

PAUTAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO | 2008

CÁTEDRA DE HEMATOLOGÍA

DEPARTAMENTO CLÍNICO DE MEDICINA · HOSPITAL DE CLÍNICAS «DR. M. QUINTELA»



PROF. DRA. MARTHA NESE
COORDINADORA GENERAL

● CONSENSO NACIONAL

Linfoma no Hodgkin

© **Cátedra de Hematología. Prof. Dra. Martha Nese**
Departamento Clínico de Medicina. <http://www.dcmecina.edu.uy>

Edición: D. Pereira para ARENA. Abril, 2008.
<http://www.editorialarena.com> | <http://www.dedosproductora.com>
Montevideo, Uruguay.
Contacto: dpereira@editorialarena.com
Telfax: (598 2) 900 2813. Montevideo, Uruguay

E-BOOK COLECCIONABLE SIN VALOR COMERCIAL.

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los autores del texto han revisado todo el contenido y han procurado brindar una visión actualizada. No obstante, los conceptos vertidos son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en su elaboración. Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. El editor, los autores y los colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños infligidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

Siempre se agradece la difusión del contenido de este material y se permite su reproducción parcial siempre que lo autoricen por escrito los autores, no sea con fines de lucro o plagio y se envíe copia de lo publicado a la Dirección de la Cátedra de Hematología y del Departamento Clínico de Medicina. También se estimula la lectura y el uso compartido entre los estudiantes de Medicina, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio o soporte no autorizado.

CONSENSO NACIONAL DE Linfoma No Hodgkin (LNH)

Linfoma folicular, linfoma difuso a grandes células, linfoma del manto, linfomas T periféricos, 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 Prof. Adj. Lab. Clínico, Ex.Prof. Adj. Clínica Hematológica. Dr. Hugo Isaurralde Prof. Adj. Clínica Hematológica. Dra. Silvia Pierri Prof. Adj. Clínica Hematológica. Dr. Sebastián Galeano Asistente Clínica Hematológica. Dra. Gabriela De Galvez Ex Asistente Clínica Hematológica. Dra. Patricia Kollar Ex Asistente Clínica Hematológica. Dra. Laura Topolansky Ex Asistente Clínica Hematológica. Dra. Carolina Oliver Residente Clínica Hematológica. Dra. Virginia Costa Prof. Adj. de Clínica Médica, Ex Asistente Clínica Hematológica. Dr. Gabriel Borelli Ex Asistente Clínica Hematológica. Dra. Ana Mariño Prof. Agda. Anatomía Patológica. Dra. Carina Di Matteo Prof. Adj. Anatomía Patológica. Dr. Hugo Giordano Esp. Laboratorio Clínico. Dra. Faride Uturbey Asistente Dpto.de Citogenética. Dr. Daniel Varela Prof. Agdo. Clínica Quirúrgica. Dra. Margarita García Fontes Prof. Agda. Radiología. Dra. Alicia Ceres Ex Prof. Adj. Clínica Hematológica. Dr. Lem Martínez Ex Asistente de Clínica Hematológica. Dra. Martha Nese Prof. de Clínica Hematológica.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son una variedad de enfermedades neoplásicas que tienen en común la existencia de una proliferación clonal de células linfoides B, T o NK, derivadas de sus homólogas normales, que proliferan a nivel de los tejidos linfoides (ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, tejido linfoide asociado a mucosas) pueden diseminarse a otros órganos y extenderse a sangre periférica.

La primera descripción de los linfomas se atribuye a Thomas Hodgkin¹, que en 1832, publicó seis pacientes con alteraciones de los ganglios y el bazo, posteriormente, Virchow en 1836 describió el linfosarcoma y en 1925 Brill

el linfoma folicular. Burkitt en 1958 describió en Uganda el linfoma que lleva su nombre.

Los LNH B son 8-9 veces más frecuentes que los T en el adulto². En los últimos 40 años, ha aumentado su incidencia en la población general, y en particular entre los adultos jóvenes, asociado al aumento del VIH.

Este grupo heterogéneo de enfermedades, requiere para su diagnóstico, que se consideren en conjunto, las manifestaciones clínicas, la morfología, el inmunofenotipo y en algunos casos, el estudio citogenético y molecular, tienen diferentes modelos evolutivos y diversas respuestas a la terapéutica.

CLASIFICACIÓN DE LOS LNH

En los últimos 40 años se realizaron múltiples clasificaciones de los LNH^{3,4}. En un inicio éstas, eran estrictamente morfológicas, a medida que se avanzó en el conocimiento de la histofisiología de las células B y T, se fueron incorporando aspectos funcionales. Con el desarrollo de la citogenética y biología molecular se han logrado definir distintas entidades y distinguir grupos con pronóstico favorable o desfavorable en función de características clínicas, morfológicas, inmunohistoquímicas (IHQ), o citogenéticas.

En 1947 apareció una de las primeras clasificaciones, la clasificación de Jackson y Parker que hacía especial énfasis en el Linfoma de Hodgkin (LH). En 1966 Rappaport publicó otra clasificación basada en criterios citológicos y arquitecturales, según el tipo celular predominante (linfocito pequeño o grande) y el patrón de crecimiento nodular o difuso. Fue la primera clasificación que incluyó criterios pronósticos y dividió los LNH en 10 tipos.

En 1974 Lukes y Collins en los Estados Unidos, publicaron una clasificación funcional, subdividió los linfomas en tipo B o T: según criterios puramente morfológicos. Los diferenciaba según su histogénesis y reconocía 4 tipos de células: centrocito clivado pequeño y grande y centrocito no clivado pequeño y grande.

En 1974 Kiel en Europa realizó una clasificación basada en la citología, la arquitectura, y el inmunofenotipo. Dividió a los Linfomas en bajo y alto grado de malignidad según aspectos citológicos. Denominó cítico o citoide a los LNH de bajo grado de malignidad, con poco potencial proliferativo y blástico a los de alta tasa de proliferación. Dividió las células centrofoliculares en centrocitos y centroblastos⁵.

En 1982 surgió la *Working Formulation* (WF) o clasificación de trabajo de la OMS (Tabla 1) resultado de un estudio internacional, auspiciado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los EE.UU. Se basó en el aspecto morfológico de más de 1100 casos de linfomas. Esta clasificación fue ampliamente aceptada en Norteamérica, por clínicos y patólogos, agrupaba a los linfomas en bajo, intermedio y alto grado de malignidad. Una de sus principales críticas fue el no haber incorporado el inmunofenotipo⁶.

En 1994, el *International Lymphoma Study Group* (ILSG) propone la Clasificación REAL (Revisión Europea Americana de Linfomas), las neoplasias se enumeraron de acuerdo a la morfología, inmunofenotipo y marcadores moleculares, y se identificó la contraparte celular normal⁷. Esta fue la base fundamental de la Clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1996 y publicada en el año 2001⁸. La clasificación de la OMS (Tabla 2) es la primera clasificación considerada Standard por las Sociedades Americana y Europea de Hemopatología, clasifica las patologías en dos grandes grupos, Linfomas B y Linfomas T/NK y las divide de acuerdo a la célula involucrada en: Neoplasias de Células Precursoras y Células Maduras o Periféricas⁹. Incluye también a leucemias y linfomas como fases sólidas y circulantes de una misma entidad biológica y a los linfomas de Hodgkin pero en un grupo independiente.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN (TABLA 3)

Se requiere en todos los casos:

1. Historia y examen clínico completos.
2. **Laboratorio.**
Hemograma con índices corpusculares y clasificación.
Funcional y enzimograma hepático (bilirrubina total, directa, indirecta, gamma-glutamyl-transpeptidasa, GOT, GPT, fosfatasa alcalina).
LDH, Beta 2 microglobulina (B2MG).
VES. PEF. Azoemia, creatinina, ionograma. Uricemia. Glicemia.
Serología: VIH, hepatitis B y C, virus de Epstein Barr (VEB).
Examen de orina.
3. **Biopsia de ganglio con inmunohistoquímica.**
Linfoma folicular CD20, CD3, CD10, CD79a, CD19, CD5, bcl2, ciclina D1, CD23.
Linfoma del manto: CD20, CD3, CD5, ciclina D1.
Linfoma a grandes células B: CD20, CD3, CD10, bcl-6, bcl-2, MiB1 (Ki67), CD5.
Linfoma de Burkitt: CD45, CD20, CD3, CD10, Ki67, bcl-2.
4. **Biopsia de médula ósea con inmunohis-**

toquímica.

5. **Mielograma con inmunofenotipo.**
6. **Imagenología.**
Radiografía de tórax. TC de tórax, abdomen y pelvis. Ecografía de abdomen y pelvis, testículo según caso clínico.
7. **Valoración cardiovascular.**
ECG. Ecocardiograma.

Estudios opcionales (según caso clínico)

1. **Biopsia de ganglio con inmunofenotipo**
por citometría de flujo (si no se cuenta con inmunohistoquímica).
Panel de marcadores propuesto por la «2^{da} Conferencia Latinoamericana 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 continúa 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 vellosa 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

(Tabla 4)

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-

Referencias: + positivo.- negativo. +/- variable
->+. +/- variable +>-. ++ hiperexpresión

2. **Citogenética/FISH**
Linfoma folicular: t (14; 18).
Linfoma del manto: t (11; 14).
3. **Estudios digestivos**, FGC, FCC, tránsito

de intestino delgado.

