirán el esquema **TERAPEUTICO 3.**

**ALGORITMO DE TRATAMIENTO:**

**BAJO RIESGO (esquema terapéutico 1)**

ABVD X 4 si RC: FIN

ABVD X 4 si RP: IFRT 20 Gy (áreas nodales residuales)

**RIESGO INTERMEDIO: (esquema terapéutico 2)**

ABVD X 2 si RC: ABVD X 4 (6 CICLOS TOTALES) FIN

ABVD X 2 si RP: ABVD X 4 (6 CICLOS TOTALES) + IFRT 20Gy ( áreas nodales residuales y bulky al diagnóstico)

**RIESGO ALTO: (esquema terapéutico 3)**

OEPA X 2 si RC: COPDAC X 4 + IFRT 20 Gy OEPA X 2 si RP: COPDAC X 4 + IFRT 25 Gy

**Esquema de tratamiento AVBD:**

- Adriamicina (ADRIA) 25 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión de 1 hora en 100cc de SG5%, días 1 y 15. ( si el paciente pesa <10kg la dosis es 0,67 mg/kg/dosis)
- Bleomicina (BLEO) 10 U/m<sup>2</sup> IV en infusión de 1 hora en 100cc de SG 5%, días 1 y 15. (si el paciente pesa < de 10 Kg la dosis es 0.33 U/Kg/dosis)
- Vinblastina (VINBLA) 6 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo, días 1 y 15. (si el paciente pesa < de 10 Kg la dosis es 0.2 mg/Kg/dosis)
- Dacarbazina (DTIC) 375 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión de 30 minutos en 50 a 100 cc de SG5%, días 1 y 15.

**Esquema de tratamiento para el alto riesgo:**

**OE\*PA esquema**

|                                                                                                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| <b>Prednisona/prednisolona</b><br>60 mg/m <sup>2</sup> /día p.o. dividido en 3 dosis<br>día 1 – 15 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <b>Vincristina</b><br>1.5 mg/m <sup>2</sup> /día i.v.,dosis máxima: 2 mg<br>día 1 + 8 + 15         | ■ |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | ■ |



Addendum GATLA 2022:

Riesgo Bajo: 2 ciclos OEPA y evaluación por PET/TC

Riesgo Intermedio: 2 ciclos OEPA evaluación por PET/TC y 2 ciclos COPDAC

Riesgo Alto: 2 ciclos OEPA evaluación por PET/TC y 4 ciclos COPDAC

RC: Desaparición de todos los síntomas y los sitios involucrados al diagnóstico deben lograr un score de Deauville menor o igual a 3.

En caso de lograr RP la radioterapia queda confinada a la irradiación del residuo captante en la evaluación interina a 21 Gy.

En caso de enfermedad estable o progresiva debe buscarse otra alternativa terapéutica.

Momento de inicio de la radioterapia:

La radioterapia se iniciará aproximadamente de 1 a 3 semanas después de completar la última administración de quimioterapia o tan pronto como los recuentos se hayan recuperado a  $> 500/\text{mm}^3$  y las plaquetas  $> 50\,000/\text{mm}^3$  y se complete la planificación del tratamiento con radiación.

### Valoración de la respuesta:

Los grupos de colaboración de adultos han reconocido por mucho tiempo la necesidad de estandarización internacional de criterios de evaluación de respuesta para facilitar investigación clínica. Esto condujo a la Clasificación de Lugano publicada por Cheson et al. Sin embargo, esta clasificación no incorporó recomendaciones pediátricas. La comunidad pediátrica internacional, en el mismo sentido, cree que, si bien las recomendaciones de esos informes elaborados por los grupos de colaboración de adultos ofrecen un valioso punto de partida, requieren modificaciones para la aplicación a una población pediátrica prepúber. Durante el Primer Simposio Internacional de Linfoma de Hodgkin en Niños, Adolescentes y Adultos Jóvenes (ISCAY AHL) en 2011 en Arlington, Virginia (USA), surgieron nuevas colaboraciones y oportunidades de investigación. Líderes de varios grupos de colaboración pediátrica reconocieron una profunda necesidad de estandarizar los criterios de respuesta para facilitar la interpretación y comparación de estudios clínicos en todo el mundo en el proyecto llamado SEARCH. Actualmente, en pediatría si bien pueden adaptarse gran parte de las recomendaciones para delinear la respuesta metabólica por PET/TC, se sigue utilizando medidas anatómicas para definir la progresión a diferencia que en adultos. En los protocolos actuales descritos, se ha puesto énfasis en el uso de exploraciones por PET/TC para evaluaciones de estadificación y respuesta utilizando la Puntuación de Deauville (D), una escala visual de cinco puntos utilizada para calificar la actividad residual a través de una puntuación numérica del 1 al 5. En general se habla de remisión completa cuando el puntaje de Deauville es menor a 4, aunque esto sería insuficiente para omitir radioterapia sobre todo en pacientes de alto riesgo donde probablemente la mejor medida de remisión completa sea un score menor a 3. Un problema aún presente es la subjetividad de la escala de Deauville y cómo puede variar la interpretación entre evaluadores diferentes.

### Linfoma de hodgkin recaído refractario (LH R/R)

Ante un paciente pediátrico con LH R/R lo primero que debe imponerse es la confirmación por biopsia. Una vez confirmada, la elección del esquema de rescate debe elegirse en función de las características del paciente ya que no existe una diferencia sustancial entre las opciones disponibles en lo que se refiere a la posibilidad de RC. Es importante mencionar si, que los esquemas en base a gemcitabina ofrecen la ventaja de no comprometer la colecta. No todos los pacientes requerirán TAMO (pacientes con recaída tardía, bajo riesgo inicial, sin enfermedad extranodal o síntomas B en la recaída). Sin embargo, para la mayoría el estándar de tratamiento continúa siendo las altas dosis de quimioterapia y el trasplante autólogo de médula ósea. Se sugiere no insistir con el mismo esquema de rescate si luego de dos ciclos no se evidenció respuesta, y anticipar el uso de nuevas terapias (Brentuximab+Bendamustina/Pembrolizumab) cuanto mayor sea el riesgo del paciente sobre todo en pacientes de alto riesgo inicial que recaen precozmente o son refractarios al esquema OEPA/COPDAC. Un paciente no debería recibir un anti PD-1 antes de haber recibido un esquema a base de Brentuximab en lo posible. El objetivo es la RC metabólica y el tiempo en que se logra es importante. En un paciente con alto riesgo de recaer luego del trasplante es importante considerar la terapia de mantenimiento luego del TAMO.

### **Linfoma de hodgkin predominio linfocítico nodular**

Respecto al subtipo histológico, tanto los niños como los adultos tratados por LHPLN tienen un pronóstico favorable, en particular cuando está localizado (estadio I), como ocurre en la mayoría, y cuyo tratamiento inicial puede ser cirugía sola si la resección es completa.

El abordaje quirúrgico debe siempre decidirse sobre la experiencia del grupo tratante y la posibilidad de resección completa siempre y cuando la cirugía no sea mutilante.

### **Las recomendaciones actuales para el manejo del LHPLN del *GPOH-HD Study Group* son:**

Propone tratamiento de primera línea de baja intensidad para estadios tempranos.

La evaluación de la estadificación y respuesta correcta parece esencial, especialmente cuando se utilizan estrategias de baja dosis.

Para pacientes en estadio IA con resección completa: ver y esperar. Aunque alrededor del 30% de estos pacientes recaerán, el 70% no será tratado con quimioterapia o radioterapia.

En caso de recaída en estadio IA o IIA se sugiere tratamiento con 3 ciclos de CVP.

Para pacientes en estadio IA y resección incompleta o pacientes en estadio IIA: tratamiento de baja intensidad con 3 ciclos de quimioterapia CVP.

En todas las ocasiones, los pacientes y los padres deben ser advertidos del riesgo recaída o transformación en linfoma no Hodgkin (LNH) sobre todo en los infrecuentes casos de enfermedad avanzada, con compromiso infra diafragmático y esplénico.

Para pacientes que no alcancen una remisión completa después de 3 CVP o recaen, la estrategia recomendada es la estrategia para LHC: uso de quimioterapia OEPA-COPDAC y radioterapia de campo involucrado modificada.

Los pacientes en enfermedad en etapa intermedia o avanzada pueden ser tratados de forma similar al tratamiento estándar más reciente para la cHL. Sin embargo, dado que no hay datos sobre la respuesta temprana basada en PET/TC en LHPLN acerca de la posibilidad de omisión de la radioterapia como en pacientes con cHL, estos pacientes deben tratarse con opciones de tratamiento de modalidad combinada.

Alternativamente, considerando el mayor riesgo de transformación a LNH, R-CHOP podría ser la opción más acertada.

Los pacientes recurrentes pueden ser tratados de manera similar a los pacientes con LHC.

Esquema CVP:

Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> - día 1, vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> – días 1 y 8, y meprednisona 40 mg/m<sup>2</sup> días 1 a 7.

## **Linfomas B maduros**

### **Introducción**

Durante los últimos 40 años, el pronóstico de niños con linfoma de Burkitt (LB) y Linfoma Difuso de Células grandes (DLBCL) ha mejorado significativamente, aumentando la supervivencia libre de eventos (SLE) a 2 años, de 45 a 90 %. Sin embargo, la supervivencia global (SG) en pacientes refractarios a la quimioterapia o recaídos es mala ( $\leq 30$  %).

Los linfomas maduros en la población infantil, adolescente y adulta joven (CAYA) presentan características clínicas, inmunofenotípicas y genéticas únicas con comportamiento biológico diferente al de los adultos. La mayoría de los linfomas en la población CAYA ocurren como linfomas de novo.

### **Epidemiología**

El LNH B maduro representa aproximadamente el 60 % de todos los LNH. La mayoría de los linfomas pediátricos de células B maduras se consideran de alto grado.

El linfoma de Burkitt (LB) representa el 80% de los linfomas no Hodgkin (LNH) B. Es más frecuente en hombres, con una mediana de 7,8 años. La incidencia de LB disminuye después de los 14 años de edad, a 2 casos por millón entre los 15 y los 19 años.

El DLBCL representa entre el 10-20% de los LNH en niños y adolescentes, su incidencia aumenta durante la niñez con un promedio de 5,5 casos por millón entre los 15 y los 19 años. (Percy et al, 1999). Cuando

se incluyen adultos jóvenes (de 15 a 39 años), la incidencia aumenta a 1,45 casos por 100.000 (Blum et al, 2018).

