

PAUTAS de DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO en Hematología

Agosto 2005; 1 (2). Cátedra de Hematología. Departamento Clínico de Medicina. HOSPITAL DE CLÍNICAS «DR. MANUEL QUINTELA»

Equipo docente

Dra. Martha Nese	PROFESORA DIRECTORA
Dra. Lilián Díaz	PROFESORA AGREGADA
Dr. Pablo Muxi	PROFESOR AGREGADO
Dra. Silvia Pierri	PROFESORA ADJUNTA
Dra. Mariana Stevenazzi	ASISTENTE
Dra. Gabriela de Gálvez	ASISTENTE
Dr. Gabriel Borelli	ASISTENTE
Dra. Laura Topolansky	ASISTENTE

Dirección:
Hospital de Clínicas 8° piso.
Avda. Italia s/n.
CP 11.400. Montevideo, Uruguay.
Teléfono: (598 2) 487 5842

Sitio web:
<http://www.dcmecina.edu.uy>



CONTENIDO

Introducción	16
Diagnóstico y estadificación Ganglio linfático.	16
Algoritmo de estudio	17
Tratamiento LNH	19
Tratamiento en Linfomas Foliculares	21
Linfoma del Manto	24
Linfomas Extranodales	24
Anexo 1	24
Bibliografía	25

Imágenes que ilustran las actividades desarrolladas en la Cátedra de Hematología con la presencia de Profesores invitados. Al finalizar las actividades, un momento de amena confraternización es captado por la cámara.

Prof. Dra. Marta Nese
DIRECTORA DE LA CÁTEDRA DE HEMATOLOGÍA

Participan

Dra. Acosta Giselle
Prof. de Anatomía Patológica

Dra. Arbes Patricia
Patóloga

Dra. Bonomi Rossana
Hematóloga Esp. en Genética Asoc. Española

Dra. Beñarán Beatriz
Hematóloga
Ex Prof. Adj. Medicina y Asistente de Hematología, CRAMI

Dr. Borelli Gabriel
Asistente Clínica Hematológica, Serv. Hematología Hospital Maciel

Dra. Bruzzone Margarita
Clínica Médica C

Dr. Camacho Luis
Clínica Médica C

Dra. Caneiro Ada
Hematóloga Hospital Británico

Dra. Carnelli Alicia
Oncóloga COMEPA, Hospital Escuela del Litoral Paysandú FEMI

Dr. Carnelli Américo
Oncología Clínica

Dra. Carrizo Cecilia
Ex Asistente de Clínica Hematológica, Prof. Adj. Clínica Médica Hosp. Maciel

Dra. Cawen Laura
Oncología Clínica

Dra. Costa Virginia
Ex Asistente de Clínica Hematológica
Prof. Adj. Clínica Médica 2 Hospital Pasteur, Hospital Militar

Dr. Correa Fernando
Ex Asistente de Clínica Hematológica
Prof. Adj. Clínica Médica

Dr. Cuña Algenor
FEMI

Dra. Damiano Sandra
Hematóloga INDO

Dau Carlos
Hematólogo del INDO

Dra. Delgado Lucía
Prof. Agdo. Oncología Clínica

Dr. De Bellis Roberto
Prof. de Hematología, Hospital Británico

Dra. Decola Adriana
Oncología Clínica

Dra. De Galvez Gabriela
Asistente, Clínica Hematológica

Dr. Desiervo Andrés
Clínica Hematológica

Dra. Díaz Lilian
Prof. Agdo. Clínica Hematológica

Dra. Di Matteo Carina
Prof. Adj. Anatomía Patológica

Dra. Estévez Ana Laura
Hematóloga Hospital de San José, AMSJ, FEMI

Dr. Gabus Raúl
Ex Asistente de Clínica Hematológica
Servicio Hematología Hospital Maciel, Hosp. Evangélico

Dr. Galeano Sebastián
Hematólogo
Servicio Hematología Hospital Maciel

Dra. García Ana María
Ex Prof. Adj. Clínica Hematológica
Prof. Agdo. Laboratorio de Patología
Clínica Hospital Pereira Rossell

Dra. González Marianela
Hematóloga Hospital de Salto

Dra. Gossio Elvira
Hematóloga Casa de Galicia, CUDAM, CAMEDUR, Durazno FEMI

Dr. Giordano Hugo
Esp. en Laboratorio Clínico
Asoc. Española

Consenso Nacional de LNH: linfomas foliculares, linfomas difusos a grandes células, linfomas del manto, linfomas extranodales

COORDINADORA GENERAL Prof. Dra. Martha Nese
Directora de la Cátedra de Hematología, Departamento Clínico de Medicina

ELABORACIÓN PRE CONSENSO

Dr. Pablo Muxí. Prof. Agdo. Clínica Hematológica.
Dra. Cecilia Guillermo. Ex. Prof. Adj. Clínica Hematológica.
Dr. Gabriel Borelli. Asistente Clínica Hematológica.
Dr. Daniel Varela. Prof. Agdo. Clínica Quirúrgica.
Dra. Ana Mariño. Prof. Agda. de Anatomía Patológica.
Dra. C. Di Matteo. Prof. Adj. de Anatomía Patológica.
Dr. Hugo Giordano. Esp. Laboratorio Clínico.
Dra. Faride Uturbey. Asistente de Citogenética.
Dra. Margarita García Fontes. Prof. Agda. Radiología.
Dr. Álvaro Luongo. Prof. de Radioterapia.
Dra. Alicia Ceres. Ex Prof. Adj. Clínica Hematológica.
Dr. Lem Martínez. Ex Asistente de Clínica Hematológica.
Dr. Roberto De Bellis. Prof. de Clínica Hematológica.
Dra. Martha Nese. Prof. de Clínica Hematológica.

INTRODUCCIÓN

Los LNH constituyen un grupo heterogéneo de cánceres que tienen diferentes modelos de comportamiento y diversas respuestas al tratamiento.^{1,2} Se originan generalmente en los tejidos linfoides y pueden diseminarse a otros órganos.

El diagnóstico y tratamiento de los linfomas requiere de equipos multidisciplinares y revisiones periódicas para acompañar los avances en el conocimiento.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

HISTORIA Y EXAMEN CLÍNICO COMPLETOS

1. Estudios indispensables

Laboratorio

Hemograma con índices corpusculares y clasificación.

Funcional y enzimograma hepático (bilirrubina total, directa, indirecta, gamma-glutamyl-transpeptidasa, GOT, GPT, fosfatasa alcalina).

LDH.

VES.

PEF.

Azoemia, creatinina, ionograma.

Uricemia.

Glicemia.

Serología: VIH, hepatitis B y C, virus de Epstein Barr.

Examen de orina.

Biopsia de ganglio con inmunohistoquímica

Inmunohistoquímica

Linfoma folicular CD20 (+), CD3, CD10, CD79 a, CD19, CD5(-), bcl-2, cyclina D1, CD23.

Linfoma del manto: CD20, CD3, CD5, cyclina D1.