4. **Consulta con ORL.**
5. **Punción lumbar** (inmunofenotipo).
6. **B2MG.**
7. **Centellograma óseo.**
8. **PET.**
9. **Galio 67.**
10. **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 manipulación adecuada 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.

Seccionar el ganglio si supera los 20 mm y fijarlo inmediatamente con formolina bufferada 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 ser conglomerados o por estar 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 bufferada (FB) para estudio morfológico e inmunohistoquímica.
- En SF para realizar, según caso clínico:
 - Citometría de flujo, citogenética convencional y FISH, inmunología, PCR, cultivo de tejido y microbiología, bacteriología y virología.

Realizará también improntas por aposición y raspado.

Es imprescindible la comunicación entre todos los integrantes del equipo diagnóstico, cirujano, hemato-oncólogo, patólogo, bacteriólogo y biólogo molecular.

Inmunohistoquímica (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 pasadas las 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 en 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.⁹

IMAGENOLOGÍA

La imagenología tiene 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 tór-

rax es de baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico.

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 aortopulmonar, 6 mm.

Subcarinales y precarinales: entre 8 y 10 mm.

Ganglios abdominales

Ganglios del ligamento gastro-hepático: 8 mm.

Ganglios retrocrales y porta hepáticos: 6 mm.

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

Para establecer un pronóstico, se requiere un estudio inicial en el momento del diagnóstico y evaluar con posterioridad, en forma comparativa, 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 (IE) 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 folicular (LF)

El LF representa el 20% de los LNH, su mayor incidencia se observa luego de los 50 años, en general se presenta en estadios avanzados al momento del diagnóstico. La alteración citogenética más característica es la t(14;18) que se observa en 89% de los casos y determina la sobreexpresión del gen bcl-2 que produce un bloqueo de la apoptosis.

De acuerdo al porcentaje de centroblastos, tienen 3 variantes anátomo-patológicas.

Grado I (1-5 centroblastos).

Grado II (6-15 centroblastos).

Grado III (>15 centroblastos), se subdivide en IIIa (con centrocitos) y IIIb (sin centrocitos).

Los grados I y II están dentro del grupo de LNH indolentes de la clasificación de la OMS (Tabla 5), siendo el grupo más frecuente. El grado III pertenece al grupo de LNH agresivos^(1,2).

PRONÓSTICO

A los efectos de valorar el pronóstico, se diseñó el Índice Pronóstico Internacional para LF (FLIPI), que se basa en el número de factores adversos que presenta el paciente. ⁽³⁾ (Tabla 6). De acuerdo al FLIPI en el grupo de riesgo alto, la sobrevida estimada a 5 y 10 años es de 53% y 36%, y en el de riesgo bajo es de 91% y 71%, respectivamente. El FLIPI ha sido evaluado recientemente en pacientes, en cuya primera línea de tratamiento se incluyó rituximab. En un estudio cooperativo en el que participaron 69 centros, se estudió el rol del rituximab y su impacto en el valor predictivo del FLIPI en 1093 pacientes con diagnóstico de LF. Con un seguimiento de 26 meses la sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue de 77,8%, 60,5%, y 49,1% para los grupos de riesgo bueno, intermedio y alto. ⁽⁴⁾

Recientemente se iniciaron trabajos que demostraron diferentes curvas de sobrevida, en pacientes portadores de LF, de acuerdo a los genes expresados. Se identificaron genes de buen pronóstico y genes de mal pronóstico. Se dividieron 191 pacientes, en 4 grupos de riesgo y se estudio la sobrevida media: en el grupo 1 de buen pronóstico, ésta fue de 13,6

años; en el grupo 2 de 11 años; en el grupo 3 de 10,8 años; y en el grupo 4 de 3,9 años. Se creó así el *Survival Predictable Score* (SPS) (Tabla 7) que determina la sobrevida en forma independiente del pronóstico clínico del paciente⁽⁵⁾.

Analizando entonces las características del paciente y el pronóstico de su LF de acuerdo al FLIPI, al que se podrá sumar en el futuro el SPS, se deberán tomar las decisiones terapéuticas. De acuerdo a cada caso puede ser válido adoptar una conducta de observación como el "*watch and wait*" o tratamientos que asocien poliquimioterapia (PQT), altas dosis con TPH, anticuerpos monoclonales conjugados o no, vacunas, etc.

TRATAMIENTO (TABLA 8)

En la decisión terapéutica se debe tener en cuenta la condición del paciente (edad, estados comórbidos), el pronóstico de la enfermedad, la posibilidad de mejorar su evolución, en lo que se refiere a sobrevida global (SG) y calidad de vida y sus propias expectativas. Los LF grados I y II se deben tratar como linfomas indolentes mientras que los LF Gº III deben ser tratados como LNH agresivos. Los LF indolentes sólo pueden ser tratados con pretensión curativa, en el caso de estadios precoces (EI-EII). La mayoría de los pacientes (85%) debutan con estadios EIII-EIV, normalmente incurables y muchas veces en edades avanzadas lo que hace más riesgosa la decisión terapéutica.

LINFOMA FOLICULAR INDOLENTE ESTADIOS I-II

El 15-30% de los LF se presentan en este estadio clínico, este es el grupo de pacientes potencialmente curables. El Departamento de Radioterapia Oncológica de la Universidad de Stanford (Figura 1) realizó una evaluación retrospectiva de 177 pacientes con estadios I (n=74) y II (n=104) con LNH indolentes tratados con radioterapia (Rt) entre 1961 y 1994. Los pacientes recibieron Rt de campo comprome-

Figura 1.

Departamento de Radioterapia de la Universidad de Stanford
177 pacientes con linfoma indolente estadios I (41%) y II (59%): Radioterapia

Media de seguimiento = 7,7 años con un máximo de 31 años				
	5 a	10 a	15 a	20 a
Sobrevida actuarial	82%	64%	44%	35%
SLE	55%	44%	40%	37%
Sobrevida media:	13,8 años			

(6) Mac Manus MP et al J Clin Oncol 1996

Figura 2.

Princess Margaret Hospital Toronto Canadá
669 pacientes con linfoma indolente estadio IA (337) IIA (115) IB (2) IIB (5): Rt

Media de seguimiento: 12,5 años					
	5 a	10 a	15 a	20 a	25 a
Sobrevida global	79%	62%			
SLE	56%	41%			
Incidencia acumulada de recaída	38%	48%	54%	56%	56%

(7) Petersen PM et al. J Clin Oncol 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings

Figura 3.

M.D. Anderson Cancer Center
102 pacientes con linfoma indolente (LF 83%) estadios I y II: PQT + Rt 30-40Gy

Media de seguimiento: 10 años	Remisión completa: 99%
SG a 10 años: 80%	SLP a 10 años: 72%
2 SMD y 12 segundas neoplasias	

(8) Seymour J et al. J Clin Oncol. 2003

tido, campo extendido, o irradiación nodal total con dosis entre 35-50 Gy. La supervivencia actuarial (SA) a 5, 10, 15 y 20 años fue de 82%, 64%, 44% y 35% y la SLE fue de 55%, 44%, 40%, 37%. La supervivencia media fue de 13,8 años. Se observaron pocas recaídas luego de los 10 años ⁽⁶⁾.

Un estudio similar se realizó en el Princess Margaret Hospital de Toronto Canadá (Figura 2) 699 pacientes con LF estadios I y II fueron tratados con Rt de campo comprometido con una media de 35 Gy, entre 1969 y 1999. La SG a 5 y 10 años fue de 79% y 62%, y la SLE de 56% y 41%. ⁽⁷⁾ (Figura 2).

En un intento por mejorar los resultados obtenidos con Rt, el M.D. Anderson (Figura 3) realizó entre 1984 y 1992 un estudio en 102 pacientes estadios I y II con LNH indolente (LF 83%). Los pacientes recibieron 10 ciclos de PQT, COP-Bleo o CHOP-Bleo con 30-40 GY de Rt en campo comprometido. La SG a 10 años para los pacientes con LF fue de 80% con 72% de supervivencia libre de progresión de la

enfermedad (SLP). Se detectaron 2 casos de mielodisplasia y 12 casos de segundas neoplasias. ⁽⁸⁾ (Figura 3).

Hoy el tratamiento estándar de los pacientes con LF grados histológicos I/II en estadios I y II es la radioterapia del campo comprometido, esta terapéutica ha sido capaz de obtener curación en cerca del 40% de los pacientes en estadios precoces. Gran parte de los fracasos es por una incorrecta estadificación. Estudios fase II asociando PQT con Rt muestran resultados alentadores con respecto a controles históricos; debe ser considerado, el mayor riesgo de desarrollar segundas neoplasias. Se deberán realizar protocolos aleatorios para determinar el rol de la PQT en esta etapa.

Recomendación LF indolente estadio I-II
Radioterapia loco-regional +/- QT.

Figura 4.

Grupo Nacional Británico de Investigación de Linfomas

LNH Folicular estadio avanzado, fase III aleatorio: Clorambucil vs. Observación

N = 304 pts. Observación (Obs)= 251 Clorambucil (Clor) = 253

Media de seguimiento: 16 años

Remisión completa: clorambucil 63% vs. Observación 27%

	5 a		10 a		15 a	
	Clor	Obs	Clor	Obs	Clor	Obs
SG	57%	58%	35%	34%	21%	22%

> 70 años 40% de posibilidad, de no requerir tratamiento

Retraso de inicio de la terapia: 2,6 años

(9) Ardeshta KM et al. Lancet 2003.