El linfoma primario de células B mediastinal (PMBCL) representa el 2 % de los LNH B, siendo más frecuente en adolescentes mayores y a diferencia de LB y DLBCL, afecta más a mujeres que varones (Burkhardt et al, 2005; Gerrard et al, 2013).

## Anatomía patológica

### Clasificación OMS 2022

En la 5ª edición de la Clasificación de tumores hematolinfoides de la OMS (2022), LNH comúnmente observados en la población CAYA, antes considerados entidades provisionales, se han actualizado a entidades definitivas.

### A- Linfomas de Burkitt (LB)

La histología del linfoma de Burkitt se describe clásicamente como células monomorfas de tamaño mediano, con citoplasma basófilo, vacuolado, núcleos redondos a ovoides. Células mitóticas a menudo se identifican y los marcadores asociados con la proliferación, como Ki67, generalmente muestran una fracción de crecimiento muy alta (Swerdlow et al, 2008).

La mayoría de los casos de LB tienen una expresión constitutiva del oncogen MYC, impulsada por una translocación entre el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGH) en el cromosoma 14 con el gen MYC en el cromosoma 8, t(8; 14)(q24; q32). Translocaciones que involucran el gen de la cadena ligera kappa (IGK) en el cromosoma 2, t(2;8)(p12;q24), o el gen de la cadena ligera lambda (IGL) en el cromosoma 22, t(8;22)(q24;q11), ocurren con menor frecuencia.

- La detección de una translocación de IG::MYC no es absolutamente necesaria para el diagnóstico de LB, si se encuentra expresión de MYC en al menos el 80 % de las células y tiene características histológicas e inmunofenotípicas típicas se puede hacer diagnóstico
- Si la translocación IG::MYC es negativa excluye el diagnóstico de LB.
- La aplicación de solo una sonda de MYC no puede, por definición, verificar una fusión IG::MYC. BCL2 debe ser negativo ya que su presencia favorece el diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)/linfoma de células B de alto grado (HGBL) con reordenamientos de MYC y BCL2.
- BCL6 es mayoritariamente negativo y favorece el diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes/linfoma de células B de alto grado (HGBL).

El LB se caracteriza por:

- regulación positiva de los genes diana de MYC y de los genes de las células B del centro germinal (GC)
- disminución de la expresión de los genes asociados al factor nuclear (NF)- $\kappa$ B y los genes del complejo principal de histocompatibilidad de clase I. (Dave et al, 2006).

### B- Linfomas difusos de células B grandes y linfomas de células B de alto grado

El DLBCL según su célula de origen puede derivar de células B de centro germinal (GC) o de células B activadas (ABC). En CAYA predomina el subtipo GC (Szczepanowski et al, 2017), estudios han demostrado que la complejidad genética del DLBCL aumenta con la edad. Los reordenamientos de BCL2 y/o BCL6 parecen ser menos comunes, lo que da como resultado una menor frecuencia de DLBCL/HGBL con reordenamientos de MYC y BCL2. Mientras que en adultos la extensa caracterización de perfiles mutacionales y expresión génica se ha utilizado para dividirlos en subgrupos con diferentes resultados, en CAYA no sucede lo mismo, lo que justifica la necesidad de más investigaciones.

Los linfomas B de alto grado (HGBL) son linfomas de células B grandes con reordenamientos MYC y BCL2 y/o BCL6 (es decir, linfomas de doble o triple hit), independientemente de la morfología.

### C- Linfomas de células B de alto grado con aberraciones 11q

Los linfomas de células B de alto grado con aberraciones 11q representan un grupo raro de linfomas de células B maduras que son, por morfología e inmunofenotipo, similares al LB. A nivel molecular, exhiben aberraciones cromosómicas en 11q con ausencia de un reordenamiento IG::MYC. Este grupo de linfomas de células B de alto grado anteriormente llamados "Burkitt like" con aberraciones 11q ahora se conocen

como linfomas de células B de alto grado con aberraciones 11q (HGBL-11q). La nueva terminología refleja la descripción inicial de la entidad, ya que además de la presencia de la aberración 11q y la ausencia de la yuxtaposición IG::MYC, puede parecerse morfológicamente tanto a LB como DLBCL. Las aberraciones genéticas típicamente observadas en LB, como las mutaciones TCF3/ID3, generalmente están ausentes en HGBL-11q. Debido al hecho de que el tamaño celular puede variar y existen casos con morfología predominantemente de células medianas o pequeñas, los autores de la clasificación de la OMS consideraron que el término “linfoma de células B grandes” era engañoso en parte de los casos, aunque es un término aceptado alternativamente. Es importante señalar que el término “grado alto” se refiere a las características morfológicas y no al comportamiento clínico.

LB y HGBL-11q comparten un perfil de expresión génica de centro germinal, pero la ausencia de mutaciones en ID3, TCF3, SMARCA4 y CCND3 que normalmente se encuentran en LB, así como la presencia de mutaciones en GNA13, suelen favorecer el diagnóstico de HGBL-11q.

#### **D- Linfomas de células B grandes**

Se definen molecularmente dos entidades de linfomas de células B grandes (LBCL): LBCL ALK-positivo y LBCL con reordenamiento IRF4. La definición y el esquema de LBCL positivo para ALK no se ha modificado y la definición de LBCL con reordenamiento de IRF4 se ha perfeccionado.

El pronóstico de los linfomas de células B derivadas del centro germinal (GCB), incluido el linfoma folicular y el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), depende en gran medida de la edad. Los niños tienen mejores resultados que los adultos. No se sabe si esto se debe a las diferencias en las características del huésped, los protocolos de tratamiento o la biología del tumor, incluida la presencia de alteraciones cromosómicas. En el estudio de IGH en linfomas pediátricos y adultos se identificaron translocaciones cromosómicas que yuxtaponen el oncogen IRF4 junto a uno de los loci de inmunoglobulina (IG) como una aberración recurrente en el linfoma de células B maduras. El perfil de expresión génica de los linfomas positivos para IG/IRF4 difiere de otros subtipos de DLBCL. La positividad de IG/IRF4 se asoció con menor edad y mejores resultados. Este subtipo de linfoma disminuye significativamente con la edad.

Los reordenamientos de IRF4 pueden ocurrir en varios subtipos de neoplasias de células B, incluido el linfoma folicular, DLBCL, NOS y mieloma múltiple. Para el diagnóstico de LBCL-IRF4R, debe estar ausente BCL2, común en el linfoma folicular (de tipo adulto).

La fusión de IRF4 a uno de los tres loci IG debe ser documentada principalmente en casos de diagnóstico ambiguo. Los desequilibrios puros en el locus IRF4 en el cromosoma 6p25 son comunes en varias neoplasias malignas de células B y no deben ser considerados como “reordenamientos”.

#### **E- Linfoma mediastinal primario de células B grandes y linfoma de zona gris mediastinal**

El linfoma primario de células B de mediastino (PMBCL) y el linfoma de la zona gris del mediastino (MGZL) derivan de las células B del timo y/o de las células B del centro (post)germinal. Presentan características morfológicas y fenotípicas que se superponen con el linfoma de Hodgkin clásico, pueden expresar CD30.

El PMBCL tiene algunas características genéticas similares al linfoma de Hodgkin, incluidas anomalías en el locus 9p24 que dan como resultado la regulación positiva de PD-L1 (CD274) y PD-L2 (PDCD1LG2) (Rosenwald et al, 2003), la sobreexpresión de genes en las vías NF- $\kappa$ B (Feuerhake et al, 2005) y JAK/STAT (Guiter et al, 2004).

Los linfomas con características similares a MGZL que se presenten fuera del mediastino deben considerarse y diagnosticarse como DLBCL, NOS.

#### **F- Linfoma folicular pediátrico (PTFL) y linfoma de zona marginal ganglionar pediátrico (PNMZL)**

El linfoma folicular de tipo pediátrico carece de la translocación BCL2 altamente recurrente en el linfoma folicular (de tipo adulto). Existe una superposición morfológica y genética entre las dos entidades; sin embargo, no hay evidencia suficiente para considerarlas en una misma entidad. Por lo tanto, queda por determinar mediante estudios adicionales si PNMZL y PTFL representan el espectro de una sola enfermedad de “linfoma folicular de tipo pediátrico con y sin diferenciación de la zona marginal” con variaciones en el espectro histológico.

## Manifestaciones clínicas

Los sitios comunes de presentación de la enfermedad difieren entre el LB esporádico, endémico y relacionado con inmunodeficiencia en niños.

En pacientes con LB esporádico, el sitio más común es el abdomen, presentándose con distensión, dolor, náuseas, vómitos y sangrado gastrointestinal. Pueden tener invaginación intestinal relacionada con que el tumor. El segundo sitio de presentación más común son áreas ganglionares en la cabeza y el cuello. El compromiso de médula ósea y/o del sistema nervioso central (SNC) se da en un 20 % de los niños con LB pudiendo presentarse como leucemia sin compromiso ganglionar o abdominal.

Los niños con DLBCL presentan con mayor frecuencia enfermedad ganglionar con afectación de los ganglios periféricos, tanto en abdomen como mediastino. La afectación de la médula ósea y del SNC es menos común que en pacientes con LB (Reiter & Klapper, 2008).

Los pacientes con PMBCL generalmente son adolescentes, se presentan con una gran masa mediastinal, en la región tímica, a menudo con derrames pericárdicos o pleurales, pueden tener compromiso pulmonar (Giulino-Roth, 2018).

### Estadificación:

Sistema Internacional de Estadificación del NHL Pediátrico se basa en los criterios de Murphy (St Jude) utilizado en base a ensayos clínicos según la extensión de la enfermedad.

**Estadio I:** Un tumor (extranodal) o área ganglionar (nodal) con la exclusión del mediastino o abdomen

**Estadio II:** Un tumor individual (extranodal) con afectación de los ganglios regionales. Dos o más áreas nodales en el mismo lado del diafragma. Tumor gastrointestinal primario, en la zona ileocecal con o sin participación de la mesentérica.

**Estadio III:** Dos tumores Individuales (extraganglionares) en lados opuestos del diafragma. Dos o más áreas nodales por encima y por debajo del diafragma. Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura, del timo). Enfermedad extensiva intraabdominal. Tumor paraespinal o epidural.