Linfoma a grandes células B: CD20, CD3, CD10, bcl-6, bcl-2, MKB (Ki67), CD5.

Dra. Gualco Gabriela
Esp Patología Clínica

Dra. Iglesias Teresa
Lab. Central Hospital de Clínicas

Dr. Isaurralde Hugo
Ex Asistente de Clínica Hematológica,
Prof. Adj. Dpto. Emergencia Hospital de Clínicas, CITMO

Dra. Jordan Ximena
Clínica Hematológica

Dra. Kescheran Francis
Asistente Clínica Médica A

Dra. Kollar Patricia
Ex Asistente de Clínica Hematológica,
Servicio Hematología Hospital Maciel

Dra. Lens Daniela
Hematóloga
Prof. Adj. Dpto. Básico de Medicina

Dra. Lizarralde Adelina
Hematóloga CAMS Soriano,
AMEDRIN Fray Bentos, FEMI

Dr. Lorenzelli Amílcar
FEMI

Dra. Magariños Alicia
Ex Asistente de Clínica Hematológica,
Presidente Soc. Hematología del Uruguay,
Serv. Hematología Hospital Maciel,
CASMU, Casa de Galicia

Dr. Marchetti Nicolás
Hematólogo Maldonado

Dra. Martínez Claudia
Clínica Hematológica, Casa de Galicia

Dr. Martínez Lem
Ex Asistente de Clínica Hematológica,
Director Serv. Hematología Hospital Militar,
Asoc. Española

Dr. Méndez Manuel
Anatomía Patológica

Dra. Moirano Claudia
Hematóloga Hospital Rivera

Dra. Monteserin Noela
Clínica Hematológica

Dra. Moro Isabel
Clínica Hematológica

Dra. Motta Gabriela
CH Pereira Rossell, MUCAM

Dra. Murieda Berta
Hematóloga INDO

Dra. Musto Ma. Luisa
Anatomía Patológica

Dr. Muxi Pablo
Prof. Agdo. Clínica Hematológica, Hospital Británico

Dra. Nese Martha
Prof. Clínica Hematológica
Directora de la Cátedra de Hematología

Dr. Noble Marcelo
Hospital de Florida, FEMI

Dra. Novoa María de los Ángeles
Hematóloga Hospital Militar
Asociación Española

Dr. Novoa Ernesto
Ex. Prof. Adj. Clínica Hematológica
Dir. Serv. Hematología Hospital Policial,
FEMI

Dra. Parodi Mónica
Clínica Hematológica,
SMI, CUDAM

Dra. Pierri Silvia
Prof. Adj. Clínica Hematológica,
Hospital Británico

Dra. Piriz Beatriz
Hematóloga Hospital Lavalleja, FEMI

Robinson Ma Isabel
Residente Anatomía Patológica

Dr. Rodríguez Robinson
Prof. Agdo. Oncología Clínica

Dr. Pomoli Santiago
Hematólogo Hospital Militar, Serv.
Hematología Hospital Maciel

Dr. Porta Daniel

Linfoma de Burkitt: CD45, CD20, CD3, CD10, Ki67.

Biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica
Mielograma con inmunofenotipo, eventual citogenética.

Imagenología

Radiografía de tórax.
TC de tórax, abdomen y pelvis.
Ecografía de abdomen y pelvis.

Valoración cardiovascular

ECG.
Ecocardiograma.

2. Estudios opcionales (según caso clínico)

Biopsia de ganglio con inmunofenotipo por citometría de flujo (esencial sino se cuenta con inmunohistoquímica).

Panel de marcadores propuesto por la «Segunda Conferencia Latino Americana de Consenso para la Inmunotipificación por Citometría de Flujo de las Hemopatías Malignas».

CD19, CD3, CD56, CD 4, CD 8 más el estudio de Kappa y Lambda.

En los procesos de línea B se continua con un segundo paso según los hallazgos con CD5, CD22, CD23, FMC7, CD10, CD38 y Bcl-2. Si se sospecha una tricoleucosis o un linfoma vellososo de zona marginal se agregan CD11c, CD103 y CD25.

Si se halló una proliferación de línea T se estudia en segunda instancia CD7, TCRαβ y TCRδγ y si no queda clara la clonalidad del proceso se pasa a un tercer nivel que es el estudio de las regiones variables del TCR.

Si el proceso es a células NK se estudian CD16 y CD57.

Panel característico de linfoproliferativos:

Linfoma folicular: CD19, CD20, CD5, bcl – 2, CD 23, CD10

Linfoma del manto: CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, FMC7

Linfoma a grandes células B: CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20

Linfoma de Burkitt: CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, TdT, CD20, CD4, CD8

Citogenética/FISH

Linfoma folicular: t (14;18).

Linfoma del manto: t (11;14).

Estudios digestivos, FGC, FCC, tránsito de delgado, etc.

Consulta con ORL.

Punción lumbar (inmunofenotipo).

Beta 2 microglobulina.

Centellograma óseo.

PET.

Galio 67.

RM (cráneo, ósea).

GANGLIO LINFÁTICO. ALGORITMO DE ESTUDIO

Introducción

La resección con biopsia quirúrgica del ganglio linfático y su fijación posterior son los elementos determinantes de una correcta interpretación inmunomorfológica, así como la posibilidad de estudios de citometría de flujo e inmunogenética.

La buena obtención de las muestras por parte del cirujano con un método riguroso y manipuleo adecuado del ganglio linfático (GL), son elementos determinantes en el diagnóstico lesional. El cirujano debe estar familiarizado con este tipo de biopsia quirúrgica y los métodos de fijación correctos. Debe enviarse al patólogo una ficha clínica donde conste el sexo, la edad del paciente, la topografía del ganglio o conglomerado seleccionado para biopsiar. Deben consignarse los datos clínicos.

Manejo del ganglio linfático

Se debe planificar la biopsia con el cirujano. Seleccionar la topografía (evitar los ganglios inguinales por la presencia de procesos inflamatorios), no pinzar el ganglio con pinzas traumáticas.

Se recomienda:

Resecar todo el ganglio con la cápsula intacta y el tejido fibroadiposo pericapsular.

Dra. Rettig Karen
Clínica Hematológica

Dra. Rocca Alejandra
Clínica Hematológica

Dra. Rojo Ana Luz
Hematóloga Hospital Policial

Dr. Sclavi Jorge
Hospital de Rivera

Dr. Fernando Sempol

Dra. Sevrini Inés
Ex Asistente de Clínica Hematológica
Prof. Adj. Clínica Médica A

Dra. Stevenazzi Mariana
Asistente Clínica Hematológica

Dra. Suárez Lilliana
Asistente Ontología Clínica

Dra. Sundberg Florencia
CH Pereira Rossell, CRAMI

Dra. Tejeira Natalia
Clínica Hematológica

Dra. Testa Graciela
Hematóloga Hospital Salto-FEMI

Dra. Topolansky Laura
Asistente Clínica Hematológica, CITMO

Dra. Touriño Cristina
Hematóloga.
Prof. Adj. Dpto. Básico de Medicina

Dra. Uriarte Rosario
Licenciada en Ciencias Soc. Española

Dr. Varela Daniel
Prof. Agdo. de Clínica Quirúrgica

Dr. Vázquez Alberto
Serv. Hematología Hospital Maciel

Seccionar el ganglio si supera los 20 mm y fijarlo inmediatamente con formalina buferada cubriendo la totalidad de la pieza, colocar un trozo en suero fisiológico (SF) según caso clínico.