LINFOMA FOLICULAR INDOLENTE
ESTADIOS AVANZADOS (E II BULKY
/ E III / E IV) ASINTOMÁTICOS

La decisión terapéutica de «*watch and wait*» es una alternativa aceptada para estadios avanzados asintomáticos. El control de estos pacientes sin tratamiento ha sido evaluado en distintos trabajos aleatorios. El Grupo Nacional Británico de Investigación de Linfomas (BNLI) (Figura 4) realizó un trabajo aleatorio fase III de adultos asintomáticos con LNH indolente. Se comparó clorambucil contra abstención terapéutica. Con una media de seguimiento de 16 años no se encontró diferencias en la curva de SG. La SG a 5 años para clorambucil y para observación fue de 57% y 58% respectivamente, a 10 años 35% y 34% y a 15 años 21% y 22%. Los pacientes mayores de 70 años tuvieron 40% de posibilidades de no recibir PQT, y se demostró una media de retraso en el inicio de la terapia de 2,6 años. ⁽⁹⁾

Con las nuevas drogas disponibles, los anticuerpos monoclonales, la radioinmunoterapia (RIT), el uso de las distintas modalidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), vacunas, etc, creemos se deben realizar estudios prospectivos para determinar si la abstención terapéutica sigue siendo válida, en pacientes asintomáticos con estadio avanzado. Esta opción parece cada vez más, reservada a pacientes afeosos, con estados comórbidos y con enfermedad avanzada asintomática.

Recomendación E II bulky- E III- E IV

Definir si requiere o no tratamiento, según caso clínico.

Si se decide tratamiento, será similar al de los LF avanzados sintomáticos.

LINFOMA FOLICULAR INDOLENTE
ESTADIOS AVANZADOS (E III/
E IV) SINTOMÁTICOS

En lo que se refiere a planes de PQT para pacientes con enfermedad avanzada sintomática, valorando SG y SLE, no se encontraron diferencias significativas utilizando distintos esquemas terapéuticos. Son similares los resultados con Ciclofosfamida, CVP, CHOP, CHOP-Bleo, M-BACOD, etc. ⁽¹⁰⁾ Los criterios para iniciar una terapéutica son: crecimiento tumoral, síntomas B, lesiones extranodales, citopenias y voluntad del paciente. Hay controversias sobre la asociación de Rt a los planes de PQT clásicos ya mencionados. En el M.D. Anderson Cancer Center se realizó un estudio fase II asociando CHOP-Bleo a Rt para LF EIII obteniéndose 75% de SG y 52% de SLE a 5 años. ⁽¹¹⁾ Estudios del NCI y de Stanford no demostraron beneficio con la asociación de Rt a los planes de PQT. ⁽¹⁰⁾ En la década del 90 aparecen los análogos de las purinas, la fludarabina y el claribidine, que propician un nuevo grupo de trabajos con distintas combinaciones de PQT. (Figura 5) Flinn et al. en LF previamente no tratados utilizaron cilofosfamida 600 mg/m² por un día y fludarabina 20 mg/m² por 5 días cada 28 días por un máximo de seis series. Se obtuvo 60% de RC y 32% de remisión parcial (RP). Se destaca por los autores la incidencia de complicaciones hematológicas e infecciosas. ⁽¹²⁾ En el 2003 el M.D. Anderson con Velasquez et al, publica una serie de 78 pacientes no tratados con LNH indolentes en estadios avanzados.

Figura 5.

Análogos de las purinas

Linfomas foliculares: fase II PQT en primera línea

Autor	plan PQT	N	R C	R P	respuesta	SLE
Flinn	C + F	60	60%	32%	92%	
Velasquez	M + F	73	44%	53%	97%	32 m

(12) Flinn I et al, Blood 2000

(13) Velasquez WS et al J Clin Onc 2003

Figura 6.

Rituximab + PQT en primera línea para linfoma folicular avanzado

Autor	PQT	Resp(%)	TFT(m)	Ficha
Hiddemann	R-CHOP vs CHOP	96 vs 90 (0.001)	? vs 31 (<0.0001)	Blood 2003
Marcus et al.	R-CVP vs CVP	81 vs 57 (<0.0001)	27 vs 7 (<0.0001)	Blood 2005
Herold et al.	R-MCP vs MCP	92 vs 75 (<0.001)	? vs 19 (<0.0001)	Blood 2004
Salles et al.	R-CHV Inf vs CHV Inf	94 vs 85 (<0.0001)	? vs ?	Blood 2004

Reciben mitoxantrona (M) 10 mg/m² por un día y fludarabina (F) 25 mg/m² por 3 días cada 28 días; por un total de 6 a 8 series, con profilaxis para *Pneumocystis carinii*. Se obtuvo 44% de RC y 53% de RP. La media de SLE fue de 32 meses con 38% SLE a 4 años. ⁽¹³⁾

Las combinaciones con fludarabina obtuvieron mayor tasa de respuesta y mayor número de complicaciones, sin lograr una estabilización de la curva de supervivencia global. En el año 1997 se aprueba el uso del rituximab en los linfomas indolentes CD20(+) en recaída. Luego de estudios iniciales fase II que demuestran la viabilidad de la asociación de los anticuerpos monoclonales a la PQT, ⁽¹⁴⁾ surgen varios trabajos fase III (Figura 6). El Grupo de Estudio Alemán de Linfomas de Bajo Grado (GLSG) con Hiddemann et al, compararon CHOP (n=272) 4-6 ciclos contra R-CHOP (n=284) 4-6 ciclos 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)⁽¹⁵⁾. 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)⁽¹⁶⁾. Herold et al, en otro estudio aleatorio y prospectivo, 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⁽¹⁷⁾. En un análisis del GELA, Salles G et al comparan CHVP + Interferón con (n=184) o sin (n=175) rituximab en el tratamiento de primera línea de LF avanzados. Se obtiene una diferencia significativa de tasa de respuesta 94% contra 85% (p =0.001). La suma de remisión completa (RC) y remisión completa no confirmada (RCI) es del 76%. No se alcanzó en ninguno de los 2 grupos el TFT⁽¹⁸⁾.

El Grupo Cochrane de hemopatías malignas, realizó una meta-análisis de siete trabajos randomizados, con 1943 pacientes, con linfoma folicular, del manto o indolente. Pacientes tratados con Rituximab+quimioterapia tuvieron mejor SG, respuesta global y de control de enfermedad ⁽¹⁹⁾. Esto deja establecida la utilidad de adicionar rituximab en la primera línea de tratamiento de los LF en estadio avanzado. No se ha determinado cual es el plan de PQT mejor. En este sentido Zinzani et al, del Gru-

Figura 7.

Estudios aleatorios prospectivos con mantenimiento con rituximab

***SAKK: Inducción con R, mantenimiento con rituximab vs. observación**

Sobrevida libre de eventos: 36 meses vs 19 meses (P=0.009)

***ECOG: Inducción con CVP, mantenimiento con rituximab vs. observación**

SLP: 4,2 años vs 1,5 años (p=0.00003)

SG 2 años: sin diferencias significativas

***EORTC: LF en resistencia o recaída, inducción con o sin R, mantenimiento con R vs. observación.**

SLP: 51,5 meses vs. 14,9 meses (p<0.0001)

CHOP: 42.2 meses vs. 11.6 meses (p<0.0001)

R-CHOP: 51,9 meses vs. 23,1 meses (p<0.0001)

SG 3 años: 85% vs 77% (p=0.0111)

***GLGLSG: LF recaída o resistencia, inducción R-FCM, mantenimiento con R vs. observación**

SLP: no se llegó a 17 meses (p=0.001)

SG 3 años: 82% vs. 55% (p=0.056)

(23) Ghielmini M, Blood 2004, (24) Hochster H, J Clin Onc 2004, (25) van Oers MH, Blood Nov 2006, (26) Dreyling M, J Clin Oncol 2006

po 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%⁽²⁰⁾. Distintos estudios indicarían que esta negativización tiene implicancia en la evolución de los LF, con o sin trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)⁽²¹⁾⁽²²⁾. 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 y comprobado en 4 estudios aleatorios y prospectivos el uso de rituximab como mantenimiento luego de respuesta a primera o segunda línea de tratamiento (Figura 7). El Grupo Suizo de Investigación Clínica en Cáncer (SAKK) evaluó mantenimiento con rituximab contra observación, en pacientes con LF luego de 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⁽²³⁾. El *Eastern Oncology Cooperative Group* (ECOG) evaluó mantenimiento con rituximab contra observación en LF luego de CVP. Se obtuvo una media de supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLP) 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 SG a 2 años⁽²⁴⁾. Van Oers M et al para el EORTC, el NCIC y otros grupos cooperativos analizaron en un estudio prospectivo y randomizado el uso de rituximab como mantenimiento en pacientes luego de recidiva o resistencia. Se evaluó el uso de mantenimiento contra observación en pacientes con LF en recaída o resistencia tratados con quimioterapia o inmunquimioterapia. La SG a 3 años fue 85% en el grupo que recibió mantenimiento contra 77% en el grupo de observación (p = 0.0111). La SLP fue de 51,5 meses en los pacientes en mantenimiento contra 14,9 meses en el grupo en observación (p<0.0001)⁽²⁵⁾.