**Estadio IV:** CUALQUIERA de los anteriores con compromiso del SNC y / o afectación de la médula ósea. Estudios posteriores demostraron el impacto del valor de la LDH inicial, la resección quirúrgica y el compromiso de SNC como factores pronósticos. Al combinarse estos factores a la estadificación de Murphy se definen los grupos de riesgo, los cuales se utilizan para estratificar a los pacientes en su tratamiento.

El grupo BFM divide a los pacientes en cuatro grupos de riesgo (R1-R4), mientras que el French-American-British (FAB)/Lymphome Malins B (LMB) asigna a los pacientes a tres grupos (A, B y C) según el estadio y la resección.

| Grupo de riesgo |                                                                                                   |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1               | Estadio I y II completamente reseado                                                              |
| 2               | Estadio I y II incompletamente reseado Estadio III y LDH <500 u/l                                 |
| 3               | Estadio III y LDH 500 – 999 u/l<br>Estadio IV o LLA– B con LDH <1000 u/l y sin compromiso del SNC |
| 4               | Estadio III – IV o LLA–B con LDH > 1000 u/l y/o compromiso de SNC                                 |

Según lo reportado por el grupo BFM, en etapas previas al tratamiento con rituximab, la SLE a 4 años para pacientes riesgo 1 y 2 es 94%, para riesgo 3, 84% y para riesgo 4 , 81% (Woessmann et al, 2005).

### Tratamiento de LNH B maduros

El tratamiento eficaz para niños y adolescentes con LNH B maduros incluye el uso de cursos cortos e intensivos de poliquimioterapia, con el régimen definido por el grupo de riesgo del paciente. En pediatría, los estudios han incluido pacientes con LB y DLBCL y no han identificado diferencias en los resultados según la histología, excepto para PMBLC (Woessmann et al, 2005).

La terapia a menudo incluye una fase citorreductora, dada la alta incidencia de síndrome de lisis tumoral

significativo. El tratamiento del SNC con quimioterapia intratecal es tanto para aquellos compromisos del mismo como para la profilaxis.

Con excepción de un subgrupo de pacientes con PMBCL y para el control de los síntomas en el entorno paliativo, la radiación no se usa para el tratamiento de niños con linfoma de células B maduras.

El grupo de linfoma agresivo de células B maduras / Leucemia (B-NHL / B-LA) es el subgrupo más grande de LNH en niños y adolescentes en el grupo NHL-BFM y representa el 50% de todos los pacientes recién diagnosticados. Comprende el Linfoma de Burkitt y la Leucemia de Burkitt (BL / B-AL), el Linfoma Difuso de Grandes Células B (DLBCL).

En el ensayo NHL-BFM 95 se realizó un estudio randomizado con el fin de reducir la tasa de mucositis grado III / IV acortando la duración de la infusión de Metotrexato de 24 horas a 4 horas sin afectar la SLE. Los resultados mostraron que para pacientes con volumen tumoral bajo (R1 / R2) un período de infusión de MTX más corto (4 horas) se asocia con una disminución de las tasas de mucositis sin cambiar la SLE. Sin embargo, en los pacientes con estadios avanzados de B-NHL / B-AL (R3 / R4) el período reducido de infusión de MTX (4 horas) condujo a una tasa significativamente reducida de mucositis grado III /IV, pero también a un aumento significativo de recaídas.

En conclusión, la velocidad de infusión MTX puede reducirse en pacientes con baja carga tumoral pero no para los pacientes en estadios avanzados.

**Plan de tratamiento según la Guía de Tratamiento de Linfoma no Hodgkin pediátrico, GATLA, 2017:**

|                |                |                    |                    |                |                    |                    |      |
|----------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|------|
| R1             | A <sup>4</sup> | B <sup>4</sup>     |                    |                |                    |                    |      |
| R2             | V              | A <sup>4</sup>     | B <sup>4</sup>     | A <sup>4</sup> | B <sup>4</sup>     |                    |      |
| R3             | V              | R-AA <sup>24</sup> | R-BB <sup>24</sup> | R-CC           | R-AA <sup>24</sup> | R-BB <sup>24</sup> |      |
| R4             | V              | R-AA <sup>24</sup> | R-BB <sup>24</sup> | R-CC           | R-AA <sup>24</sup> | R-BB <sup>24</sup> | R-CC |
| R4<br>SNC<br>+ | VZ             | R-AAZ1             | R-BBZ1             | R-CC           | R-AAZ2             | R-BBZ2             | R-CC |

**Tratamiento para grupo de riesgo 1 y 2**

Los pacientes de bajo riesgo inscritos en el estudio FAB/LMB 96, tratados con dos ciclos de COPAD (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, doxorubicina) sin terapia intratecal, tuvieron una supervivencia libre de eventos (SLE) a los 4 años del 98,3 %. y supervivencia global (SG) del 99,2 % (Gerrard et al, 2008).

Los pacientes de bajo riesgo tratados en el estudio BFM95 con dexametasona, ifosfamida, metotrexato, citarabina, etopósido (ciclo 1) y dexametasona, ciclofosfamida, metotrexato, doxorubicina (ciclo 2) y terapia intratecal, tuvieron una SLE a 3 años de 94 % (Woessmann et al, 2005).

**Prefase V**

|                           | Dosis individual                                                                                                                                                                                                                   | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| dexametasona              |                                                                                                                                                                                                                                    | ○ ○ ○ | ○ ○ ○ | ● ● ● | ● ● ● | ● ● ● |
| ciclofosfamida            |                                                                                                                                                                                                                                    | ●     | ●     |       |       |       |
| MTX/ARA-C/dexa intratecal |                                                                                                                                                                                                                                    | ●     |       | ●     |       |       |
| Dexametasona              | 5mg/m2/día VO o EV en tres dosis, día 1 y 2<br>10mg/m2/día VO o EV en tres dosis los días 3,4 y 5                                                                                                                                  |       |       |       |       |       |
| Ciclofosfamida            | 200mg/m2/día a pasar en 1hs por vía endovenosa. Los días 1 y 2<br>Hidratación 3000ml/m2/día (fluidos balanceados)<br>Profilaxis de cistitis: MESNA (uromitexan) 70mg/m2 EV .<br>Hora 0,4 y 8despues de comenzar la ciclofosfamida. |       |       |       |       |       |

**Bloque A**

| Dosis                    | 1   | 2   | 3       | 4   | 5   |
|--------------------------|-----|-----|---------|-----|-----|
| Dexametasona             | ●●● | ●●● | ●●●     | ●●● | ●●● |
| Vincristina              | ●   |     |         |     |     |
| Citarabina               |     |     |         | ● ● | ● ● |
| Etopósido                |     |     |         | ●   | ●   |
| Metotrexato              | ●   |     |         |     |     |
| Acido folínico           |     | 42  | 48 - 54 |     |     |
| Ifosfamida               |     | ●   | ● ●     | ● ● |     |
| MTX-ARAC-Dexa intratecal |     | ●   |         |     | ●   |

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| Vincristina 1,5,mg/m <sup>2</sup> día 1                          |
| Citarabina 150 mg/m <sup>2</sup> cada 12 hs días 4 y 5           |
| Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> día 4 y 5                        |
| Metotrexate 1gr/m <sup>2</sup> en 4hs                            |
| Ifosfamida 800 mg/m <sup>2</sup> cada 12 hs 5 dosis día 2, 3 y 4 |

**Bloque B**

| Dosis                    | 1   | 2   | 3       | 4   | 5   |
|--------------------------|-----|-----|---------|-----|-----|
| dexametasona             | ●●● | ●●● | ●●●     | ●●● | ●●● |
| Vincristina              | ●   |     |         |     |     |
| Doxorrubicina            |     |     |         | ●   | ●   |
| Metotrexato              | ●   |     |         |     |     |
| Acido folínico           |     | 42  | 48 - 54 |     |     |
| Ciclofosfamida           |     | ●   | ● ●     | ● ● |     |
| MTX-ARAC-Dexa intratecal |     | ●   |         |     |     |

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> día 1                                |
| Doxorrubicina 25 mg/m <sup>2</sup> día 4 y 5                           |
| Metotrexate 1 gr/m <sup>2</sup> en 4 hs                                |
| Ciclofosfamida 200 mg/m <sup>2</sup> cada 12 hs, 5 dosis, día 3, 4 y 5 |

#### Tratamiento para grupo de riesgo 3 y 4

Cairo y colaboradores demostraron la expresión de CD20 en  $\geq 98\%$  de niños y adolescentes con linfoma de células B maduras tratados en el ensayo FAB/LMB 96 (Perkins et al, 2003).

CD20 es un excelente objetivo terapéutico ya que participa en la señalización de las células B y rara vez se elimina o internaliza (Barth et al, 2012). Rituximab, es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de tipo I que induce la apoptosis de células B facilitando la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y complemento. Siendo seguro en combinación con quimioterapia. En adultos con DLBCL y LB aumentó significativamente la SG (Coiffier et al, 2002, 2010; Pfreundschuh et al, 2006; Dunleavy et al, 2013).

En pediatría la incorporación de rituximab en los regímenes de tratamiento de LNH B maduros ha sido foco de investigación durante la última década. El COG (Children's Oncology Group) completó un ensayo piloto de seguridad de un solo brazo, agregando seis dosis de rituximab a la terapia FAB para aquellos pacientes con enfermedad del grupo B (solo estadios III y IV) y C (Goldman et al, 2013, 2014).

El ensayo Intergroup B-NHL Ritux 2010 fue un estudio prospectivo, fase III que incluyó a pacientes con enfermedad del grupo B en estadio III y IV con LDH aumentada, y pacientes del grupo C (Minard-Colin et al, 2016). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia FAB/LMB modificada con o sin rituximab. El análisis intermedio condujo al cierre temprano del estudio basado en la superioridad en la SG en la rama de rituximab. La SG a 1 año fue del 94 % en los pacientes aleatorizados para recibir rituximab y 86 % en el grupo estándar (Minard-Colin et al, 2016).

Actualmente, niños y adolescentes con linfomas B maduro riesgo intermedio y alto alcanzaron SG a 2 años de  $\geq 95\%$  y  $90\%$ , respectivamente, con el uso inmunoterapia con rituximab más quimioterapia (Barth et al., 2013; Goldman et al, 2013, 2014; Frazer et al, 2019).