Realizar biopsia en cuña si la resección completa no es posible por tratarse de conglomerados o por estar los mismos muy cercanos a estructuras vasculonerviosas.

Es aconsejable que el patólogo esté presente en el acto quirúrgico. Realizará las técnicas posibles en el momento. Seccionará el ganglio obteniendo muestras que se fijarán:

- En formalina buferada (FB) para estudio morfológico e Inmunoquímica.
- En SF para realizar, según caso clínico:
 - Citometría de flujo.
 - Citogenética.
 - FISH.
 - Inmunología.
 - PCR.
 - Cultivo de tejido y microbiología.
 - Bacteriología y virología.

Realizará improntas por aposición y raspado.

Es imprescindible la comunicación de todos los integrantes del equipo diagnóstico, cirujano, hematólogo, patólogo, oncólogo, bacteriólogo, virólogo y biólogo molecular.

Inmunoquímica (IHQ)

La pobre reproducibilidad de la IHQ es principalmente causada por una inadecuada fijación del tejido. Los tejidos fijados durante 12 – 24 horas preservan mejor los antígenos. Las muestras deben ser congeladas para identificar los antígenos.

IHQ cuantitativa en los linfomas

- Tejidos congelados.
- Tejidos parafinados.

Métodos: utilizando software de análisis de Imágenes.

- a) Medición de la densidad óptica de las células individuales.
- b) Medición de la densidad óptica en secciones de tejido.
- c) Conteo de células blásticas.

Recomendación para obtención conservación y traslado de muestras para inmunofenotipo por citometría de flujo en LNH

- **Muestras de sangre y médula ósea:** se recogen en tubos conteniendo EDTA (tubo de hemograma). Opción: recoger en heparina evitando su exceso.
- **Plazos de conservación y traslado:** La muestra debe llegar al laboratorio antes de 24 horas. (No refrigerar y evitar fuentes de calor cercanas).
- **Muestras de LCR:** se recogerán en tubo estéril, sin anticoagulantes en tubo con tapa rígida. Otros líquidos biológicos, **líquido pleural** o de **ascitis** en tubos con EDTA.
- **Muestras biópsicas de ganglios.** La muestra se coloca Suero fisiológico estéril, si puede procesarse antes de las 6 horas, de lo contrario, ponerla en una solución de RPMI y procesarla antes de 24 horas. **Envío y conservación:** es conveniente una refrigeración indirecta (poner el frasco con la muestra dentro de otro recipiente de plástico y por fuera de este los refrigerantes). El medio debe cubrir por completo la pieza.

Importante: Si se sumerge la muestra en los medios que se emplean para histología con formol o ácido pícrico **no se podrá realizar el inmunofenotipo.**

- **Muestra obtenida mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF).** Las células se suspenden en un tubo pequeño con 0,5 mL de suero fisiológico o RPMI expulsando el contenido de la aguja y luego lavando por aspirado/expulsión en el líquido contenido en el tubo. El procesamiento debe realizarse antes de las 4 horas.

CLASIFICACIÓN RECOMENDADA PARA EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Clasificación de la OMS o clasificación REAL/ WHO.¹

Imagenología

La imagenología juega un papel fundamental en el diagnóstico, estadificación, pronóstico y control evolutivo de los LNH. Basa su diagnóstico en el tamaño de las adenomegalias

El índice esplénico es también un buen indicador de actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

La **radiología general:** radiografía de tórax es de baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico.

ACTIVIDADES

Se realizará una actualización del tema propuesto seguido por discusión de historias clínicas y evaluación con sistemas de preguntas múltiple opción.

Los docentes trabajarán en colaboración con los graduados del curso de Hematología, que participarán en la selección e interpretación de los casos clínicos y evaluación final.

Actividad curricular

De marzo a diciembre de 2005.

Clases clínicas

8.00 a 9.00 horas los lunes, miércoles y viernes.

Grados 3, 4 y 5.

Clases básicas

Seminarios taller, martes de 11.00 a 12.00 horas.

Dirigido por grados 2, con participación de integrantes del Dpto. Básico de Medicina, Anatomía Patológica, Laboratorio, Biología Molecular y Citogenética.

Ateneos clínicos

Martes de 10.00 a 11.00 horas.

Lectura de revistas

Jueves de 10.00 a 11.00 horas.

Cierre de historias y auditoría

Último jueves de cada mes de 10.00 a 11.00 horas.

Curso 2005

Inscripciones en secretaría de la Cátedra de Hematología. Piso 8, de lunes a viernes de 8.30 a 12.00 horas.

Tel/fax (598 2) 487.58.42.

Para la entrega del certificado se requiere una asistencia mayor al 80%.

La **ecografía** tiene buena sensibilidad en el diagnóstico y es útil como control en enfermedades abdominales y pelvianas, siendo útil fundamentalmente para evitar el exceso de irradiación de los pacientes.

La **TC** es el estudio principal para el diagnóstico y evaluación del tratamiento por su amplia disponibilidad y su gran sensibilidad.

La **RM** está indicada fundamentalmente en SNC, evaluación ósea y fundamentalmente de la médula espinal.

El **PET** es capaz de demostrar enfermedad activa en ganglios aumentados de tamaño y también en ganglios de tamaño normal.

Es importante conocer el *tamaño normal de los ganglios en cada uno de los territorios*.

GANGLIOS TORÁCICOS

Externales: Mamarios internos y parietales anteriores: 6 mm.

Mediastinales anteriores: laterotraqueales y de la ventana aorticopulmonar, 6 mm.

Subcarinales y precarinales: entre 8 y 10 mm.

GANGLIOS ABDOMINALES

Ganglios del ligamento gastro hepático: 8 mm.

Ganglios retrocraurales y porta hepáticos: 6 mm.

Ganglios retroperitoneales, celíacos, mesentéricos y pelvianos: entre 8 y 10 mm.

Para establecer un **pronóstico**, tener un estudio de base y evaluar la respuesta al tratamiento en el primer estudio, se deberá medir:

1. Adenomegalias

El eje mayor y su perpendicular: a nivel del conglomerado mayor que se visualiza y especificar a que territorio corresponde.

Si existen conglomerados de tamaño muy distinto en diferentes territorios se deberá realizar dichas medidas en más de un territorio, especificando la localización de cada uno de los territorios.

2. Índice esplénico

La medición del índice esplénico: también es un indicador de la respuesta de la enfermedad al tratamiento. El valor normal del mismo es de 480, siendo aceptado hasta 500 según algunas series.