El *German Low Grade Lymphoma Study Group* comparó en pacientes con LF y linfoma del manto en resistencia o recaída, el uso de mantenimiento con rituximab contra observación. Los pacientes recibieron como inducción FCM +/- R y luego fueron aleatorizados en 2 grupos, un grupo recibió mantenimiento con rituximab 375 mg/m² por 4 semanas los meses 3 y 9, y el otro grupo solo se controló. La SG a 3 años fue de 82% en el grupo con mantenimiento y 55% en el grupo con solo observación (p = 0.056), la SLP no se alcanzó aun en el grupo con mantenimiento mientras que en los pacientes sin mantenimiento la misma fue de 17 meses (p = 0.001)⁽²⁶⁾. En estos estudios se demostró la mayor duración de la respuesta en los pa-

Figura 8.
Trabajos fase III con TAMO en primera remisión en LF

Autor	Inducción	Consolidación	SLE	SG
Lenz et al. (GLSG)	CHOP-MCP	TBI + C c/TAMO	67%	
	CHOP-MCP	INF	33%	
			(p<0.001)	
Deconinck et al. (GOELAMS)	VCAP	TBI + C c/TAMO	60%	NR
	CHVP + Inf	CHVP + Inf	48%	NR
			(p<0.005)	
Sebban et al. (GELA)	CHOP X 4	TBI + C c/TAMO	45%	86%
	CHVP + Inf	CHVP + Inf	36%	74%
			(p=0.5)	(p=0.05)

(29) Lenz G. Blood 2004, (30) Deconinck E. Blood 2005, (31) Sebban C. Blod 2003

cientos que recibieron rituximab como mantenimiento en tres situaciones: a) pacientes que no recibieron rituximab en primera línea de tratamiento; b) pacientes que sólo recibieron rituximab como primera línea de tratamiento y c) pacientes que recibieron quimioterapia con o sin rituximab como inducción de recaída o resistencia. En este momento está en desarrollo el protocolo PRIMA que busca establecer la necesidad de incorporar el rituximab al mantenimiento de los pacientes con LF tratados en primera línea con PQT y rituximab. No se ha logrado aún demostrar beneficios de SG, 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 SLP, es controversial si esto se acompaña de un aumento de la SG⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾.

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en primera remisión

No está determinado el rol del TAPH en primera remisión; los estudios randomizados fase III muestran diferencias significativas en lo referido a SLE (Figura 8), pero aún no han demostrado mejoría en la SG⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾. Lenz et al. del GLSG comparan trasplante autólogo versus quimioterapia, la SLE es 67% vs. 33% (p 0.001). Deconinck et al. en el estudio multicéntrico del GOELAMS encontró una SLE del 60% para TAPH vs. 40% con quimioterapia. En el estudio GELA I 94, Sebban et al. reportan una SLE de 45% y SG de 86% vs. 36% y 74% para PQT. Se puede considerar en pacientes jóvenes, de mal pronóstico.

Recomendación LF indolente estadios avanzados (III/IV) sintomáticos

PQT + Rituximab
CVP + R
FCM+ R
FM+ R
FC + R

CHOP + R

EPOCH + R

TAPH Si/No según caso clínico y preferencia del paciente

Mantenimiento según caso clínico:

Si/No

Interferón alfa

Rituximab

LINFOMA FOLICULAR INDOLENTE EN RECAÍDA, RESPUESTA PARCIAL O RESISTENCIA

El LF indolente en recaída o en resistencia tiene distintas aproximaciones terapéuticas, de acuerdo al tiempo transcurrido, desde la inducción y las drogas utilizadas en la misma.

Si el tiempo es mayor a un año se puede repetir la terapia de inducción y se debe asociar rituximab.

Si el plazo es menor se sugiere cambiar el plan de PQT. El estudio aleatorizado de Forstpointer⁽³²⁾ demostró el beneficio del rituximab asociado a FCM en paciente con LNH indolente en resistencia o recidiva.

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Múltiples estudios desde inicios de la década de 1990 han de-

mostrado ventaja del TAPH en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad para LF en primera remisión parcial (RP), recaída o resistencia^(33,34). Schouten et al., en un estudio randomizado con 140 pacientes, demostraron que el TAPH es superior a la PQT convencional en términos de SLE y SG en el LF en recaída⁽³⁵⁾. J Vose et al. publicaron en un estudio de LF en recaída que fueron tratados con altas dosis de quimioterapia y TAPH, una SG de 63% y SLE de 44%, con un seguimiento medio de 6 años⁽³⁶⁾.

Los resultados de la negativización molecular del rearreglo bcl-2 con planes de PQT con rituximab, señalados en estudios internacionales y los trabajos de Gribben sobre la importancia de esta negativización en la evolución del trasplante autólogo⁽²¹⁾ sugieren que, una PQT con rituximab sería la aproximación ideal para el TAPH en estos pacientes. Se podría asociar, purga *in vivo* con rituximab en la estimulación previa a la movilización de progenitores⁽³⁷⁾.

Trasplante no mieloablativo o con condicionante de intensidad reducida (CIR); se ha demostrado su efectividad, en el control de enfermedades de baja evolutividad. Es una opción válida en pacientes portadores de una patología de lenta progresión en quienes los trasplantes alogénicos clásicos, tienen una mortalidad superior al 30%. Khouri et al., publicaron un protocolo en 20 pacientes (media 51 años) con linfomas indolentes que recayeron, en el que se utilizó; fludarabina 25 mg/m² x 5 días o 30 mg/m² x 3 días, mas ciclofosfamida 1 g/m² x 2 días o 750 mg/m² x 3 días, 7/20 asociaron rituximab, 9/20 estaban en RC pre-TPH, 20/20 continuaban en RC con un seguimiento medio de 21 meses⁽³⁸⁾.

Anticuerpos monoclonales radioconjugados, estos han generado una importante expectativa en los últimos años. El Zevalin, un anticuerpo monoclonal anti CD-20 conjugado con Ytrium-90, y el Bexxar, un anticuerpo monoclonal anti CD-20 conjugado con Yodo-131, han demostrado su efectividad en distintos síndromes linfoproliferativos B. Kaminski M et al, realizaron un estudio fase II con anti CD-20 I-131-Tositumomab (Bexxar) en 76 pacientes con LF estadio III-IV logrando 75% de respuestas completas. Con un seguimiento medio de 7 años la

sobrevida estimada por Kaplan-Meyer a 8 años fue de 86% y la SLP de 50% (95% CI: 38.8 – 61.7)⁽³⁹⁾. El radioinmunoconjugado 90 Y – Ibritumomab fue utilizado en 57 pacientes con LF resistentes a rituximab. La respuesta global fue de 74% con 15% de respuestas completas⁽⁴⁰⁾. Witzig T et al. realizaron luego un estudio fase III aleatorizado comparando radioinmunoterapia con 90 Y– Ibritumomab con rituximab en 143 pacientes con LF en recaída o resistencia, la respuesta global fue 80% para el grupo con radioinmunoterapia y 56% para el grupo con rituximab (p=0.002). Las RC fueron 30% y 16% respectivamente (p=0.04)⁽⁴¹⁾.

Ambos han sido utilizados asociados al tratamiento condicionante, en alo-TPH con CIR o clásicos o en trasplantes autólogos^(42, 43).

Cada vez más terapias biológicas surgen en hemato-oncología. Los objetivos biológicos que impidan la proliferación celular o determinen apoptosis, son el futuro en el tratamiento de los LNH. Las vacunas y autovacunas, los inhibidores de proteosomas y la terapia antisentido que bloquea la sobre-expresión bcl-2, son caminos que se están explorando en el campo de los LNH foliculares indolentes.

Recomendación LF en recaída, respuesta parcial o resistencia

PQT de rescate +R y TAPH

Alo-TPH con condicionante de intensidad reducida (CIR)

Radioinmunoterapia

PQT+ R

Linfoma del manto (LM)

El linfoma del manto (LM) es una entidad incorporada con la clasificación REAL – ILSG de las neoplasias linfoides.^{1,2} Representa el 6-10% de los LNH, tiene mayor incidencia en adultos, la edad media al debut es de 63 años y predomina en el sexo masculino (74%). La presentación clínica suele ser en estadios avanzados III-IV, con compromiso de médula ósea y expresión hemoperiférica frecuente (25-30%). En 15-30% hay infiltración macroscópica del tracto gastrointestinal, ésta aumenta a 43% y 88% en tracto digestivo alto y bajo respectivamente, si se realiza estudio histológico sistemático.³ La sobrevida global es inferior a la de otros LNH. En el reporte del ILSG fue de 27% a 5 años.² Dentro de los factores con pronóstico adverso se citan: edad, mal performance status, variante morfológica blastoide, expresión de Ki-67 y c-myc, índice mitótico elevado. El perfil de expresión génica, determinado mediante microarreglos de ADN permite identificar patrones de expresión asociados con diferente pronóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el estudio morfológico, inmunotipificación, citogenética y eventualmente biología molecular. La biopsia ganglionar debe aportar material para, anatomía patológica convencional, inmunotipificación, citogenética

Estudio anatomopatológico convencional. Corresponde a una neoplasia de células B compuesta por células linfoides monomorfas de pequeña y mediana talla, con núcleo irregular. Morfológicamente la proliferación linfóide puede tener un crecimiento discretamente nodular, difuso, en la zona del manto o una combinación de éstos. La variante morfológica blastoide de LM se asocia con peor pronóstico.