Se requerirán futuros estudios cuidadosamente diseñados para determinar si la incorporación de rituximab en los pilares de la quimioterapia (FAB/LMB 96, COGANHL01P1, BFM-NHL-90) permitirá reducir la carga de quimioterapia en un intento de mantener una SG a los 2 años, con una reducción concomitante de las toxicidades agudas graves y/o las morbilidades a largo plazo (Miles et al, 2012; Cairo & Pinkerton, 2016; Goldman et al, 2018; Cairo & Beishuizen, 2019).

La guía actual de tratamiento de LNH 2017 del GATLA utiliza rituximab en pacientes riesgo 3 y 4 el día 0 de cada bloque de quimioterapia AA, BB, CC

|                          | Bloque R- AA |     |     |         |     |     |
|--------------------------|--------------|-----|-----|---------|-----|-----|
|                          | Dosis        | 1   | 2   | 3       | 4   | 5   |
| dexametasona             |              | ••• | ••• | •••     | ••• | ••• |
| Vincristina              |              | •   |     |         |     |     |
| Citarabina               |              |     |     |         | • • | • • |
| Etopósido                |              |     |     |         | •   | •   |
| Metotrexato              |              | •   |     |         |     |     |
| Acido folínico           |              |     | 42  | 48 - 54 |     |     |
| Ifosfamida               |              |     | •   | • •     | • • |     |
| MTX-ARAC-Dexa intratecal |              |     | •   |         |     |     |

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 0                                     |
| Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> día 1                                   |
| Citarabina 150 mg/m <sup>2</sup> cada 12 hs días 4 y 5 (4 dosis)          |
| Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> día 4 y 5                                 |
| Metotrexate 5 gr/m <sup>2</sup> en 24 hs día 1                            |
| Ifosfamida 800 mg/m <sup>2</sup> /dosis cada 12hs , 5 dosis días 2, 3 y 4 |

**Bloque R-BB**

| Dosis                    | 1   | 2   | 3       | 4   | 5   |
|--------------------------|-----|-----|---------|-----|-----|
| dexametasona             | ••• | ••• | •••     | ••• | ••• |
| Vincristina no R1        | •   |     |         |     |     |
| Doxorrubicina            |     |     |         | •   | •   |
| Metotrexato              | •   |     |         |     |     |
| Acido folínico           |     | 42  | 48 - 54 |     |     |
| Ciclofosfamida           |     | •   | • •     | • • |     |
| MTX-ARAC-Dexa intratecal |     | •   |         |     | •   |

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 0                                |
| Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> día 1                              |
| Doxorrubicina 25 mg/m <sup>2</sup> día 4 y 5                         |
| Metotrexate 5 gr/m <sup>2</sup> en 24 hs día 1                       |
| Ciclofosfamida 200 mg/m <sup>2</sup> cada 12 hs 5 dosis día 2, 3 y 4 |

**Bloque R-CC**

| Dosis                    | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Dexametasona             | ••• | ••• | ••• | ••• | ••• |
| Vincristina              | •   |     |     |     |     |
| Citarabina               | • • | • • |     |     |     |
| Etopósido                |     |     | • • | • • | •   |
| MTX-ARAC-Dexa intratecal |     |     |     |     | •   |

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> día 0                            |
| Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> día 1                          |
| Citarabina 3 gr/m <sup>2</sup> cada 12 hs 4 dosis día 1 y 2      |
| Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> cada 12 hs 5 dosis días 3, 4 y 5 |

**Enfermedad mínima diseminada y enfermedad mínima residual**

En la última década, varios estudios demostraron que la Enfermedad Mínima Diseminada (EMD) se busca en pacientes sin enfermedad demostrable en MO al diagnóstico. Se realiza mediante reacción en cadena de la polimerasa a larga distancia (LD-PCR) para pacientes t(8;14) positivos o mediante qRT-PCR para pacientes con reordenamientos de genes de inmunoglobulina (Ig) específicos. Es una herramienta poderoso-

sa para estratificar a los pacientes y monitorear la respuesta al tratamiento mediante enfermedad mínima residual (EMR) en sangre periférica después de la terapia de inducción y consolidación, su persistencia se asoció con menor supervivencia.

Recientemente el grupo de estudio AIEOP mostró que agregando una dosis de rituximab después del primer curso de quimioterapia a pacientes con EMR positiva vs, presentaron mejor pronóstico en comparación con los pacientes con EMR positivos tratados solo con quimioterapia. El próximo análisis de los resultados de EMD/EMR en los ensayos Inter B-NHL ritux 2010 (NCT01516580) y B-NHL 2013 (NCT03206671) aportará más datos sobre el rol de rituximab, EMR y EMD.

### **Tratamiento de Linfoma Primario de Células B mediastinal (PMBCL)**

El PMBCL es un LNH-B relativamente raro, que ocurre con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes con predominio femenino. La enfermedad se presenta comúnmente como enfermedad voluminosa y extensión local. Los niños y adolescentes con PMBCL tratados en ensayos pediátricos de linfoma de células B maduras que no incluyeron rituximab no tuvieron los mismos resultados que aquellos con DLBCL o LB. La SG a 5 años para los 42 pacientes tratados en el estudio LMB/FAB 96 fue del 66 % y para los 30 pacientes en estudios BFM secuenciales fue del 70 % (Seidemann et al, 2003; Gerrard et al, 2013).

La evaluación del régimen que contiene rituximab, DA-EPOCH-R (etopósido ajustado en dosis, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, rituximab) en niños y adolescentes mostró los siguientes resultados: el grupo BFM informaron una SG a 2 años del 92,8 % en una serie de 15 pacientes (Woessmann et al, 2013), mientras que una revisión retrospectiva norteamericana que incluyó a 38 pacientes pediátricos describió una SG del 81 % (Giulino-Roth et al., 2017).

El ensayo intergrupar B-NHL Ritux 2010, que incluyó un estudio de un solo brazo de DA-EPOCH R de pacientes con PMBCL, tuvo una SG a 2 años del 69 % (Burke et al, 2017). Queda por definir la terapia óptima para los pacientes con esta enfermedad. Dado que los pacientes diagnosticados con PMBCL son en su mayoría adolescentes y adultos jóvenes, se requerirán estudios intergrupales que incluyan pacientes pediátricos y adultos.

### **Recaídas**

La supervivencia en niños y adolescentes con linfoma de células B maduras recaídos o refractarios es inferior al 30 % (Anoop et al, 2012; Jourdain et al, 2015).

Rituximab en combinación con ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) (R-ICE) es un régimen inicial de uso común para pacientes pediátricos con linfoma de células B maduras en recaída según los resultados de un estudio de un solo brazo (Griffin et al, 2009). De los 20 pacientes evaluables en este estudio del COG, 12 respondieron y 6 se sometieron a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TACPH). Aquellos que no respondieron a R-ICE tuvieron una supervivencia muy corta (Griffin et al, 2009).

Para los pacientes con enfermedad que responde a la quimioterapia, el TMO se considera fundamental en la terapia. El TMO alogénico puede proporcionar un beneficio de control de la enfermedad sobre el TMO autólogo, por el efecto de injerto contra linfoma; sin embargo, los datos hasta la fecha no han mostrado una clara ventaja de supervivencia (Gross et al, 2010; Giulino-Roth et al, 2013).

En el análisis de pacientes pediátricos mostró que las mutaciones de TP53, se asocian significativamente con mayor incidencia de recaídas ( $25 \pm 4$  % frente a  $6 \pm 2$  %,  $p 0,0002$ ). Esto identifica un marcador molecular prometedor para la incidencia de recaídas en LB pediátrico que podría usarse en futuros ensayos clínicos.

El análisis de la combinación de estos 2 parámetros pronósticos (EMD y mutación TP53) será de mucha importancia en el futuro próximo, permitiendo la identificación de pacientes de muy alto riesgo de recaída, intensificando el tratamiento para disminuir el porcentaje de la misma.

## **LINFOMAS LINFOBLASTICOS**

### **Introducción**

El linfoma linfoblástico (LBL) representa el 25-35 % de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) en la infancia y la adolescencia. El 70 a 80%, es de origen T, mientras que 20 a 25% deriva de linfoblastos B. Con

la terapia actual, la SG y la SLE y libre de eventos supera el 80 %. Un desafío adicional es el pronóstico sombrío de los pacientes con enfermedad refractaria o recidivante.

### **Clínica**

El LBL-T afecta 2,5 veces más a niños que a niñas, la mediana de edad al diagnóstico es 9 años (Burkhardt et al, 2005). El 60% de los pacientes con T-LBL presentan masa mediastinal anterior que surge del timo, la cual puede causar compresión de las vías respiratorias o síndrome de la vena cava superior, se acompaña frecuentemente de derrames pleurales o pericárdicos. Un tercio de los pacientes asintomáticos muestran reducción en las dimensiones traqueales cuando se evalúa por Tac de tórax. La mayoría de los pacientes con T-LBL se presenta con enfermedad diseminada (etapa III o IV de Murphy). Presentan infiltración de la médula ósea (MO) entre un 15 y 20% de los pacientes. Menos del 5% muestran sistema nervioso central (SNC) Entre el 10 y 20 % de las neoplasias precursor se presentan como B-LBL (Minard-Colin et al, 2015). El 75% de los LBL B de ocurren en niños menores de 6 años. Si bien pueden existir diferencias sutiles a nivel molecular entre B-LBL y B-ALL se consideran un espectro de la misma entidad de enfermedad, distinguiéndose LBL por tener una compromiso de MO de <25% (Schraders et al, 2009). Las lesiones óseas osteolíticas (26%) y las lesiones cutáneas o subcutáneas (23%) son los sitios más comunes de enfermedad. (Ducassou et al., 2011). Solo el 6% de los pacientes pB-LBL tienen enfermedad del SNC en el momento del diagnóstico. En contraste con T-LBL, la mayoría de los pacientes con B-LBL se presentan con enfermedad en estadios I-II (Lin et al, 2000; Ducassou et al, 2011)

Los líquidos drenados se pueden utilizar para el diagnóstico. Es recomendado iniciar tratamiento con esteroides, tomar medidas para prevenir y tratar el síndrome de lisis tumoral y evitar la sedación o la anestesia Después de la estabilización de la condición clínica, que ocurre generalmente después de 1 o 2 días se recomiendan realizar punción lumbar, de médula ósea y/o biopsias

### **Estadificación**

La estadificación modificada de Murphy o St. Jude se utiliza LBL B y T. La extensión de la enfermedad se evalúa mediante imágenes del cuello, tórax, abdomen y pelvis, punción lumbar con recuento de células de líquido cefalorraquídeo, citología, aspirado de MO y biopsia de médula. Comúnmente son estadificados con tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear (RMN)

Los datos sobre el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) en niños y adolescentes con LNH son limitados. Podría ser útil en la evaluación de respuesta luego de uno o dos ciclos de quimioterapia en pacientes con estadios avanzados. Se sabe que existen algunas causas de falso positivo en niños con masa residual después del tratamiento, la cual puede ser debido a infecciones e inflamación, hiperplasia tímica, grasa o efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos.