LINFOMA DIFUSO A GRANDES CÉLULAS B

Factores pronósticos

El **Índice Pronóstico Internacional (IPI)** para el LNH agresivo identifica cinco factores de riesgo:

1. Edad (≤ 60 o > 60 años).
2. Lactodeshidrogenasa sérica (LDH) normal o elevada.
3. ECOG (0 – 1 o 2–4).
4. Estadio (I – II o III– IV).
5. Compromiso de un sitio extraganglionar (0–1 o 2–4).

Para los pacientes más jóvenes con enfermedad localizada, se utilizan modificaciones de este IPI ajustado a la edad y al estadio de la enfermedad.²

Los perfiles moleculares de expresión génica que utilizan la técnica de micromatrices de ADN permitirán en el futuro, estratificar pacientes, ajustando los planes terapéuticos de acuerdo al riesgo y predecir mejor la sobrevida.

La profilaxis del SNC (generalmente con 4–6 inyecciones de metotrexato intratecal) se recomienda para los pacientes con complicación testicular o de los senos paranasales. Se están empleando altas dosis de metotrexate intravenoso (casi siempre 4 dosis) como alternativa a la terapia intratecal porque mejora la administración del fármaco y disminuye la morbilidad del paciente.^{3,4}

TRATAMIENTO

LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO EN ESTADIO I Y II CONTIGUOS EN ADULTOS

La radioterapia es clásicamente el tratamiento primario para los pacientes con LNH agresivo en estadio I y II contiguos. Se puede lograr el control de la enfermedad dentro del campo de radiación en 90% de los pacientes. La dosis de radiación oscila entre 3,500 cGy a 5,000 cGy y requiere el uso de equipo de megavoltaje. La sobrevida sin enfermedad es de 60% a 70% a los 5 años.⁵

Dos grandes ensayos, documentan mejores resultados con una combinación de CHOP y radioterapia que con CHOP solamente.^{6,7} *El SOG aleatorizó en dos grupos a 401 pacientes con LNH agresivos localizados (estadios I o II): tres ciclos de CHOP y Rt del campo afectado u ocho ciclos de CHOP. La SG general a los 5 años favoreció la combinación de tratamientos (82% contra 72%, P = 0,02).*⁸

El ECOG aleatorizó en dos grupos a 210 pacientes con estadio I con masas tumorales voluminosas y estadio II que habían logrado una **remisión completa con los ocho ciclos de CHOP entre: Rt o ningún otro tratamiento**. Durante un seguimiento medio de 6 años, la **sobrevida libre de enfermedad fue mejor para el tratamiento combinado (73% contra 56%, $P = 0,05$) sin diferencia alguna en la sobrevida global.**^{9,10}

La AOCB sometió a tratamiento a 308 pacientes con linfoma difuso a células grandes en estadio temprano mediante la utilización de tres ciclos de quimioterapia conteniendo doxorubicina seguido de Rt; con seguimiento medio de 7 años; las tasas de sobrevida global y la de sobrevida libre de enfermedad fueron de 80% y 63%, respectivamente.¹¹

Recomendación de tratamiento estándar

Estadios I, II

No Bulky con factores de riesgo (LDH elevada, estadio II, Edad > 60 años, PE > 2).

- 6–8 CHOP ± Rituximab + Rt loco–regional (categoría 2B para RT).

No Bulky sin factores de riesgo.

- 3–4 CHOP ± Rituximab + Rt loco regional (categoría 1).

Bulky > 10 cm.

- 6–8 CHOP ± Rituximab + Rt loco–regional (categoría 1).

Evaluación de la respuesta pre Rt

Remisión completa (RC): continuar con Rt.

Remisión parcial (RP): trasplante autólogo (TPHSP).

Ausencia de respuesta o enfermedad progresiva: trasplante autólogo, alogénico o semiablativo,

Nuevas quimioterapia sin resistencia cruzada.

LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO EN ESTADIOS II, III Y IV NO CONTIGUOS EN ADULTOS

El tratamiento de elección para los estadios avanzados del LNH agresivo es la quimioterapia, sola o acompañada de Rt. local.¹² La quimioterapia en base a doxorubicina produce períodos de sobrevida a largo plazo libre de enfermedad en 35% a 45% de los pacientes.^{13,14,15}

Instituto Nacional de Cáncer (NCI) 2005: La combinación de rituximab y CHOP (R–CHOP) ha mostrado mejoría en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global en comparación al tratamiento con CHOP solo, administrado a 399 pacientes mayores de 60 años con linfoma difuso a grandes células B en estadio avanzado (SLE 57%, contra 38%, $P = 0,002$ y SG 70% contra 57%, $P = 0,0007$, a los 2 años).¹⁶

También se mostró en 326 pacientes evaluables menores de 61 años de edad que el régimen R–CHOP mejora el intervalo de tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) y la sobrevida global (SG), en comparación con CHOP sólo (TFT 84% contra 62%, $P = 0,00003$, y SG 95% contra 85%, $P = 0,0036$ a los 15 meses).¹⁷

Estos dos estudios establecen al R–CHOP como el régimen estándar para los pacientes que debutan con linfoma difuso a grandes células B.

Se continúan investigando modificaciones de CHOP y R–CHOP mediante el aumento de dosis, reducción de los intervalos entre ciclos y la combinación de nuevos fármacos.

Recomendaciones de tratamiento estándar:

- 6–8 CHOP + rituximab (R–CHOP) (categoría 1).
- Quimioterapia en combinación solamente: CHOP 14, m BACOD, CHOP–E ± R (2B).
- Trasplante autólogo de médula ósea en primera RC para pacientes con **alto riesgo de recaída**, IPI > 2 y/o Bulky.

LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO Y RECURRENTE EN ADULTOS

El trasplante de progenitores hematopoyéticos de médula ósea (TPHMO) y/o sangre periférica (TPHSP) es el tratamiento de elección para los pacientes en recaída.^{18,19,20}

National Cancer Institute 06.2005: En el ensayo (PARMA), se les administró a 215 pacientes en 1^{era} o 2^{da} recaída de linfoma agresivo, < 60 años, sin compromiso de médula o SNC, dos ciclos de quimioterapia intensiva. Los 109 pacientes que respondieron fueron divididos al azar para recibir cuatro ciclos más de quimioterapia y RT de los campos implicados o para recibir TMO autólogo seguido de RT de los campos implicados. Con un seguimiento mediano de 5 años, la supervivencia sin complicación mejoró considerablemente con el trasplante (46% contra 12%). La supervivencia en general también mejoró considerablemente con el trasplante (53% contra 32%).²¹ (Nivel de prueba: 1iiA).

Los pacientes que respondieron a la terapia inicial y que han respondido a la terapia convencional para recaída antes del TMO han tenido los mejores resultados.^{22,23} El anticuerpo monoclonal antiCD20, puede inducir a una respuesta a un tercio de los pacientes con linfoma agresivo recidivante de fenotipo apropiado (CD20 positivo).²⁴ (Nivel de prueba: 3iiiDiii).