Inmunotipificación. El patrón de inmunofenotipo muestra que las células monoclonales son B (restricción de cadenas ligeras, positividad intensa de inmunoglobulina de super-

ficie (IgM+/-IgD) así como presencia de otros antígenos característicos de línea B (CD19, CD20, CD22, CD79a). Generalmente es CD5+ y CD43+. El CD23- es útil en la diferenciación con LLC y el CD10- es útil para diferenciarlo del linfoma folicular. Expresa bcl-2 pero es negativo para bcl-6. Prácticamente todos los casos expresan ciclina D1, siendo un marcador característico de LM. Es posible realizar inmunotipificación mediante inmunohistoquímica en la pieza de biopsia. Puede utilizarse una suspensión de células del material de biopsia para inmunotipificarse mediante citometría de flujo.

Citogenética. Es característica la t(11;14) (q13;q32). Esta translocación determina sobreexpresión de la proteína ciclina D1 (codificada por el gen BCL-1/CCND1, ubicado en 11q13) que queda bajo regulación del promotor del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (en 14q32). La ciclina D1 es una proteína reguladora del ciclo celular.

La t(11;14) se detecta en la mayoría de los casos por citogenética convencional. La técnica de FISH es probablemente la de elección ya que detecta la t(11;14) prácticamente en la totalidad de los casos. Es frecuente la ocurrencia de alteraciones citogenéticas adicionales tales como 11q- (compromiso del gen ATM), 13q-, +12, 17p- (gen p53), amplificación del 8q (c-myc), etc.

Estudio molecular por PCR. Debido a que el punto de corte de la translocación no es constante, el estudio molecular por PCR tiene utilidad limitada en el diagnóstico.

Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta un punto de rotura denominado “mayor” y en esos casos puede ser de utilidad el seguimiento para determinar la existencia de remisión molecular, aunque no hay evidencia de que la misma modifique el pronóstico.

Otros estudios de interés. Hemograma y lámina periférica. Interesa evaluar citopenias y posibilidad de leucemización. LDH y B2 microglobulina como marcadores de masa tumoral. Glicemia, azoemia, creatininemia, ionograma,

funcional hepático, VES, PEF, metabolismo del hierro, hemoglobina en heces, VIH.

ESTADIFICACIÓN

- TC tórax/abdomen y pelvis.
- Estudio de médula ósea (BMO, mielograma, inmunofenotipo, citogenética).
- Fibrogastroscoopia y fibrocolonoscopia³ en caso de sospecha de infiltración de tubo digestivo.

TRATAMIENTO (TABLA 9)

A pesar de una alta tasa de respuesta al tratamiento de inducción, la enfermedad se caracteriza por un patrón constante de progresión/recaída con menos de 10% de pacientes vivos a 10 años del diagnóstico. Es destacar el mal pronóstico con los tratamientos actuales y la falta de un tratamiento estándar. En general las quimioterapias más agresivas se asocian con mejor SLP, aunque no hay planes con evidencia de potencial curativo hasta el momento. Es posible agrupar los tratamientos de inducción en tres tipos.

- R-CHOP o similar.
- R-HyperCVAD/R-MA.
- Fludarabina en combinación: R-FCM.

La tasa de respuesta global obtenida es de 80-95%. Con CHOP, CVP, la tasa de respuesta es de 50-70%. El uso de antraciclinas no demostró beneficio en un estudio aleatorizado, pero algunos estudios retrospectivos muestran beneficio en SLE a favor de utilizar PQT conteniendo doxorubicina. El uso de rituximab como agente único tiene una tasa de respuesta global de 27-38%,^{4,5,6} ha demostrado incrementar la tasa de remisión global y de RC al combinarse con quimioterapia.⁷ La SG en LM refractario/recaído mejora al asociarlo con FCM en pacientes previamente tratados con PQT tipo CHOP.⁸

Un meta-análisis que incluyó 3 estudios prospectivos aleatorizados^{7,8,9}, concluyó que existe beneficio en SG a favor de la adición de rituximab al plan de PQT.¹⁰ Se explora la utilidad como purga *in vivo* en el condicionamiento de TAPH¹¹ y en el mantenimiento luego de trasplante.^{12, 13}

Combinación de rituximab y quimio-

terapia en el tratamiento de inducción. Se estudió la combinación CHOP vs. R-CHOP, la adición de rituximab incrementa la tasa de respuestas globales (75% vs. 94%, $p = 0.005$) y de respuestas completas (7% vs. 34%, $p = 0.00024$). En el mismo estudio no hubo diferencias en SG.⁷ Con la asociación R+HyperCVAD/R+ MA en un estudio unicéntrico se mostraron mejores resultados en término de respuesta global (100%) y RC (87%).¹⁴ Fueron indicadores de pronóstico adverso la beta2-microglobulina elevada, la edad mayor a 65 años y el compromiso gastrointestinal. En paciente con edad igual o menor a 65 años la SLE a 3 años fue de 73% comparada con 50% en mayores de 65 años. La mortalidad relacionada al tratamiento fue de 5%, un 4% desarrolló posteriormente LAM/SMD.

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Puede mejorar la evolución de los pacientes con LM en primera remisión, aunque no es curativo.^{15,16,17} En un estudio prospectivo aleatorizado que analizó el rol del autotrasplante en LM, (TAPH vs mantenimiento con IFN luego de PQT tipo CHOP) se encontró una SLE a 3 años de 54% vs. 25%, $p=0.01$, sin diferencias en SG.¹⁸

En otro estudio retrospectivo, con mayor número de pacientes, se mostró una mejor sobrevivencia, en pacientes trasplantados en primera remisión completa.¹⁹ En estudios no aleatorizados, se evaluó la factibilidad de autotrasplante, incorporando en el condicionamiento rituximab o radio-inmunoconjugados.^{20,21,22,23}

Del análisis de los diferentes protocolos de estudio, surge que el autotrasplante demostró mejoría de SLP, el logro de remisión completa previo a TAPH determinó mejor evolución.

LM EN RECAÍDA O PROGRESIÓN

Poliquimioterapia (PQT). El uso de R-FCM se mostró superior a FCM respecto a SG.⁸ El protocolo R-HyperCVAD/MA demostró una elevada tasa de respuestas.²⁴

Trasplante alogénico (alo- TPH). El trasplante alogénico convencional es de planteo excepcional, dado la alta tasa de mortalidad relacionada al procedimiento (38%)²⁵ Con el objetivo de disminuir este problema pero mantener el efecto antitumoral del injerto, se explo-

ró el uso de condicionamientos a dosis reducidas (CIR).^{26, 27, 28}

Radioinmunoconjugados. El Ibritumomab tiuxetan-itrio⁹⁰ y tositumomab-yodo¹³¹ han demostrado actividad como agente único o en combinación con quimioterapia²⁹. Estudios de fase I/II indican la factibilidad de integrar radioinmunoconjugados en el condicionamiento de trasplante en pacientes con LM.^{30, 31, 32}

Bortezomib. Ha demostrado utilidad, con respuestas de 41% y 50%, en estudios fase II en pacientes refractarios o en recaída.^{33, 34}

Otros agentes con actividad en estudios de fase I/II son: talidomida³⁵, inhibidores mTOR (temsirolimus)³⁶, flavopiridol³⁷.

Recomendación LM

Tratamiento de primera línea

Pacientes candidatos a tratamiento intensivo (buen estado general, sin comorbilidad, menores de 65 años)

R-CHOP + ATPH

R-HyperC-VAD/R-MA +/- ATPH

Otras situaciones

- CHOP, CVP, PQT basada en fludarabina (FC, FCM), HyperCVAD +/- R, R+ mBACOD

Tratamiento en pacientes en recaída o refractarios

R-FCM + ATPH

Alo-TPH convencional o CIR (pos-ATPH o infiltración medular)

Linfoma difuso a grandes células B (LDGCB)

Los linfomas agresivos son un grupo de tumores clínica y biológicamente heterogéneos. Un 50% son refractarios a la quimioterapia convencional o recaen luego de un período de remisión y muchos de los pacientes con este tipo de linfomas morirán por la enfermedad. El linfoma difuso a grandes células B (LDGCB) es el más común de los LNH, representa el 30% de los casos recién diagnosticados, la edad media de presentación es de 64 años, su incidencia es de 4 casos cada 100.000 habitantes en EEUU y afecta por igual a ambos sexos. El inmunofenotipo característico es. CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, Slg+/-, CD10-/-, Bcl2-/-, la t(14.18) se presenta en 30% de los casos y el Bcl6 en un 30 a 40%.

FACTORES PRONÓSTICOS

La herramienta más efectiva para predecir la evolución de estos pacientes es el Índice Pronóstico Internacional (IPI)¹ que tiene en cuenta edad, LDH, performance status (ECOG), estadio clínico, y compromiso de sitios extranodales (Tabla 10)

Se identifican cuatro subgrupos:

Grupo bajo riesgo IPI 0-1 Buen pronóstico (35%), SG a los 5 años 73%

Grupo intermedio bajo IPI 2 (22%), SG 51%

Grupo intermedio alto IPI 3 (27%) SG 43%

Grupo alto riesgo IPI 4 o 5, Muy mal pronóstico (16%), SG a los 5 años 26%

Para los pacientes menores de 60 años, se utilizan un IPI modificado ajustado a la edad, se tiene en cuenta LDH, performance status (ECOG), estadio clínico.