Dado que existen pocos datos disponibles sobre estudios con FDG-PET en pacientes pediátricos con LBL, no puede considerarse una herramienta estándar para el diagnóstico o la evaluación de la respuesta. Las guías de tratamiento de LNH pediátrico 2017, grupo GATLA, no incluye evaluación de PET quedando a criterio de cada investigador su utilización

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de LBL se realiza por anatomía patológica, estudios citogenéticos y moleculares del material de las biopsias o aspirados o líquidos enviados para estudio. En LBL B se observaron deleciones de genes de IKZF1 y PAX5 con similar frecuencia que en LLA. Las deleciones de la cadena gamma (marcador del reordenamiento normal de la cadena ligera) estaban presentes en el 22 % de los casos de LBL B, pero en 1% de muestras pacientes con LLA B , lo que aumenta la posibilidad de que LBL B sea derivado de una etapa más madura de la ontogenia de las células B (Meyer et al, 2017). Reordenamientos que involucran al KMT2A gen y BCR ABL no se describieron en LBL B (Pui et al, 2017). Se necesita más estudios para identificar alteraciones que podrían ser utilizadas para la estratificación del riesgo.

El Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL) estableció pautas para la inmunofenotipificación de las leucemias. BFM y AIEOP-BFM establecen características en el inmunofenotipo de leucemia aguda early T (ETP) y de fenotipo mixto (MPAL) (Dworzak et al, 2018), las cuales son utilizadas T-LBL con muestras de fluidos y derrame pleural drenado. Se define por la expresión de CD7, baja

intensidad de CD5 y ausencia de expresión de CD1a, CD4 y CD8 (Coustan-Smith et al, 2009a; Zhang et al, 2012; Usted et al, 2015).

En un análisis de COG en 180 niños y adolescentes con LBL T se muestra un perfil inmunológico similar a T-ALL, pero con mayor incidencia de doble positividad CD4/CD8, lo que indica un fenotipo más maduro (Patel et al, 2012). Cuando se analizan en subgrupos según el inmunofenotipo no hubo diferencias estadísticamente significativas en SLE y SG. El fenotipo early T se presenta en el 10-15% de pacientes con T-ALL y en el 14% de los T-LBL. Con los protocolos de tratamiento actuales no hay diferencias significativas en el pronóstico (Patrick et al, 2014).

El PMBCL es un LNH-B relativamente raro, que ocurre con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes con predominio femenino. La enfermedad se presenta comúnmente como enfermedad voluminosa y extensión local. Los niños y adolescentes con PMBCL tratados en ensayos pediátricos de linfoma de células B maduras que no incluyeron rituximab no tuvieron los mismos resultados que aquellos con DLBCL o LB. La SG a 5 años para los 42 pacientes tratados en el estudio LMB/FAB 96 fue del 66 % y para los 30 pacientes en estudios BFM secuenciales fue del 70 % (Seidemann et al, 2003; Gerrard et al, 2013).

La evaluación del régimen que contiene rituximab, DA-EPOCH-R (etopósido ajustado en dosis, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, rituximab) en niños y adolescentes mostró los siguientes resultados: el grupo BFM informaron una SG a 2 años del 92,8 % en una serie de 15 pacientes (Woessmann et al, 2013), mientras que una revisión retrospectiva norteamericana que incluyó a 38 pacientes pediátricos describió una SG del 81 % (Giulino-Roth et al., 2017).

El ensayo intergrupar B-NHL Ritux 2010, que incluyó un estudio de un solo brazo de DA-EPOCH R de pacientes con PMBCL, tuvo una SG a 2 años del 69 % (Burke et al, 2017). Queda por definir la terapia óptima para los pacientes con esta enfermedad. Dado que los pacientes diagnosticados con PMBCL son en su mayoría adolescentes y adultos jóvenes, se requerirán estudios intergrupales que incluyan pacientes pediátricos y adultos.

### Alteraciones genéticas en LBL T

#### 1. Mutaciones NOTCH1 y / o FBXW7

Las mutaciones en NOTCH1 y / o FBXW7 se observan en un 50% de los pacientes pediátricos con LLA T (T-LLA) las cuales se asocian a mejor sobrevida y respuesta al tratamiento. Callens y colaboradores también observaron una asociación significativa de mutaciones NOTCH1 con mejor SLE. La correlación fue incluso mayor teniendo en cuenta las mutaciones en NOTCH1 y / o FBXW7

#### 2. Pérdida de heterocigosidad de cromosoma 6q

En un análisis descriptivo retrospectivo de pacientes pediátricos T-LBL, la pérdida de heterocigosidad (LOH) en la región cromosómica 6q14-24 (LOH6q) se asoció con mayor riesgo de recaída. Estos pacientes fueron tratados de acuerdo con las estrategias de tratamiento LNH-BFM.

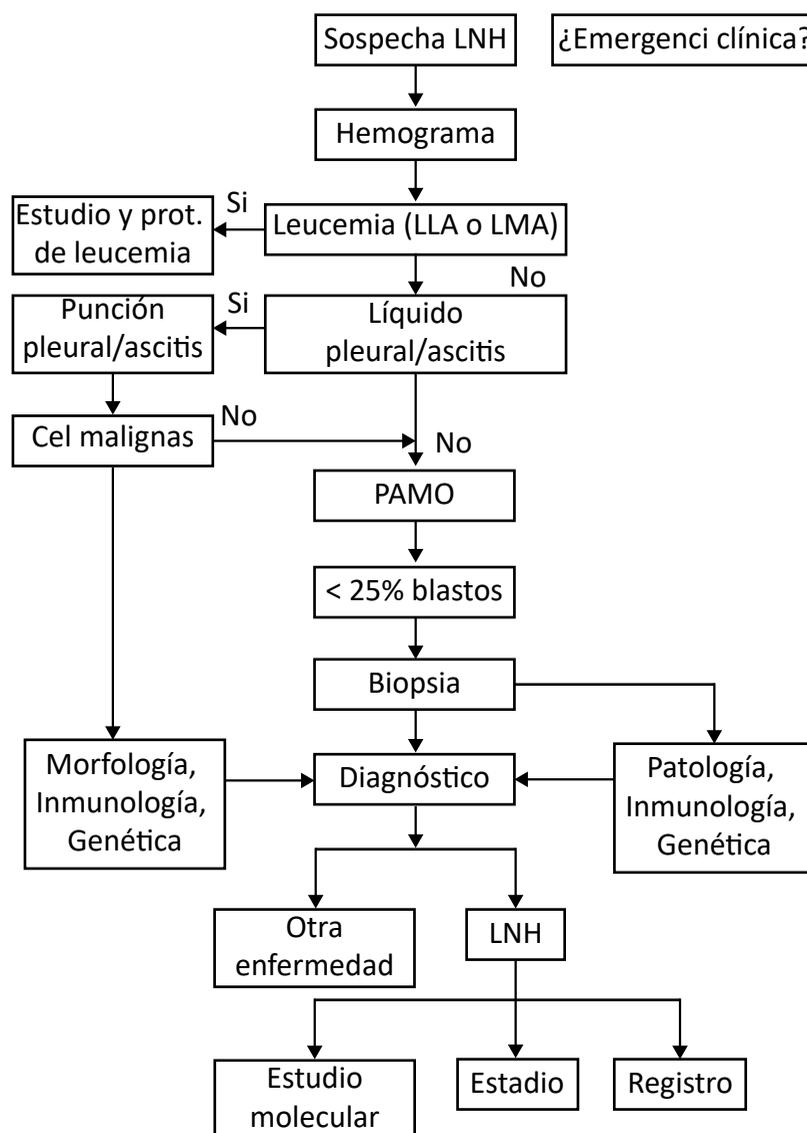
#### 3. Mutaciones de PTEN

En una cohorte de 114 pacientes pediátricos, las mutaciones de PTEN se han detectaron en el 15% de los casos (17/114) con SLE a 5 de 59% para pacientes mutados vs 82% no mutados (Bonn y Burkhardt 2014). El efecto pronóstico desfavorable de las mutaciones de PTEN parece ser anulado por el impacto pronóstico favorable de NOTCH1 ya que cuando se asocian ambas mutaciones se observa mejor SG (Balbach et al, 2016).

La relevancia pronóstica de factores como edad, sexo, estadio, presencia de mediastino nivel de LDH en masa y en suero (Burkhardt et al, 2016) no son utilizados en los sistemas de estratificación actuales. En el protocolo NHL-BFM 90, NHL-BFM 95 y EURO-LB 02, pacientes estadio I/II no recibieron el protocolo II de reinducción II. En LBL T, se sabe que el número de pacientes con enfermedad en estadio I/II es muy bajo, en EURO-LB 02, solo 8 de 233 pacientes con LBL T (3%) fueron diagnosticados con enfermedad en estadio I/II (Landmann et al, 2017). Es importante destacar que no hubo diferencias en la SLE en pacientes con LBL T estadio III en comparación con estadio IV. Pacientes con LBL T y compromiso de SNC tuvieron

una SG a 5 años de 62 % vs 82 % en paciente sin enfermedad. (Termühlen et al, 2013). Los parámetros clínicos resultaron ser insuficientes, por lo que los esfuerzos están dirigidos a la caracterización molecular de LBL T. Podrían ser de importancia pronóstica las aberraciones en el cromosoma 6q14-24, las mutaciones de NOTCH1 (y FBXW7) y las mutaciones de PTEN.

Dichas alteraciones serán de evaluación en el futuro según surja oportunidad de estudios moleculares para nuestro grupo de pacientes.