Los pacientes que presentaron recaída tardía (más de 12 meses del diagnóstico) tuvieron mejor sobrevida que los pacientes que sufrieron una recaída temprana (la sobrevida a 8 años fue

de 29% versus 13%, $P = 0,00001$).²⁵ [Nivel de prueba: 3iiiA] Aun aquellos pacientes que nunca tuvieron una remisión total con la quimioterapia convencional podrían prolongar la supervivencia sin enfermedad (31% a los 5 años) después del tratamiento con dosis altas de quimioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas si mantienen quimiosensibilidad a la terapia de reinducción.²⁶ [Nivel de prueba: 3iiiDii].

Recomendaciones

1. Candidatos a altas dosis de quimioterapia

Trasplante de médula ósea autólogo

Fuente de progenitores

El trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TPHSP) ha proporcionado resultados equivalentes a los del trasplante autólogo estándar. Se pueden utilizar indistintamente progenitores desangre periférica (TPHSP), médula ósea (TPHMO) o ambos, según el caso clínico.

Recomendaciones: TPHSP

Tratamiento condicionante. De acuerdo a la experiencia y protocolo del centro. Se recomienda en forma indistinta el uso del condicionante tipo.

BEAC, BEAM

Trasplante alogénico

En general, el re-tratamiento con agentes estándares rara vez produce curación en pacientes con linfomas recidivantes.

National Cancer Institute 06.2005: Algunos pacientes que recidivan después de un trasplante autólogo anterior pueden tener remisiones duraderas luego de un trasplante alogénico, mieloablatoivo o no mieloablatoivo.^{27,28} [Nivel de prueba: 3iiiDiii]

Los anticuerpos monoclonales radiomarcados con anti-CD20 como el tositumomab de yodo-11 y ibritumomab itrium-90, induce una tasa de respuesta de 60% a 80% en los linfomas de células B refractarios o de recaída.^{29,30,31} [Nivel de prueba: 3iiiDiii].

Recomendación:

Pacientes en recaída pos trasplante. Trasplante de médula ósea alogénico, convencional o semiablatoivo, según caso clínico para pacientes en recaída postrasplante, pacientes resistentes o refractarios a la terapia convencional.

2. Pacientes no elegibles para a altas dosis de quimioterapia

PQT de segunda línea:

RICE.

RIME.

ESHAP, ASHAP, m BACOD.

DHAP.

Mini BEAM.

Anticuerpos monoclonales radiomarcados.

LINFOMAS T AGRESIVOS (T PERIFÉRICOS)

Recomendación

En primera línea.

CHOP.

m – BACOD

Consolidación con TMO autólogo.

Mantenimiento: interferón/ alemtuzumab (Campath) según caso clínico.

Tratamiento de las formas resistentes, o recaídas: Anti CD 52 Alemtuzumab.

TRATAMIENTO EN LINFOMAS FOLICULARES

Los LNH foliculares (LF) de acuerdo al porcentaje de centroblastos, tienen tres variantes.

1. **G° I** (1–5 centroblastos).
2. **G° II** (6–15 centroblastos) están dentro del grupo de LNH indolentes de la clasificación de la OMS.
3. **G° III** (> 15 centroblastos), se subdivide en IIIa (con centrocitos) y IIIb (sin centrocitos) y pertenece al grupo de LNH agresivos.³²

FACTORES PRONÓSTICOS

Para valorar el pronóstico de los pacientes con LF se diseñó el **Follicular Lymphoma International Prognostic Index** (FLIPI), que se basa en el número de factores adversos que presenta el paciente.³³

FACTORES ADVERSOS

Edad > 60 años.

Hemoglobina < 12 g/dL.

LDH elevada.

Ann-Arbor: III-IV.

> 4 sitios ganglionares comprometidos.

De acuerdo al FLIPI en el grupo de alto riesgo \geq de 3 factores, la sobrevida estimada a 5 y 10 años es del 53% y 36% y en el de riesgo bajo 0-1 factores, es del 91% y 71% respectivamente

SPS: Survival predictable score. El SPS determina la sobrevida en forma independiente del pronóstico clínico.³⁴ Se basa en trabajos que demostrando diferentes curvas de sobrevida de acuerdo a los genes expresados. Se identificaron genes de buen y mal pronóstico. Se agruparon 191 pacientes en 4 grupos. En el grupo 1 de buen pronóstico la sobrevida media fue de 13,6 años, en el 2 de 11,1 años, en el 3 de 10,8 años y en el 4 de 3,9 años.

Analizando las características clínicas del paciente y los factores pronóstico se deben tomar las decisiones terapéuticas.

TRATAMIENTO

Los LF grados I y II se deben tratar como linfomas indolentes, mientras que los LF III deben ser tratados como LNH agresivos.

Linfoma folicular indolente estadios I-II

El 15-30% de los LF se presentan en este estadio, en este grupo el tratamiento puede tener intención curativa.

National Cancer Institute 06.2005: La Universidad de Stanford⁵, realizó una evaluación de 177 pacientes con estadio I (n=74) y II (n=104) con LNH indolentes tratados con radioterapia (Rt). La sobrevida actuarial a 5, 10, 15 y 20 años fue de 82%, 64%, 44% y 35%. La sobrevida media fue de 13,8 años. La sobrevida libre de enfermedad a 5, 10, 15, y 20 años fue de 55%, 44%, 40%, 37%. Se observaron pocas recaídas luego de los 10 años.³⁵

Un estudio similar se realizó en el Princess Margaret de Toronto, 699 pacientes con LF estadios I y II fueron tratados con Rt de campo comprometido. La sobrevida global a 5 y 10 años fue de 79% y 62%, y la sobrevida libre de enfermedad de 56% y 41%.³⁶

En un intento por mejorar los resultados obtenidos con Rt, el M.D. Anderson realizó un estudio en 102 pacientes estadios I y II con LNH indolente. Los pacientes recibieron 10 ciclos de PQT COP-Bleo o CHOP-Bleo más Rt en campo comprometido. La RC fue del 99%, la sobrevida global a 10 años para los pacientes con LF fue de 80% con 72% libre de progresión.³⁷

Hasta ahora el tratamiento estándar de los pacientes con LF grados histológicos I/II en estadios I y II es la radioterapia del campo comprometido. Estudios fase II asociando PQT con Rt, muestran resultados alentadores con respecto a controles históricos.

Recomendación

Radioterapia del campo comprometido +/- PQT.

LINFOMA FOLICULAR INDOLENTE ESTADIOS AVANZADOS (III/IV) ASINTOMÁTICOS

La conducta de «watch and wait» es una alternativa aceptada para estadios avanzados asintomáticos, fundamentalmente en pacientes añosos con estados co-mórbidos y con enfermedad avanzada asintomática.³⁸ De tratarlos, hacerlo como en los estadios avanzados sintomáticos.

LINFOMA FOLICULAR INDOLENTE ESTADIOS AVANZADOS (III/IV) SINTOMÁTICOS

Son similares los resultados terapéuticos con los diferentes esquemas de PQT: ciclofosfamida, CVP, CHOP, CHOP-Bleo, m-BACOD, etc.