Grupo bajo riesgo IPI 0

Grupo intermedio bajo IPI 1

Grupo intermedio alto IPI 2

Grupo alto riesgo IPI 3

Los perfiles moleculares de expresión génica que utilizan la técnica de micro matrices de ADN permitirá en el futuro, estratificar pa-

cientes, ajustando los planes terapéuticos de acuerdo al riesgo y predecir mejor la sobrevida^{2,3}

TRATAMIENTO (TABLA 11) LDGCB en estadio I y II contiguos en adultos

El tratamiento primario de inducción, para los pacientes con LDGCB en estadio I y II contiguos, en la actualidad, es la quimioterapia combinada, con o sin radioterapia del campo comprometido (Rto). Varios estudios aleatorios han evaluado planes de quimioterapia tipo CHOP aislados o combinados con Rto^{5, 6, 7, 8}. El SWOG realizó un estudio en 401 pacientes, con LNH agresivos localizados, estadios I o II, que recibieron en forma aleatoria: tres ciclos de CHOP y Rto del campo afectado u ocho ciclos de CHOP. La SG a los 5 años favoreció la combinación de tratamientos (82% vs 72%, $P = 0,02$)⁶ pero una reevaluación a los 9 años no mostró diferencia⁷.

El ECOG dividió en dos grupos en forma aleatoria a 210 pacientes, estadio I, con masas tumorales voluminosas y estadio II, que habían logrado una RC con ocho ciclos de CHOP, entre: Rto u observación. Durante un seguimiento medio de 6 años, la SLE fue mejor para el tratamiento combinado (73% vs 56%, $P = 0,05$) pero no hubo diferencia en la SG a los 10 años (68% vs 65%, $P = 0,24$).⁸ En otro estudio con una mediana con un seguimiento a 7 años, 576 pacientes mayores de 60 años con linfomas agresivos en estadio temprano, recibieron cuatro ciclos de CHOP solo o CHOP + Rto; no hubo diferencia en la sobrevida sin complicaciones a 5 años (61% vs 64%, $P = 0,5$) o SG (72% vs 68%, $P = 0,6$)⁹ Reyes y col en 631 pacientes, comparó una terapia más intensiva ACVBP, frente a tres ciclos de CHOP+ Rto; con una mediana de seguimiento de 4 años, la quimioterapia intensiva fue superior, con una sobrevida sin complicaciones a 5 años de (82% vs 74%, $P > 0,001$) y SG (90% vs 81%, $P = 0,001$).¹⁰ No hay estudios comparativos que establezcan un

número óptimo de ciclos de quimioterapia para pacientes con enfermedad en estadio temprano. Nuevos esquemas de PQT se encuentran bajo evaluación clínica, es el caso del R-ACVBP (rituximab + doxorubicina + ciclofosfamida + vindesina + bleomicina + prednisona) publicado en el 2005 o el R+CHOP^{10, 11}.

Recomendación

Estadios I, II contiguos, tratamiento estándar

Quimioterapia +/- Rto

No Bulky sin factores de riesgo

R-CHOP (3–6 ciclos) +/- Rto

Bulky > 10 cm o no Bulky con factores de riesgo

R-CHOP (6–8 ciclos) +/- Rto

Evaluación de la respuesta pre Rto

Remisión completa (RC): continuar con Rto si/no.

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

Ausencia de respuesta o enfermedad progresiva: TAPH, alo-TPH clásico o semia- blativo (CIR). Nuevas quimioterapias sin resistencia cruzada.

LDGCB en estadios II, III y IV no contiguos en adultos

El tratamiento de elección para los pacientes con estadios avanzados del LNH agresivo es la quimioterapia, se discute el papel de la Rto complementaria 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.^{13–16} Un estudio prospectivo aleatorio, con tres regímenes de quimioterapia intensiva, no pudo demostrar que la radioterapia adyuvante tuviera un efecto beneficioso en pacientes en estadios avanzados.¹⁶ La combinación de rituximab y CHOP (R-CHOP) ha mostrado mejoría en la SLE y la SG en comparación con CHOP. En un estudio sobre 399 pacientes mayores de 60 años con LDGCB, en estadio avanzado la SLE fue 57%, contra 38%, $P = 0,002$ y la SG fue 70% contra 57%, $P = 0,0007$, a los 2 años,¹⁷ a los 5 años fue de 58% vs. 45%, respectivamente, $P < 0,007$.¹⁸ En otro estudio en 326 pacientes

menores de 61 años, se puso en evidencia que el régimen R-CHOP mejoraba el intervalo de tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) y la SG, en comparación con el CHOP (TFT 84% vs 62%, $P = 0,00003$, y SG 95% vs 85%, $P = 0,0036$ a los 15 meses).¹⁹

Estos estudios establecen al R-CHOP como el régimen estándar para los pacientes que debutan con linfoma difuso a grandes células B²⁰.

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.^{21–27} Estudios aleatorios se han realizado, estudiando el papel de TAMO como consolidación en primera remisión completa,^{28–36} algunos autores encontraron una mejoría significativa en la sobrevida sin complicaciones, pero no en SG. Dos estudios retrospectivos^{28, 32} señalaron una mejor SG. Los resultados de los nuevos estudios prospectivos en curso, con el empleo de rituximab, permitirán aclarar este punto.

En los linfomas agresivos, la profilaxis del sistema nervioso central (SNC) con 4 a 6 inyecciones de metotrexate (Mtx) intratecal está indicada en pacientes con complicación testicular o de los senos paranasales, cuando hay infiltración de médula ósea, algunos investigadores la recomiendan y otros no³⁷. Se pueden emplear altas dosis de Mtx intravenoso, como alternativa a la terapia intratecal

Recomendaciones

Estadios II, III y IV no contiguos en adultos

6–8 CHOP + rituximab (R-CHOP)

Quimioterapia en combinación: CHOP 14, m BACOD, CHOP-E, ACVBP, CNOP,+/- R

Trasplante autólogo de médula ósea en primera RC para pacientes con alto riesgo de recaída, IPI > 2 y/o Bulky.

Profilaxis del SNC en pacientes con compromiso testicular o senos paranasales

LDGCB recurrentes en adultos

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) es el tratamiento de elección

para los pacientes en recaída.³⁸⁻⁴² En el ensayo (PARMA), se les administró a 215 pacientes en 1era o 2da recaída de linfomas agresivos, menores de 60 años, sin compromiso de médula ósea o SNC, dos ciclos de quimioterapia intensiva. Los 109 pacientes que respondieron fueron divididos al azar para recibir cuatro ciclos más de quimioterapia y Rto de campos comprometidos o trasplante autólogo seguido de igual Rto. Con un seguimiento mediano de 5 años, la sobrevida sin complicación y la SG mejoraron significativamente con el trasplante 46% vs 12% y 53% vs 32% respectivamente.⁴¹

Los pacientes que respondieron a la terapia inicial y al tratamiento de la recaída fueron los que tuvieron los mejores resultados con el TAMO. La sobrevida fue mejor cuando las recaídas fueron tardías, luego de 12 meses del diagnóstico, que cuando estas se presentaron antes del año (SG a 8 años 29% vs 13%, $P = 0,00001$)⁴³. Aun aquellos pacientes que nunca tuvieron una remisión total con la quimioterapia convencional podrían prolongar la sobrevida sin enfermedad (31% a los 5 años) después del tratamiento con dosis altas de quimioterapia y TAPH si mantienen la quimio-sensibilidad a la terapia de reinducción.⁴⁴ Es aconsejable realizar dos o tres ciclos de quimioterapia intensiva previa al trasplante, el plan de elección dependerá del o los tratamientos previos y la duración de la remisión. El trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TPHSP) ha proporcionado resultados equivalentes a la del trasplante autólogo de médula ósea⁴⁵. Se pueden utilizar indistintamente progenitores de sangre periférica, médula ósea o ambos, según el caso clínico. No hay estudios randomizados que permitan individualizar el mejor régimen condicionante pre-trasplante. Algunos pacientes que recidivan después de un trasplante autólogo pueden tener remisiones duraderas, luego de un trasplante alogénico, clásico o con condicionante de intensidad reducida (CIR).⁴⁶⁻⁴⁹

En pacientes no elegibles para altas dosis de quimioterapia se puede usar una PQT de segunda línea⁵⁰⁻⁵². El anticuerpo monoclonal antiCD20, puede inducir una respuesta en un tercio de los pacientes con linfoma agresivo recidivante CD20 positivos⁵³⁻⁵⁵. Los nuevos

radioinmuno-conjugado, como el tositumomab yodo-11 y ibritumomab itrium-90, inducen una tasa de respuesta de 60% a 80% en los linfomas de células B refractarios o en recaída.⁵⁶⁻

58

Recomendaciones LDGCB recurrentes en adultos

1. Candidatos a altas dosis de quimioterapia

Inducción de la remisión: RICE, RIME, RESHAP, RASHAP, m BACOD, RDHAP, GPM (Gemcitabina/ cisplatino/ metilprednisolona)

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

Fuente de progenitores: TPHSP

Tratamiento condicionante.