## Tratamiento

La estrategia de tratamiento BFM para linfoma linfoblástico se basa en el régimen de tratamiento del grupo ALL-BFM. Consiste en una inducción de 9 semanas, una consolidación de 8 semanas y una reinducción de 7 semanas seguido de una etapa de mantenimiento por vía oral hasta una terapia de duración total de 2 años. Los mejores resultados se obtuvieron en el ensayo NHL-BFM 90 con una EFS de 90%.<sup>2</sup> En el protocolo posterior NHL-BFM 95 se evaluó contra el control histórico si la irradiación craneal profiláctica se puede omitir en pacientes sin compromiso del SNC y estadios avanzados de la enfermedad. Los resultados estadísticos de l ensayo muestran que la irradiación craneal puede omitirse en los pacientes sin compromiso del SNC. Sin embargo, la EFS del ensayo NHL-BFM 95 era inferior a la del ensayo NHL-BFM 90.

El ensayo EURO-LB 02 del Grupo Cooperativo Europeo para LNH pediátrico (EICNHL) aceptó que el protocolo NHL-BFM 90 debía ser el brazo de referencia del estudio EURO-LB 02. Los objetivos princi-

pales fueron:

- Evaluar la SLE de pacientes que reciben prednisona o dexametasona durante el tratamiento de Inducción (protocolo I)
- Evaluar si el mantenimiento estándar hasta completar 24 meses de tratamiento puede reducirse a 18 meses de duración total de la terapia (calculada desde el primer día de tratamiento).

El reclutamiento de pacientes comenzó en abril de 2004 y se detuvo en septiembre de 2008 debido a la alta tasa de muertes relacionadas con el tratamiento. Los SLE en EURO-LB 02 fue inferior a la SLE de 90% del ensayo NHL-BFM 90 y 95. Las toxicidades reportadas fueron las esperadas. La tasa de recaídas aisladas o combinadas del SNC fue mayor que en ensayos previos.

Posteriormente a dicho estudio la recomendación fue administrar el tratamiento del protocolo NHL-BFM 90 con el que se que obtuvieron mejores resultados.

#### Esquema de tratamiento:

1. Omite a irradiación craneal profiláctica en pacientes con SNC negativo. Esto ya fue introducido en los ensayos NHL-BFM 95 y EURO-LB 02.
2. Dosis de 10.000 U/m<sup>2</sup> de la E Coli Asparaginasa en el protocolo I de inducción. Esta dosis se administró en el ensayo NHL-BFM 90, se redujo a 5.000 U/m<sup>2</sup> en el ensayo NHL-BFM 95 y se incrementó de nuevo en protocolo EURO-LB 02.
3. Los pacientes con compromiso del SNC positivo al momento del diagnóstico reciben irradiación craneal con 18 Gy si el paciente tiene dos años de edad o más, 12 Gy Los menores de dos años no se irradian.
4. En el caso de una reducción tumoral al día 33 del protocolo I adecuada, definida como una reducción de al menos el 35% del volumen tumoral no se indica ningún tratamiento local adicional. Esta modificación se introdujo en los ensayos NHL-BFM 95 y EURO-LB 02 y no condujo a un aumento de las recaídas locales.
5. Dos PL adicionales con Metotrexato en el protocolo I y el protocolo II para todos los pacientes. Esto se basó en el aumento de recaídas observadas en EURO-LB 02.

#### Esquema de tratamiento para Linfoma Linfoblástico

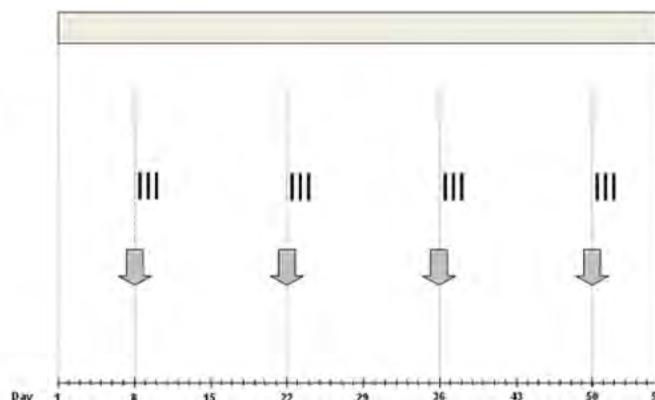
##### Protocolo Mm

**6-Mercaptopurine** p.o.  
25 mg/m<sup>2</sup>/d

**Methotrexate** i.v. (24h)  
5 gm<sup>2</sup>

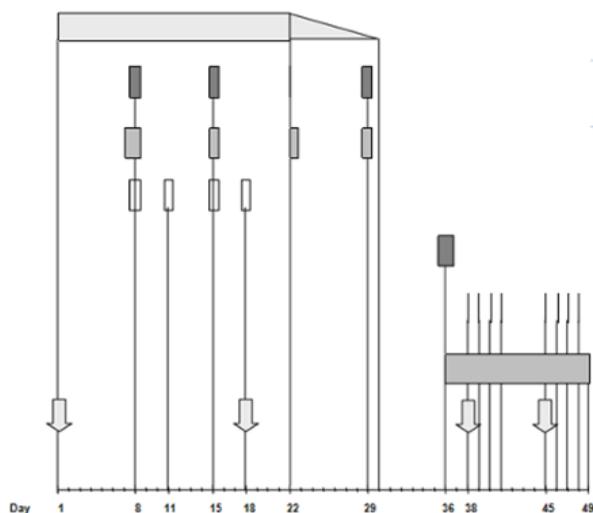
**Folinic Acid** i.v.  
15 mg/m<sup>2</sup>  
at h 42, 48, 54 after start of MTX infusion

**Methotrexate** i.th.



## Reinducción PII

|                                      |                  |
|--------------------------------------|------------------|
| <b>Dexametasona</b>                  | <b>v.o.</b>      |
| 10 mg/m <sup>2</sup> /d              |                  |
| <b>Vincristina</b>                   | <b>i.v.</b>      |
| 1.5 mg/m <sup>2</sup> /d (max. 2 mg) |                  |
| <b>Doxorrubicina</b>                 | <b>i.v. (1h)</b> |
| 30 mg/m <sup>2</sup> /d              |                  |
| <b>E. coli Asparaginasa</b>          | <b>i.v. (1h)</b> |
| 10 000 U/m <sup>2</sup> /d           |                  |
| <b>Cyclofosfamida</b>                | <b>i.v. (1h)</b> |
| 1 000 mg/m <sup>2</sup> /d           |                  |
| <b>Citarabina</b>                    | <b>i.v.</b>      |
| 75 mg/m <sup>2</sup> /d              |                  |
| <b>6-Tioguanina</b>                  | <b>v.o.</b>      |
| 60 mg/m <sup>2</sup> /d              |                  |
| <b>Metotrexate</b>                   | <b>i.t.</b>      |



## Recaída / Progresión

Los LBL B y T en recaída o refractarios continúan teniendo tasas de supervivencia entre 10 y 30% (Schmidt & Burkhardt, 2013).

Los datos disponibles de LBL recaídos muestran que los pacientes sin tratamiento de altas dosis de quimioterapia seguido de TMO autólogo o alogénico casi no tienen posibilidad de cura. En cuanto a la discusión si el TMO autólogo o alogénico es superior, según datos disponibles se observa una tendencia hacia mayor mortalidad relacionada al TMO pero mayor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad luego del TMO alogénico en comparación con autólogo. Sin embargo, el número absoluto de pacientes publicados demasiado pequeño para establecer conclusiones definitivas

## Bibliografía

- Donaldson SS. Finding the Balance in Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30:3158-3159.
- O'Brien MM, Donaldson SS, Whittemore MR, et al. Second malignant neoplasms among survivors of pediatric Hodgkin disease treated with low dose radiation (15-25.5 Gy) And chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:519s (suppl;abstr 10003)
- Friedman DL, Wolden S, Constine K, et al: AHPD0031: A phase III study of dose- intensive therapy for intermediate risk Hodgkin lymphoma- A report from the COG. *Blood* 116:766,2010(abstr).
- Mauz-Körholz C et al. Pediatric Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: Treatment Recommendations of the GPOH-HD Study Group. *Klin Padiatr* 2015; 227: 314-321
- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, Stiefel M, Winkler M, Vilser C, Dieckmann K, Karlén J, Bergsträsser E, Fosså A, Mann G, Hummel M, Klapper W, Stein H, Vordermark D, Kluge R, Körholz D. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPO-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3680-6.
- Jamie E. Flerlage et al. Staging Evaluation and Response Criteria Harmonization (SEARCH) for Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma (CAYHL): Methodology statement. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26421
- Veron D et al. Risk-Adapted Therapy with ABVD for Low- and Intermediate-Risk Patients and Oepa-Copdac for High Risk Patients Plus Involved-Field Radiation Therapy (IFRT) Based on Prognosis at Diagnosis and Early Response: Results from Pediatric Argentinian Collaborative Group Gatla Study for Children and Adolescents with Hodgkin Lymphoma. *Blood*; Volume 136, Supplement 1, 5 November 2020, Page 13.

- Mauz-Körholz C et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *The LANCET Oncology*; Volume 23, ISSUE 1, p125-137, January 2022
- Egan, G., Goldman, S. & Alexander, S. Mature B-NHL in children, adolescents and young adults: current therapeutic approach and emerging treatment strategies. *Br. J. Haematol.* 185, 1071–1085 (2019).
- Cairo, M. S. & Beishuizen, A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. *Br. J. Haematol.* 185, 1021–1042 (2019).
- Burkhardt, B. & Hermiston, M. L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br. J. Haematol.* 185, 1158–1170 (2019).
- Larose, H., Burke, G. A. A., Lowe, E. J. & Turner, S. D. From bench to bedside: the past, present and future of therapy for systemic paediatric ALCL, ALK. *Br. J. Haematol.* 185, 1043–1054 (2019).
- Woessmann, W. et al. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. *Blood* 135, 1124–1132 (2020).
- Minard-Colin, V. et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J. Clin. Oncol.* 33, 2963–2974 (2015).
- Hochberg, J., Flower, A., Brugieres, L. & Cairo, M. S. NHL in adolescents and young adults: A unique population. *Pediatr. Blood Cancer* 65, e27073 (2018).