Hay controversias sobre la asociación de Rt a los planes de PQT clásicos. En el M.D. A.C.C. se realizó un estudio fase II asociando CHOP-Bleo a Rt para LF III obteniéndose 75% de sobrevida global y 52% de sobrevida libre de enfermedad a 5 años.³⁹ Estudios del NCI y de Stanford no demostraron beneficio con la asociación de Rt a los planes de PQT.⁴⁰

Los análogos de las purinas, la fludarabina y el claribidine propician un nuevo grupo de trabajos con distintas combinaciones de PQT. Flinn et al. en LF previamente no tratados utilizaron ciclofosfamida 600 mg/m² por un día y fludarabina 20 mg/m² por 5 días. Se obtuvo 60% de RC y 32% de RP.⁴¹

En 2003 el M.D. Anderson publica una serie de 78 pacientes no tratados con LNH indolentes en estadios avanzados. Reciben mitoxantrona 10 mg/m² por un día y fludarabina 25 mg/m² por 3 días cada 28 días. Se obtuvo 44% de RC y 53% de RP. La media de progresión libre de enfermedad fue de 32 meses con 38% de progresión libre de enfermedad a 4 años.⁴²

Las combinaciones con fludarabina obtuvieron mayor tasa de respuesta, sin lograr una estabilización de la curva de sobrevida global.

En los linfomas indolentes CD20 (+) en recaída, luego de los estudios iniciales fase II que demuestran la viabilidad de la asociación de los anticuerpos monoclonales a la PQT, surgen varios trabajos fase III.

*El Grupo de Estudio Alemán de Linfomas de Bajo Grado (GLSG) comparó CHOP (n= 272) contra R-CHOP (n=284) en primera línea en LF en estadio avanzado. El rango de respuesta fue de 90% para CHOP y 97% para R-CHOP (p=0.011). La media de tiempo al fracaso del tratamiento (TFT) fue de 31 meses para CHOP y aún no se logró para R-CHOP (p< 0.0001).*⁴³

*Marcus R et al. demostraron la ventaja de R-CVP (n=159) comparado con CVP (n=162) en pacientes con LF avanzado; la tasa de respuesta fue de 80% contra 57% (p< 0.0001) y la media del TFT 27 meses contra 7 meses (p<0.0001).*⁴⁴

*Herold et al. comparan MCP (mitoxantrona clorambucil prednisona) + R (n=105) contra MCP (n=96). La tasa de respuesta total fue 92% contra 75% (p< 0.001), el TFT no se ha alcanzado en el grupo que asoció rituximab, fue de 19 meses en el otro grupo.*⁴⁵

*El GELA comparó CHVP + Interferón con (n=184) o sin (n=175) rituximab en LF avanzados. Se obtuvo una diferencia significativa de tasa de respuesta 94% contra 85% (p =0,001). La suma de remisión completa y remisión completa no confirmada es del 76%. No se alcanzó en ninguno de los dos grupos el TFT.*⁴⁶

Estos cuatro estudios prospectivos dejan establecida la utilidad de adicionar rituximab en la primera línea de tratamiento de los LF en estadio avanzado. No se ha determinado cuál es el mejor plan de PQT. Zinzani et al. del Grupo Cooperativo Italiano de Linfomas evaluaron FM-R contra CHOP-R. Se obtuvo diferencias en lo que se refiere a la negativización del rearreglo bcl-2/ IgH, 71% contra 44%.⁴⁶

Distintos estudios indicarían que esta negativización tiene implicancia en la evolución de los LF, con o sin trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAMO).^{47,48} Debe valorarse la eventual mayor toxicidad de los regímenes con fludarabina y la eventual mejoría en la evolución de estos mismos planes de PQT.

Mantenimiento

Se ha estudiado el uso de rituximab como mantenimiento luego de la respuesta a la primera línea de tratamiento. *El Grupo Suizo de Investigación Clínica en Cáncer evaluó mantenimiento con rituximab contra observación en pacientes con LF luego de la inducción con la misma droga. En pacientes tratados en primera línea se obtuvo una evolución libre de eventos de 36 meses en el grupo con mantenimiento, contra 19 meses (p =0,009) en el grupo sin mantenimiento.*⁴⁹

*El Eastern Oncology Cooperative Group evaluó mantenimiento con rituximab en LF luego de CVP contra observación. Se obtuvo una media de progresión libre de enfermedad de 4,2 años en el grupo con rituximab contra 1,5 años en el grupo control en observación (p=0.00003). No se lograron diferencias de sobrevida global a 2 años.*⁵⁰

Quedó demostrada la mayor duración de la respuesta en los pacientes que recibieron rituximab como mantenimiento; no se logró aún determinar beneficios de sobrevida global ni cuál es el mejor plan de mantenimiento.

Se ha utilizado también el interferón alfa en inducción y mantenimiento: se ha demostrado mayor duración de la progresión libre de enfermedad y es controversial si esto se acompaña de un aumento de la sobrevida global.⁵¹

TAMO en primera remisión

Los estudios aleatorizados fase III muestran diferencias significativas en la sobrevida libre de eventos (SLE). Lenz et al. del GLSG comparan trasplante autólogo con quimioterapia: la SLE es del 67% contra 33% (p<0.001), Deconinck et al., en el estudio multicéntrico del GOELAMS, encuentra una SLE del 60% comparada con 40% con quimioterapia (p<0,005), Sebban et al. GEL94, una SLE del 45% con SG del 86% comparado con 36% y 74%, respectivamente.^{52,53, 54,55}

Recomendación

PQT + Rituximab
CVP + R

FCM+ R
FM + R
FC + R

CHOP + R
CHVP-Inf + R

En pacientes de mal pronóstico según edad y condición física: TMO autólogo.

Mantenimiento

Rituximab ± Interferón alfa.
Interferón.

LINFOMA FOLICULAR INDOLENTE EN RECAÍDA O RESPUESTA PARCIAL O RESISTENCIA

Múltiples estudios han demostrado ventaja del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad para **LF en primer remisión parcial (RP), recaída o resistencia**.^{56,57} Schouten et al., en un estudio aleatorizado con 140 pacientes, demostraron que el trasplante autólogo de progenitores periféricos es superior a la PQT convencional en términos de SLE y SG en el LF en recaída, no demostraron ventaja de la purga *in vitro*.⁵⁸

Los trabajos ya mencionados sobre resultados de **negativización molecular del rearreglo bcl-2 con planes de PQT con rituximab** y los trabajos de Gribben sobre la importancia de esta negativización en la evolución del TAMO⁴⁸, sugieren que una PQT con rituximab sería la aproximación ideal para el trasplante autólogo de progenitores periféricos. Se podría asociar la purga *in vivo* con anti CD20 en la estimulación previa a la movilización de progenitores.

Los **trasplantes no mieloablativos** han surgido como efectivos en controlar enfermedades de baja evolutividad. Son una opción válida en pacientes portadores de LF en quienes los trasplantes alogénicos ablativos tienen una mortalidad superior al 30%.