BEAC, BEAM. De acuerdo al protocolo del centro)

Trasplante alogénico (alo-TPH)

Pacientes en recaída pos TAPH: alo-TPH, convencional o CIR (según caso clínico)

2. Pacientes no elegibles para altas dosis de quimioterapia

PQT de segunda línea:

RICE, RIME, RESHAP, ASHAP, m BACOD, DHAP, Mini BEAM.

Gemcitabina R+GP

Radioinmunoconjugados

Linfoma de Burkitt (LB)

Se trata de una neoplasia de células B maduras, originada en las células B del centro germinal, que integra el grupo de los linfomas altamente agresivos de la clasificación de la OMS, corresponde a menos del 5% de los LNH. Descrito en 1958 por Denis Burkitt, fue la primera neoplasia en ser asociada a una infección viral, como el virus de Epstein Barr (VEB) y a la infección por VIH. El oncogen c-Myc, fundamental su génesis, fue el primer oncogen descrito en linfomas. Es la neoplasia de más rápido crecimiento conocida, con un tiempo de duplicación de 24hs y 48 hs, suele presentarse en pacientes jóvenes y representa el tipo más común de LNH pediátrico. Se distinguen tres formas clínicas: endémico, esporádico y asociado a inmunodeficiencia¹.

La forma endémica, se ve en la zona de África ecuatorial y Nueva Guinea. Se presenta habitualmente como enfermedad extranodal, con localización mandibular, ovario, mama, etc. Se asocia frecuentemente a infección por el VEB.

La forma esporádica, constituye alrededor del 40 % de los LNH del niño, pero solo 1-2 % de los LNH del adulto. Es de distribución universal. Su asociación con el VEB, no supera el 20 a 30 % de los casos. La presentación más frecuente es abdominal, por compromiso del SNC en un 30 a 38 % de los casos y de MO en 13 a 17%, al diagnóstico. Puede presentarse leucemizado (LAL L3 FAB) .

La forma asociada a inmunodeficiencia, afecta a los pacientes VIH positivos (25% de los LNH), y junto al LDGCB y al linfoma primario del SNC, constituyen las formas más frecuentes, en estos pacientes. El LB a diferencia de las otras variantes, aparece con niveles de inmunosupresión no tan severos, siendo la media de CD4 > 200. Por lo mismo, es frecuente que sea la primera manifestación de SIDA clínico. El compromiso nodal es más frecuente que en las otras variantes. También puede ocurrir en otros tipos de inmunodepresión, como ser en receptores de trasplante de órganos

o alo-TPH. Se asocia en un 30 % a infección por VEB.

ESTUDIOS ESENCIALES PARA EL DIAGNÓSTICO

Biopsia de la tumoración nodal o extranodal. La OMS distingue tres variantes morfológicas: Burkitt típico o clásico, Burkitt atípico o Burkitt like de la clasificación REAL y Burkitt con diferenciación plasmocitoide. La morfología típica, consiste en un patrón difuso de células de mediano tamaño, núcleo redondeado monomorfo, con abundantes nucléolos, a veces con vacuolas, abundantes mitosis y figuras apoptóticas, con histiocitos fagocitando restos celulares, dando el típico patrón de cielo estrellado. En las variantes atípicas, las células son de mayor tamaño y los núcleos más pleomórficos, con nucléolos en menor número y más visibles, con un patrón intermedio con el LDGCB.

IHQ el patrón característico es: CD45 (+), CD 20 (+), CD10 (+), bcl-2 (-), bcl-6 (+) TdT (-), CD3 (-), Ki-67 (+) en más del 95 % de las células, lo que es de gran importancia diagnóstica.

Citogenética convencional, mostrará la traslocación t(8;14) en el 80% de los casos, la t(2;8) en el 15% y t(8;21) en 5%. Con la técnica de FISH, se puede buscar el rearreglo del oncogen c-Myc (del cromosoma 8q, al gen de la cadena pesada de las Ig en el 14q o de las cadenas livianas kappa en el 2 o lambda en el 21), y la ausencia de rearreglos de bcl-2 y bcl-6. El rearreglo del oncogen c-myc se considera marcador de LB, aunque no es patognomónico.

Estudio citomorfológico y por citometría de flujo. Permiten una aproximación diagnóstica rápida, ante una urgencia. Comprende, el estudio de lámina periférica, mielograma, estudio del LCR e improntas del tejido biopsiado. La punción con aguja fina (PAAF) no es deseable como único elemento diagnóstico, pero es útil en circunstancias especiales. El panel de citometría de flujo mostrará: kappa o lambda

de superficie, CD20 (+), CD3(-), CD5(+), CD10 (+), bcl-2 (-), TdT (-).

Los estudios de valoración del linfoma no difieren de lo mencionado en general. Se destaca la presentación fundamentalmente extranodal, típicamente abdominal por compromiso íleo cecal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El problema diagnóstico más importante, se establece entre las morfologías atípicas y el LDGCB, que es 20 veces más frecuente que el LB esporádico del adulto². Estos linfomas pueden superponer hallazgos morfológicos, el LDGCB puede mostrar alta positividad para Ki 67, ser negativo para bcl-2, y mostrar positividad para CD10, bcl-6 y rearrreglo del oncogen c-myc con las alteraciones citogenéticas mencionadas. La OMS establece que ante morfología intermedia, con Ki 67 (+) > 99% de las células, y rearrreglo c-myc, el diagnóstico es de LB. Por el contrario ante morfología típica de LDGCB más los otros parámetros, el diagnóstico es de LDGCB. Las morfologías intermedias, con baja expresión de Ki-67 y ausencia c-myc, corresponden a LDGCB. Los estudios del **perfil molecular** utilizando técnicas de micro arreglos de DNA, diferencia claramente las dos entidades.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Una vez efectuado el diagnóstico y previo a la planificación del tratamiento, se determinará el grupo de riesgo del paciente:

- **Riesgo Bajo:** masa abdominal pasible de resección completa o única masa (abdominal o extra abdominal) menor de 10cm, con LDH normal (E I).
- **Riesgo alto** si no reúne lo anterior.

En algunos estudios el compromiso de médula ósea o del SNC al diagnóstico, se acompañó de malos resultados (0 a 33 % de SG), así como la edad avanzada y pobre performance status. Los linfomas que coexpresan c-myc y bcl-2 tienen muy malos resultados, así como aquellos que no corresponden a LB desde el

punto de vista molecular, y presentan rearrreglo c-myc.

TRATAMIENTO (TABLA 12)

El tratamiento se basa en planes de PQT intensivos³⁻⁶ (alquilantes, antracíclicos, altas dosis de MTX y ARA-C), con profilaxis del SNC⁷ y del Síndrome de Lisis Tumoral. La radioterapia y la cirugía no tienen lugar en el tratamiento. Se han ensayado muy diversos planes con o sin Rituximab, no existiendo estudios comparativos que permitan aconsejar uno u otro. Con protocolos tipo Hyper CVAD/MA^{7,8} se logran RC del 80 %, que son mantenidas en cerca del 50 % de los pacientes, siendo posible la curación en un grupo de ellos. Los resultados son muy pobres en pacientes mayores de 60 años, con 33% de mortalidad relacionada al tratamiento, fundamentalmente por infecciones, en especial micóticas. La SG a 3 años fue, en mayores o menores de 60 años, de 17%, vs 77%. La combinación con Rituximab⁹, mejoró significativamente los resultados, comparado con un grupo histórico de Hyper CVAD sin rituximab. La SG para fue de 89% vs 58 % (p <.001). la tasa de RC fue comparable. El protocolo CODOX-M/IVAC, publicado en 1996 por Magrath et al¹⁰, combina ciclos de Ciclofosfámid, Adriamicina y Vincristina con altas dosis de MTX, alternando con ifosfamida, Vepesid y ARA-C. Profilaxis intratecal con MTX y ARA-C, 2 por ciclo. Los resultados de la publicación original, muestran una tasa de RC > 80%, con SLE a 2 años, de 92% y de 80%, en pacientes con MO y SNC comprometidos al diagnóstico, aunque con una toxicidad, grado 4, casi en el 100 % de los caso (mielosupresión, infección y mucositis). En el 2002, el estudio UKLY06¹¹, realiza una modificación del protocolo, con respuestas comparables y similar toxicidad. En el 2004 el grupo del DANA FARBER¹², realiza nuevas modificaciones, con el fin de disminuir la toxicidad y mantener las respuestas. La RC fue de 86% y la SLE, fue de 64% con un seguimiento de 29 meses. Se requieren mayores estudios que evalúen la tolerancia de este protocolo junto al mantenimiento de la eficacia. En algunas instituciones, el tratamiento incluye como consolidación el TAPH. Los pacientes con LB tienen 20% a 30% de probabilidad de

tener complicación del SNC, por lo cual la profilaxis con quimioterapia intratecal es parte del tratamiento de inducción.

En los pacientes con SIDA se recomienda utilizar en lo posible, planes de PQT como los mencionados, asociados a terapia antiretroviral de alta eficacia.

Tratamiento de la recaída

Las recaídas ocurren en casi todos los casos antes del primer año, la enfermedad refractaria o en recaída es de muy mal pronóstico, no contándose con estrategias de rescate eficaces. En los pacientes con recaída quimiosensible, se recomienda el auto -TPH^{13,14} como intensificación del tratamiento. Los resultados del trasplante alogénico son pobres. Se están estudiando los nuevos inhibidores de proteosoma, como el Bortezomib en el tratamiento del LB.