**Anexo de tratamientos****R-CHOP**

|                |                                      |    |          |
|----------------|--------------------------------------|----|----------|
| Rituximab      | 375 mg/m <sup>2</sup>                | IV | Día 0    |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m <sup>2</sup>                | IV | Día 1    |
| Vincristina    | 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg/día) | IV | Día 1    |
| Doxorrubicina  | 50 mg/m <sup>2</sup>                 | IV | Día 1    |
| Prednisona     | 100 mg                               | VO | Días 1-5 |

Cada 21 días

**R-CVP**

|                |                                      |    |          |
|----------------|--------------------------------------|----|----------|
| Rituximab      | 375 mg/m <sup>2</sup>                | IV | Día 0    |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m <sup>2</sup>                | IV | Día 1    |
| Vincristina    | 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg/día) | IV | Día 1    |
| Prednisona     | 40 mg/m <sup>2</sup>                 | VO | Días 1-5 |

**R-miniCHOP**

|                |                       |    |          |
|----------------|-----------------------|----|----------|
| Rituximab      | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 0    |
| Ciclofosfamida | 400 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 1    |
| Vincristina    | 1 mg/m <sup>2</sup>   | IV | Día 1    |
| Doxorrubicina  | 25 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Día 1    |
| Prednisona     | 40 mg                 | VO | Días 1-5 |

**ESHAP**

|                   |                        |    |          |
|-------------------|------------------------|----|----------|
| Etopósido         | 40 mg/m <sup>2</sup>   | IV | Días 1-4 |
| Metilprednisolona | 500 mg                 | IV | Días 1-4 |
| Cisplatino        | 25 mg/m <sup>2</sup>   | IV | Días 1-4 |
| Ara-C             | 2000 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 5    |

Gotas oftálmicas con dexametasona.

**MINE**

|              |                        |    |               |
|--------------|------------------------|----|---------------|
| Ifosfamida   | 1330 mg/m <sup>2</sup> | IV | Días 1-3 (IC) |
| Mesna        | 1330 mg/m <sup>2</sup> | IV | Días 1-3 (IC) |
| Mitoxantrona | 8 mg/m <sup>2</sup>    | IV | Día 1         |
| Etopósido    | 65 mg/m <sup>2</sup>   | IV | Días 1-3      |

**DA-EPOCH-R**

|                |                       |    |                                                        |
|----------------|-----------------------|----|--------------------------------------------------------|
| Rituximab      | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 1                                                  |
| Etopósido      | 50 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Días 1-2-3-4 (IC)                                      |
| Vincristina    | 0.4 mg/m <sup>2</sup> | IV | Días 1-2-3-4 (IC)                                      |
| Doxorrubicina  | 10 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Días 1-2-3-4 (IC)                                      |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 5                                                  |
| Prednisona     | 60 mg/m <sup>2</sup>  | VO | Cada 12 hs días 1 al 5                                 |
| Filgrastim     | 5 ugr/kg/día          |    | Comenzar el día 6 hasta la recuperación de neutrófilos |

Las dosis de etopósido, adriblastina y ciclofosfamida se incrementan un 20% el siguiente ciclo si no existió neutropenia <500PMN/mm<sup>3</sup> y se reducen un 20% si existió neutropenia <500/mm<sup>3</sup> y/o plaquetopenia <20.000/mm<sup>3</sup>.

## Hyper CVAD

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

|                      |                                                         |         |                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------|---------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ciclos 1, 3, 5 y 7:  |                                                         |         |                                                                                                                                                                                                                          |
| Ciclofosfamida (CFM) | 300 mg/m <sup>2</sup>                                   | IV      | En 2 hs cada 12 hs por 6 dosis en los días 1-3.                                                                                                                                                                          |
| Mesna                | 600 mg/m <sup>2</sup>                                   | IV (IC) | Días 1-3, comenzando 1 hora antes de la CFM y terminando 12 hs después de finalizada la CFM.                                                                                                                             |
| Vincristina          | 2 mg                                                    | IV      | Días 4 y 11                                                                                                                                                                                                              |
| Doxorrubicina        | 50 mg/m <sup>2</sup>                                    | IV      | Día 4                                                                                                                                                                                                                    |
| Dexametasona         | 40 mg/día                                               | IV/VO   | Días 1-4 y 11-14.                                                                                                                                                                                                        |
| Ciclos 2, 4, 6 y 8:  |                                                         |         |                                                                                                                                                                                                                          |
| MTX                  | 1 g/m <sup>2</sup>                                      | IV      | 200 mg/m <sup>2</sup> en 2 hs, luego 800 mg/m <sup>2</sup> 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 <0.1 µM. Si no se alcanza un nivel <0.1 µM al finalizar, leucovorina 50 mg IV cada 6 hs. |
| Ara-C                | 3 g/m <sup>2</sup><br>(1 g/m <sup>2</sup> en > 60 años) | IV      | Goteo en 2 hs cada 12 hs por 4 dosis, días 2 y 3.                                                                                                                                                                        |

El momento del inicio del 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 nórdico MCL2

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

### Maxi-CHOP:

|                |                        |    |          |
|----------------|------------------------|----|----------|
| Ciclofosfamida | 1200 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 1    |
| Doxorrubicina  | 75 mg/m <sup>2</sup>   | IV | Día 1    |
| Vincristina    | 2 mg                   | IV | Día 1    |
| Prednisona     | 100 mg                 | IV | Días 1-5 |

### Altas dosis de Ara-C:

Infusión endovenosa en 3 hs.

|           |                       |    |                         |
|-----------|-----------------------|----|-------------------------|
| < 60 años | 3 gr/m <sup>2</sup>   | IV |                         |
| > 60 años | 2 gr/m <sup>2</sup>   | IV |                         |
| Rituximab | 375 mg/m <sup>2</sup> | 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/m<sup>2</sup> como purga *in vivo*. Se colectan precursores hematopoyéticos de sangre periférica.

Trasplante autólogo de médula ósea.

### DHAP

|              |                                   |                   |           |
|--------------|-----------------------------------|-------------------|-----------|
| Cisplatino   | 100 mg/m <sup>2</sup>             | IV (IC) en 24 hs. | Día 1     |
| Ara-C        | 2 gramos/m <sup>2</sup> cada 12hs | IV en 3hs         | Día 2     |
| Dexametasona | 40 mg/día                         | IV o VO           | Día 1 a 4 |

Gotas oftálmicas con dexametasona. Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento. Ciclos cada 21 a 28 días.

**ICE**

|              |                          |                                                      |           |
|--------------|--------------------------|------------------------------------------------------|-----------|
| Ifosfamida   | 5000 mg/m <sup>2</sup>   | IV IC                                                | Día 2     |
| Mesna        | 5000 mg/m <sup>2</sup>   | IV IC                                                | Día 2     |
| Mesna        |                          | Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales de MESNA en IC |           |
| Carboplatino | AUC = 5*, 800mg (máxima) | IV                                                   | Día 2     |
| Etopósido    | 100 mg/m <sup>2</sup>    | IV en 2hs                                            | Días 1-3  |
| Filgrastim   | 5 ugr /kg/día            | SC                                                   | Días 5-12 |

\* Fórmula de Calvert: Usar AUC = 5

<https://www.easycalculation.com/es/medical/carboplatin-dose-calculator.php>

**BENDAMUSTINE**

|              |                       |    |            |
|--------------|-----------------------|----|------------|
| Bendamustine | 120 mg/m <sup>2</sup> | IV | Días 1 y 2 |
|--------------|-----------------------|----|------------|

**R-BENDAMUSTINE**

|              |                       |    |            |
|--------------|-----------------------|----|------------|
| Rituximab    | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 1      |
| Bendamustine | 90 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Días 1 y 2 |

**Obinutuzumab bendamustine**

|              |                      |    |                                                             |
|--------------|----------------------|----|-------------------------------------------------------------|
| Obinutuzumab | 1000 mg              | IV | Día 1, 8 y 15 el primer ciclo. Día 1 a partir del 2do ciclo |
| Bendamustine | 90 mg/m <sup>2</sup> | IV | Días 1 y 2                                                  |

Ciclos cada 28 días

**Polatuzumab rituximab bendamustina**

|                      |                       |    |            |
|----------------------|-----------------------|----|------------|
| Rituximab            | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 0      |
| Bendamustina         | 90 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Día 1 y 2* |
| Polatuzumab vedotin* | 1.8 mg/kg             | IV | Día 1**    |

Cada 21 días x 6 ciclos máximo.

\*Día 0 y 1 luego del ciclo 1

\*\*Día 0 luego del ciclo 1

**R-CHOEP**

|                |                       |    |             |
|----------------|-----------------------|----|-------------|
| Rituximab      | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 0       |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 1       |
| Doxorrubicina  | 50 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Día 1       |
| Vincristina    | 1.4 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 1       |
| Etopósido      | 100 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 1 al 3  |
| Prednisona     | 100 mg                | VO | Días 1 al 5 |

Ciclos cada 21 días

**R Lenalidomida**

|              |                       |    |                                                     |
|--------------|-----------------------|----|-----------------------------------------------------|
| Rituximab    | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 1, 8, 15, 22 de ciclo 1 luego día 1 ciclo 1 a 6 |
| Lenalidomida | 20 mg                 | VO | Días 1 a 21 ciclo 1 a 12                            |

Cada 28 días

**IGEV**

|                   |                        |    |             |
|-------------------|------------------------|----|-------------|
| Ifosfamida        | 2000 mg/m <sup>2</sup> | IV | Días 1 al 4 |
| Mesna             | 2600 mg/m <sup>2</sup> | IV | Días 1 al 4 |
| Gemcitabina       | 800 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Día 1       |
| Vinorelbine       | 20 mg/m <sup>2</sup>   | IV | Día 1       |
| Metilprednisolona | 100 mg                 | VO | Días 1 al 4 |

Cada 21 días

**GEDOX/GEMOX**

|              |                        |         |             |
|--------------|------------------------|---------|-------------|
| Gemcitabina  | 1000 mg/m <sup>2</sup> | IV      | Días 1 y 8  |
| Oxaliplatino | 100 mg/m <sup>2</sup>  | IV      | Días 1 y 8  |
| Dexametasona | 40 mg                  | IV o VO | Días 1 al 4 |

**GEDOX/GEMOX (otro)**

|              |                        |         |             |
|--------------|------------------------|---------|-------------|
| Gemcitabina  | 1200 mg/m <sup>2</sup> | IV      | Días 1 y 8  |
| Oxaliplatino | 100 mg/m <sup>2</sup>  | IV      | Día 1       |
| Dexametasona | 40 mg                  | IV o VO | Días 1 al 5 |