*Khouri et al., utilizaron en 20 pacientes (media 51 años) con linfomas indolentes luego de recaída, fludarabina 25 mg/m²/ 5 días o 30 mg/m²/3 días con ciclofosfamida 1 g/m²/2 días o 750 mg/m²/3 días, 7/20 asociaron rituximab. 9/20 estaban en RC preTMO, 20/20 están en RC con un seguimiento medio de 21 meses.*⁵⁹

Los **anticuerpos monoclonales radioconjugados** han generado una nueva expectativa. El Zevalin, anticuerpo monoclonal anti CD-20 conjugado con Ytrium-90, y el Bexxar, anticuerpo monoclonal anti CD-20 conjugado con Yodo-131, han demostrado su efectividad en distintos síndromes linfoproliferativos B. Ambos han sido utilizados en asociación a PQT no mieloablativa, o mieloablativa con un plan de infusión de células madres autólogas.^{60, 61}

Recomendación

Trasplante autólogo de progenitores periféricos precedido de PQT+R.

Trasplantes no mieloablativos en pacientes con LF resistentes o recaída pos TMO autólogo.

Anticuerpos monoclonales radioconjugados en pacientes no elegibles para TMO.

LINFOMA DEL MANTO

- Hiper CVAD ± Rituximab.
- FCM ± Rituximab.
- Consolidación con TMO autólogo en primera RC o RP.
- TMO alogénico ablativo o semiablativo en paciente con compromiso con MO o resistentes
- R – m– BACOD (si la características del paciente no permiten realizar planes más agresivos).

LINFOMAS EXTRANODALES

SNC

Dexametasona + Mtx a altas dosis 3,5 g /m²

En menores de 60 años se pueden asociar: Mtx + Rt holocraneana.

Recaída:

- Altas dosis de ARA – C.

Gástrico

Erradicación de HP con triple plan ATB.

- Formas indolentes.
Localizados: Rt.
Diseminado: PQT + Rt.
- Formas agresivas: igual a LDGCB.

ANEXO 1

R-CHOP cada 21 días x 6 series.

Rituximab 375 mg/m²/día i.v.: día 1.

Ciclofosfamida 750 mg /m²/día i.v.: día 1.

Doxorrubicina 50 mg/m²/día i.v.: día 1.

Vincristina 1,4 mg/m²/día i.v. (max. 2 mg): día 1.

Prednisona 100 mg v.o. día 1-5.

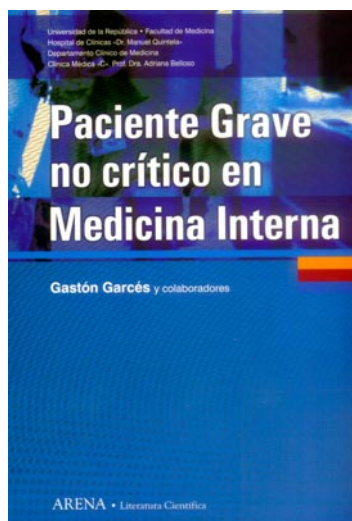
R-CVP cada 21 días x 6 series.Rituximab 375 mg/m²/día i.v.: día 1.Ciclofosfamida 750 mg /m²/día i.v.: día 1.Vincristina 1,4 mg/m²/día i.v. (max 2mg): día 1.

Prednisona 100 mg día 1-5.

R-FCM cada 28 días.Rituximab 375 mg/m²/día i.v.: día 1.Fludarabina 25 mg/m²/día i.v. días 1-3.Ciclofosfamida 200 mg /m²/día i.v.: día 1-3.Mitoxantrona 6 mg/m²/día i.v. Día 1.**R-FM** cada 28 días.Rituximab 375 mg/m²/día i.v.: día 1.Fludarabina 25 mg/m²/día i.v. días 1-3.Mitoxantrona 12 mg/m²/día i.v. Día 1.**R-FC** cada 28 días.Rituximab 375 mg/m²/día i.v.: día 1.Fludarabina 25 mg/m²/día i.v. días 1-3.Ciclofosfamida 250 mg /m²/día i.v.: día 1-3.**BIBLIOGRAFÍA**

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematologic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-airlis house, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835.
2. Maller MB, Christensen BE, Pedersen NT: Prognosis of localized diffuse large B-cell lymphoma in younger patients. *Cancer* 98 (3): 516-21, 2003.
3. Glantz MJ, Cole BF, Recht L, et al.: High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 16 (4): 1561-7, 1998
4. Van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al.: Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 91 (4): 1178-84, 1998
5. Kaminski MS, Coleman CN, Colby TV, et al.: Factors predicting survival in adults with stage I and II large-cell lymphoma treated with primary radiation therapy. *Ann Intern Med* 104 (6): 747-56, 1986
6. Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, et al.: Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. *J Clin Oncol* 7 (9): 1295-302, 1989.
7. Jones SE, Miller TP, Connors JM: Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 7 (9): 1186-91, 1989
8. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al.: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339 (1): 21-6, 1998
9. Glick JH, Kim K, Earle J, et al.: An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs. CHOP + radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma (NHL). [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 14: A-1221, 391, 1995.
10. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al.: Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 22 (15): 3032-8, 2004
11. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al.: Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 20 (1): 197-204, 2002
12. Tondini C, Zanini M, Lombardi F, et al.: Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 11 (4): 720-5, 1993
13. Gordon LI, Harrington D, Andersen J, et al.: Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 327 (19): 1342-9, 1992
14. Cooper IA, Wolf MM, Robertson TI, et al.: Randomized comparison of MACOP-B with CHOP in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. The Australian and New Zealand Lymphoma Group. *J Clin Oncol* 12 (4): 769-78, 1994
15. Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al.: Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). *J Clin Oncol* 21 (13): 2466-73, 2003
16. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al.: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 (4): 235-42, 2002
17. Pfreundschuh MG, Trumper D, Ma A, et al.: Randomized intergroup trial of first line treatment for patients <=60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab-early stopping after the first interim analysis. [Abstract] *J Clin Oncol* 22 (Suppl 14): A-6500, 558s, 2004
18. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al.: International Consensus Conference on high-dose therapy with hematopoietic stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury. *Ann Oncol* 10 (1): 13-9, 1999.
19. Freedman AS, Takvorian T, Anderson KC, et al.: Autologous bone marrow transplantation in B-cell non-