**GEMP-P**

|                   |                          |         |                |
|-------------------|--------------------------|---------|----------------|
| Gemcitabina       | 1000 mg/m <sup>2</sup>   | IV      | Días 1, 8 y 15 |
| Cisplatino        | 100 mg/m <sup>2</sup> IV | IV      | Día 15         |
| Metilprednisolona | 1000 mg                  | VO o IV | Día 1 al 5     |

Ciclos cada 28 días

**GVD**

|                                          |                       |    |            |
|------------------------------------------|-----------------------|----|------------|
| Gemcitabina                              | 800 mg/m <sup>2</sup> | IV | Días 1 y 8 |
| Vinorelbine                              | 15 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Días 1 y 8 |
| Doxorrubicina LIPOS.10 mg/m <sup>2</sup> | 10 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Días 1 y 8 |

**ABVD**

|             |                       |    |        |
|-------------|-----------------------|----|--------|
| Adriamicina | 25 mg/m <sup>2</sup>  | IV | 1 y 15 |
| Bleomicina  | 10 mg/m <sup>2</sup>  | IV | 1 y 15 |
| Vinblastina | 6 mg/m <sup>2</sup>   | IV | 1 y 15 |
| Dacarbazina | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV | 1 y 15 |

**BEACOPP****(En negrita y entre paréntesis las dosis que corresponden al BEACOPP escalado)**

|                |                                     |    |       |
|----------------|-------------------------------------|----|-------|
| Bleomicina     | 10 mg/m <sup>2</sup>                | IV | 8     |
| Etopósido      | 100 <b>(200)</b> mg/m <sup>2</sup>  | IV | 1 a 3 |
| Doxorrubicina  | 25 <b>(35)</b> mg/m <sup>2</sup>    | IV | 1     |
| Ciclofosfamida | 650 <b>(1200)</b> mg/m <sup>2</sup> | IV | 1     |
| Vincristina    | 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máximo 2 mg) | IV | 8     |
| Procarbicina   | 100 mg/m <sup>2</sup>               | VO | 1 a 7 |
| Prednisona     | 40 mg/m                             | VO | 1     |

**BEGEV**

|              |                       |    |            |
|--------------|-----------------------|----|------------|
| Gemcitabina  | 800 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 1 y 4  |
| Bendamustina | 90 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Día 2 y 3  |
| Vinorelbine  | 20 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Día 1      |
| Meprednisona | 100 mg                | VO | Días 1 a 4 |

Cada 21/28 días

**Brentuximab**

|                                      |           |    |                 |
|--------------------------------------|-----------|----|-----------------|
| Brentuximab                          | 1.8 mg/kg | EV | Cada 3 semanas. |
| Si toxicidad grado >2<br>Brentuximab | 1.3 mg/kg | EV | Cada 3 semanas. |

El brentuximab puede aplicarse ambulatorio, pero se ha reportado toxicidad infusional &gt; grado 2.

**Anti PD1**

|               |         |    |              |
|---------------|---------|----|--------------|
| Nivolumab     | 3 mg/kg | EV | Cada 14 días |
| Pembrolizumab | 200 mg  | EV | Cada 21 días |

**Brentuximab vedotin - AVD**

|             |                       |    |        |
|-------------|-----------------------|----|--------|
| Brentuximab | 1.2 mg/kg             | IV | 1 y 15 |
| Adriamicina | 25 mg/m <sup>2</sup>  | IV | 1 y 15 |
| Vinblastina | 6 mg/m <sup>2</sup>   | IV | 1 y 15 |
| Dacarbazina | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV | 1 y 15 |

\*La profilaxis con factores estimulantes de colonias granulocíticas es imperiosa.

**Brentuximab vedotin - CHP**

|                |                       |    |          |
|----------------|-----------------------|----|----------|
| Brentuximab    | 1.8 mg/kg             | IV | Día 1    |
| Ciclofosfamida | 750 mg/m <sup>2</sup> | IV | Día 1    |
| Doxorrubicina  | 50 mg/m <sup>2</sup>  | IV | Día 1    |
| Prednisona     | 100 mg                | VO | Días 1-5 |

**Belinostat**

|            |                        |    |            |
|------------|------------------------|----|------------|
| Belinostat | 1000 mg/m <sup>2</sup> | IV | Días 1 a 5 |
|------------|------------------------|----|------------|

Ciclo cada 21 días

**Inhibidores de la Bruton tirosina kinasa**

|               |                             |    |                                                            |
|---------------|-----------------------------|----|------------------------------------------------------------|
| Ibrutinib     | 560 mg/día (L. Manto)       | VO | Continuo.<br>Hasta toxicidad o progresión<br>de enfermedad |
|               | 420 mg/día (LLC/MW)         | VO |                                                            |
| Acalabrutinib | 100 mg c/12 hs              | VO |                                                            |
| Zanubrutinib  | 160 mg c/12 hs o 320 mg/día | VO |                                                            |

**MATRIX**

Inmunoquimioterapia en inducción. MATRIX (RamaC)

| Agente      | Dosis                               | Administración                                                       |
|-------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Metotrexato | 3.5g /m <sup>2</sup> en 500 ml Dx5% | Día 1 (20% en 15 min, el resto 3 hs)                                 |
| Leucovorina | 50 mg a las 24 hs                   | EV cada 6 hs. (3 dosis).<br>Luego 15 mg vía oral cada 6 hs (6 dosis) |
| Citarabina  | 2 g/m <sup>2</sup>                  | Días 2 y 3 (cada 12 hs, en infusión EV de 3 horas)                   |
| Rituximab   | 375 mg/m <sup>2</sup>               | Días -5 y 0                                                          |
| Tiotepa     | 30 mg/m <sup>2</sup> en 500 mL Dx5% | Día 4 (infusión EV en 30 minutos)                                    |

Ciclos cada 21 días por 4 ciclos Medidas adicionales: hidratación y alcalinización

Colirio con esteroides

Filgrastim 300 mcg día desde día 6

**Metrotexate ARA C**

Metotrexato y citarabina. Estudio IELSG#20

| Agentes     | Dosis                                         | Administración                                            |
|-------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Metotrexato | 3.5 g/m <sup>2</sup> en 500 ml de Dx 5%       | día 1 (EV, 20% en 15 min, resto en 3 hs)                  |
| Leucovorina | 50 mg a las 24 hs. del inicio del metotrexato | EV cada 6 hs (3 dosis) luego 15 mg VO cada 6 hs (6 dosis) |
| Citarabina  | 2 g/m <sup>2</sup> en 500 ml de Dx5%          | Días 2 y 3 (cada 12 hs infusión EV 3 hs)                  |

Ciclos cada 21 días por 4 ciclos. Medidas adicionales: hidratación y alcalinización

Colirio con esteroides

Filgrastrim 300 mcg día desde día 6

**R-CODOX-M R-IVAC (esquema Magrath modificado)**

| R-CODOX-M <65 años (ciclo 1 y 3)                                               |                                  |            |                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Rituximab                                                                      | 375 mg/m <sup>2</sup>            | IV         | Día 1 y 10                                                                  |
| Vincristina                                                                    | 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx. 2mg) | IV         | Día 1 y 8                                                                   |
| Doxorrubicina                                                                  | 40 mg/m <sup>2</sup>             | IV         | Día 1                                                                       |
| Ciclofosfamida                                                                 | 800 mg/m <sup>2</sup>            | IV         | Día 1                                                                       |
| Ciclofosfamida                                                                 | 200 mg/m <sup>2</sup>            | IV         | Día 2-5                                                                     |
| Metotrexato                                                                    | 3000 mg/m <sup>2</sup>           | IV         | Día 10                                                                      |
| Leucovorina                                                                    | 15 mg/m <sup>2</sup>             | IV-VO      | A las 36 hs de inicio de metotrexato cada 3 horas hasta dosaje <0,1 umols/L |
| Citarabina                                                                     | 70 mg                            | Intratecal | Días 2 y 4                                                                  |
| Metotrexato                                                                    | 12.5 mg                          | Intratecal | Día 15                                                                      |
| G-CSF                                                                          | 300 mcg                          | SC         | Día 13 hasta neutrófilos >1000/mm <sup>3</sup>                              |
| R-CODOX-M >65 años: Todo el esquema igual excepto el metotrexato (ciclo 1 y 3) |                                  |            |                                                                             |
| Metotrexato                                                                    | 1000 mg/m <sup>2</sup>           | IV         | Día 10                                                                      |

| R-IVAC <65 años (ciclo 2 y 4) |                        |             |            |
|-------------------------------|------------------------|-------------|------------|
| Rituximab                     | 375 mg/m <sup>2</sup>  | IV          | Día 1 y 10 |
| Etopósido                     | 60 mg/m <sup>2</sup>   | IV          | Día 1-5    |
| Ifosfamida                    | 1500 mg/m <sup>2</sup> | IV          | Día 1-5    |
| Mesna                         | 1500 mg/m <sup>2</sup> | IV          | Día 1-5    |
| Citarabina                    | 2000 mg/m <sup>2</sup> | IV c/ 12 hs | Día 1-2    |
| Metotrexato                   | 12.5 mg                | Intratecal  | Día 5      |
| Prednisona                    | 0.5%                   | Intraocular | Días 1-5   |

|                                                                                      |                        |    |                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----|-----------------------------------------------|
| G-CSF                                                                                | 300 mcg                | SC | Día 7 hasta neutrófilos >1000/mm <sup>3</sup> |
| R-IVAC >65 años: Todo el esquema igual excepto citarabina e ifosfamida.(ciclo 2 y 4) |                        |    |                                               |
| Citarabina                                                                           | 1000 mg/m <sup>2</sup> | IV | Días 1-2                                      |
| Ifosfamida                                                                           | 1000 mg/m <sup>2</sup> | IV | Días 1-5                                      |

Regimen Magrath reduce dosis de metotrexato y citarabina. Mostró SLP a 2 años de 64% y en alto riesgo SLP 2 años 49%. (1996)

**IMPORTANTE:** medidas para evitar inyección accidental en el LCR.

La vincristina es una droga vesicante, incolora, que se administra en bolo EV. Por dichas características es fundamental tomar medidas de seguridad que ayuden a diferenciarla de la citarabina que se usará como quimioterapia intratecal.

Sugerencias:

- No coincidir el día de aplicación de vincristina EV con el de la medicación intratecal.
- Etiquetar la preparación de vincristina: **USO EXCLUSIVO ENDOVENOSO**
- Administrar vincristina a través de goteo en lugar de usar jeringas (*Oncology Nursing Society*)