- Hodgkin's lymphoma: very low treatment-related mortality in 100 patients in sensitive relapse. *J Clin Oncol* 8 (5): 784-91, 1990.
20. Phillips GL, Fay JW, Herzig RH, et al.: The treatment of progressive non-Hodgkin's lymphoma with intensive chemoradiotherapy and autologous marrow transplantation. *Blood* 75 (4): 831-8, 1990.
 21. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al.: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333 (23): 1540-5, 1995
 22. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al.: Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 71 (1): 117-22, 1988.
 23. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Velasquez W, et al.: Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 13 (7): 1734-41, 1995.
 24. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al.: Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 92 (6): 1927-32, 1998
 25. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, et al.: Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol* 16 (10): 3264-9, 1998
 26. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al.: Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 19 (2): 406-13, 2001
 27. Escalón MP, Champlin RE, Saliba RM, et al.: Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: a promising salvage therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma whose disease has failed a prior autologous transplantation. *J Clin Oncol* 22 (12): 2419-23, 2004.
 28. Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, et al.: Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 104 (12): 3797-803, 2004
 29. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al.: Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 19 (19): 3918-28, 2001.
 30. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al.: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20 (10): 2453-63, 2002.
 31. Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, et al.: Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 99 (12): 4336-42, 2002.
 32. Jaffe E. Histopathology of the Non-Hodgkin Lymphomas and Hodgkin disease. *The Lymphomas*. WB Saunders 1998. 5: 77-106.
 33. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saenz R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde García E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, García Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeck A, Haioun C, Le Blanc M, Lister AT, López-Guillermo A, Mc Laughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104:1258-1265.
 34. Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, Gascoyne RD, Chan WC, Fisher RI, Braziel RM, Rimsza LM, Grogan TM, Miller TP, Le Blanc M, Greiner TC, Weisenburger DD, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Smeland EB, Kvaloy S, Holte H, Delabie J, Connors JM, Lansdorp PM, Ouyang Q, Lister TA, Davies AJ, Norton AJ, Muller-Hermelink HK, Ott G, Campo E, Montserrat E, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Yang L, Powell J, Zhao H, Goldschmidt N, Chiorazzi M, Staudt LM, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 2159-2169.
 35. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996. Apr; 14(4): 1282-90.
 36. Petersen PM, Gospodarowicz M, Tsang R, Pintilie M, Wells W, Hodgson D, Sun A, Crump M, Patterson B, Bailey D. Long-term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone. *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post Meeting edition) Vol 22, No 14S (July 15 supplement), 2004:6521.
 37. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, Mannung JT, Hagemester FB, Romaguera J, Rodriguez MA, Ha CS, Smith TL, Ayala A, Hess M, Cox JD, Cabanillas F, Mc Laughlin P. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11): 2115-22.
 38. Ardshna KM, Smith P, Norton A et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 362: 516-522.
 39. Freedman A, Friedberg J. Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphomas. 2004 UpToDate
 40. Mc. Laughlin P, Fuller LM, Velasquez WS, et al. Stage III follicular lymphoma: Durable remissions with combined chemotherapy-radiotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1987; 5: 867.
 41. Flinn IW, Byrd JC, Morrison C, Jamison J, Diehl LF, Murphy T, Piantadosi S, Seifter E, Ambinder RF, Vogelsgang G, Grever MR. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. *Blood* 2000 Jul 1;96(1):71-5.
 42. Mc. Laughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-33.
 43. Hiddemann W, Forstpointer R, Kneba M, Schmitz N, Schmitz R, Metzner B, Reiser M, Lengfelder E, Woermann B, et al. The addition of rituximab to combination chemotherapy with CHOP has a long lasting impact on subsequent treatment in remission in follicular lymphoma but not in mantle cell lymphoma: Results of two prospective randomized studies of The German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Session type: Oral. *Blood* 2004. 104: 50a (abstract 161).
 44. Marcus J, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
 45. Herold M, Pasold R, et al. Results of a prospective randomised open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone chemotherapy (R-MCP) vs. MCP alone in untreated advanced indolent Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 2004; 104:584a (abstract).
 46. Zinzani PL, on behalf of an Italian Cooperative Study Group on Lymphoma. A randomized trial of fludarabine and mitoxantrone plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment in patients with follicular lymphoma. (abstract). *Blood* 2001; 98:844a.
 47. Gribben JG, Neuberger D, Freedman AS, Gimmi CD, Pesek KW, Barber M, Saporito L, Woo SD, Coral F, Spector



Lectura recomendada

Médicos generalistas, postgrados, estudiantes de Medicina.

<http://www.dcmecina.edu.uy>

- N, et al. Detection by polymerase chain reaction of residual cells with the bcl-2 translocation is associated with increased risk of relapse after autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *Blood* 1993 Jun 15; 81(12): 3449-57.
48. López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* 1998; 91:2955.
 49. Ghielmini M, Schmitz SE, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event free survival and response duration compared with standard weekly X 4 schedule. *Blood* 2004; 103:4416-23.
 50. Hochster H, Weller E, Ryan T, Habermann M, Gascoyne R, Frankel S, Horning S. Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer and Leukemia Group B. Results of E1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in indolent lymphoma (NHL). *J of Clin Oncol*. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) Vol 22, No14S (July 15 Supplement), 2004: 6502.
 51. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Tendler CL, Brice P, Haioun C, Gabbare J, Pignon B, Tertian G, Bouabdallah R, Rossi JF, Doyen C, Coiffier B. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa 2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe D'Etudes des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. *J Clin Oncol* 1998 Jul; 16(7):2332-8.
 52. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Grund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104:2667-74.
 53. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, et al. High dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter trial study by the GOELAMS. *Blood* 2005.
 54. Sebban C, Belanger C, Brousse N, et al. Comparison of CHVP + Interferon with CHOP Followed by Autologous Stem Cell Transplantation with a TBI Conditioning Regimen in Untreated Patients with High Tumor Burden Follicular Lymphoma: Results of The Randomized GEL94 Trial (G.E.L.A. Study Group) *Blood* 2003; 102:354a
 55. Freedman AS, Ritz J, Neuberger D, Anderson KC, Rabinowe SN, Mauch P, Takvorian T, Soiffer R, Blake K, Yeap B, et al. Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1991 Jun 1;77(11):2524-9.
 56. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR, Bishop MR, Kessinger A, Armitage JO. High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997 Feb; 15(2): 445-50.
 57. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnson HE, Doordijn JK, Sydes MR, Kvalheim G. High-dose therapy improves progression-free survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003 Nov 1;21(21): 3918-27.
 58. Magni M, Di Nicola M, Devizzi L, et al. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: Evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 2000; 102:2351.
 59. Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, Lee MS, Okoroji GJ, Hagemeister FB, Korbling M, Younes A, Ippoliti C, Gajewski JL, Mc Laughlin P, Anderlini P, Donato ML, Cabanillas FF, Champlin RE. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001 Dec 15; 98(13): 3595-9.
 60. Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-hodgkin lymphomas. *Blood* 2003; 101:391-8.
 61. Witzig TE, White CA, Gordon LI, et al. Safety of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular or transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1263.

© **Cátedra de Hematología**. Agosto 2005. Montevideo, Uruguay
Versión electrónica DCMedicina. Agosto 2005; 1(2): 15-27.

Versión electrónica especialmente producida para el Departamento Clínico de Medicina del Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela» y la Cátedra de Hematología (FM, UdelaR).
Edición | diseño: editor@dcmedicina.edu.uy. | Montevideo, Uruguay
Se agradece y estimula la reproducción de este material siempre que lo autoricen sus autores.