Recomendación

En paciente de Bajo Riesgo:

Hyper CVAD / MA con o sin Rituximab
CODOX – M

En paciente de Alto Riesgo:

Hyper CVAD / MA con o sin Rituximab
CODOX-M / IVAC
TAMO

En paciente en recaída o respuesta parcial:

TAMO, alo-TPH clásico o con CIR
(según caso clínico)

LINFOMAS NO HODGKIN AGRESIVO, PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL COMPROMISO DEL SNC

Los pacientes con LNH agresivo con riesgo de compromiso o recaída en SNC, especialmente aquellos con VIH, compromiso testicular, anillo de Waldeyer, MO , compromiso de mama o de los senos paranasales, pueden recibir profilaxis con punciones i.t. de Mtx 10–12 mg/m² más dexametasona 4 mg (total 4–6). Se puede también utilizar citarabina con dexametasona sola o asociada al Mtx. El tratamiento intratecal se realiza dos veces por semana hasta negativizar el LCR, luego se continúa en forma semanal según protocolo. Si hay signos focales se recomienda asociar Rt holocraneana. 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.

Linfomas T periféricos (LTP)

Los linfomas T constituyen menos del 10 % de los LNH, dentro de ellos los más frecuentes, son los LTP sin especificar (PTCLU), que representan un 3.7% y los LT anaplásicos a grandes células (ALCL) que son un 2.4%¹. Su incidencia es mayor en Asia, donde el virus HTLV1 es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del linfoma leucemia T del adulto, el subtipo Nasal NK/T, es mas frecuente en Hong Kong y se asocia con el virus Epstein Barr. La gran mayoría de linfomas T, se originan en linfocitos T postmíticos, maduros. El 75% de estos corresponden a linfocitos CD4+, algunos pierden la expresión de CD4 y CD8, u otros antígenos asociados a la línea T, (CD7 y CD5). Esto son elementos útiles para el diagnóstico, puesto que carecemos de marcadores inmunofenotípicos de clonalidad.

La definición de las entidades que integran este grupo de linfomas se hallan mas sujeta a sus características clínicas, que a sus aspectos morfológicos o inmunofenotípicos²⁻³. Pueden ser de presentación nodal, extranodal, cutánea o leucémicas (Tabla 13). El término Linfoma T periférico sin especificar (PTCLU) se restringió, a aquellos procesos linfoproliferativos T postmíticos, que no puedan ser enmarcados en ninguna de la entidades bien caracterizadas. Excluyendo los casos cutáneos, muchos de los LTP, de presentación extranodal tienen características comunes. (Tabla 14) Se trata de entidades de comportamiento agresivo, con elevado índice de recidiva y baja tasa de supervivencia (no mayor a 2 años). Las células que integran este grupo son con frecuencia de fenotipo T citotóxico, o NK. El aspecto morfológico es heterogéneo. Con frecuencia, expresan moléculas como TIA-1 (proteína asociada a los gránulos T citotóxicos), granzima B (enzima proteolítica) y CD8 (que participa en el reconocimiento de células diana que expresan MHC1 o HLA-I) Pueden asociarse a un síndrome hemofagocítico, posiblemente secundario a una infección viral que podría reflejar un estado de inmunodeficiencia subyacente.

Linfomas T periféricos sin especificar (PTCLU) Son los más frecuentes, agrupan todos los linfomas que no constituyen una entidad propia en la WHO²⁻³. Son neoplasias agresivas, que se presentan en estadios avanzados, en adultos mayores. La mayoría son nodales, pero se pueden presentar en localizaciones extranodales, involucra ganglios, médula ósea y piel⁴.

El diagnóstico se realiza por inmunofenotipo y por estudio citogenético.

El inmunofenotipo expresa: receptores T son αβ, CD4 +, CD8+ con pérdida de CD5 y CD7.

Citogenético: tienen un cariotipo complejo y una pequeña proporción expresan t(5;9) (q33;q22)

Linfoma de células T subcutáneo, tipo paniculitis Esta variante, compromete el tejido subcutáneo y se relaciona con el síndrome hemofagocítico⁵. Las células expresan en forma predominante, el fenotipo alfa/beta, aquellos con fenotipo gamma-delta, presentan un curso clínico más dinámico. Estos linfomas, pueden tener compromiso de la epidermis, dermis, región subcutánea o mucosa, tienen un pronóstico extremadamente precario, y se deben tratar igual que los linfomas de alto riesgo.

El linfoma intestinal de células T de tipo enteropático, afecta el intestino delgado de pacientes con enteropatía por gluten (enfermedad celíaca). Los pacientes con enfermedad celíaca diagnosticada en la niñez, pocas veces desarrollan linfoma, la dieta sin gluten disminuye el riesgo. Con frecuencia se requiere cirugía para hacer el diagnóstico y para evitar perforaciones, durante la terapia. El tratamiento consiste en PQT en base a doxorrubicina, pero la tasa de recaídas parece ser más alta que la del linfoma difuso a grandes células en el mismo estadio^{6,7}. Entre las complicaciones se describen; hemorragia gastrointestinal, perforación, fístula enterocólica, a menudo los pacientes, requieren nutrición parenteral. En la recaída se observan perforaciones multifoca-

les y complicaciones viscerales. El TAPH se ha realizado en primera remisión o en el momento de la recaída.

Linfoma Angioinmunoblastico. (AILT)
Antiguamente se le denominaba, linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia⁸. Se caracteriza por el reordenamiento clonal del gen receptor de células T. Se ve en adultos mayores (57-68 años), en igual proporción de hombres y mujeres. La mayoría de los pacientes se presentan con adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, rash cutáneo, síntomas constitucionales, fiebre, sudación nocturna, pérdida de peso, artritis, eosinofilia, anemia y a veces pancitopenia.⁹ Son frecuentes las alteraciones inmunológicas: Coomb positivo, anemia hemolítica, crióaglutininas, hiper-gamaglobulinemia policlonal, anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, LDH y VES aumentada. También son frecuentes las infecciones oportunistas debidas a una inmunodeficiencia subyacente.

Al diagnóstico en general compromete, ganglios, médula ósea, bazo, piel y pulmón. Es constante la presencia de una hipergamaglobulinemia policlonal y en los nódulos linfáticos se observan células plasmáticas policlónicas. Expresa CD4+, CD10+ y a veces BCL6. Recientemente se han encontrado 2 grupos según la expresión de CXCL 13¹⁰. El CXCL 13 se asocia con la expansión de las células dendríticas foliculares y la presencia de células B en los nódulos linfoides. El genoma de células VEB se detecta en la mayoría de los casos¹¹. Se han observado remisiones espontáneas ocasionales y respuestas prolongadas a los esteroides¹². Esta entidad se trata como un linfoma de célula grande difuso, con PQT basada en doxorubicina.

Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), se pueden confundir con carcinomas y están relacionados con el antígeno Ki-1 (CD30). Estos linfomas a menudo presentan enfermedad extraganglionar, con compromiso de piel. El desplazamiento de los cromosomas 2 y 5 crean una fusión protéica con un nucleofosmin-ALK¹³. Los pacientes cuyos linfomas expresan ALK+ son por lo general más jóvenes, pueden tener síntomas sistémicos, enfermedad extranodal y estadio avanzado; sin embargo, tienen mejor sobrevida, que los pacien-

tes ALK negativos¹⁴. El tratamiento indicado es similar al de los pacientes con linfomas de células grandes difusos y tienen un pronóstico similar. En los niños suele caracterizarse por enfermedad sistémica y cutánea, alta tasa de respuesta y buena SG, con quimioterapia basada en doxorubicina.

Linfoma de células T hepatosplénico
Es un tipo poco común de linfoma de células T, que afecta principalmente a hombres jóvenes, la mayoría entre los 15 - 30 años, se localiza en los sinusoides hepáticos y esplénicos, con expresión predominante del receptor de células T gamma y delta¹⁵. Al diagnóstico en general la enfermedad está diseminada, con una marcada esplenomegalia, compromiso de hígado, médula ósea con expresión leucémica y ausencia de ganglios¹⁶. Se puede observar luego de trasplantes de órganos sólidos y menos frecuentemente en la enfermedad de Cronh. Inicialmente pueden responder al tratamiento, pero recaen precozmente¹⁷. La media de sobrevida es de 3 años¹⁸. El inmunofenotipo característico es, CD4-, CD8- CD5- y CD56+. Las alteraciones citogenéticas más comunes comprometen el Cr7 y 8¹⁹.

El linfoma extraganglionar de células NK y células T (tipo nasal) es de rápido crecimiento, se caracteriza por una extensa necrosis y angioinvasión, se presenta con mayor frecuencia, en sitios extraganglionares, especialmente en los senos nasales y paranasales²⁰. Puede comprometer también paladar, tráquea, piel y la región gastrointestinal. Históricamente estos tumores eran parte del granuloma mortal de la línea media. En la mayoría de los casos, los genomas del VEB se pueden detectar en las células tumorales y el análisis inmunofenotípico es positivo para CD56. Los casos que tienen compromiso de sangre y médula ósea se consideran leucemias de células NK. El síndrome hemofagocítico puede observarse en estos casos. Tienen alto riesgo de infiltración del SNC y de recurrencia local, por lo cual, el tratamiento debería incluir, una PQT en base a doxorubicina, radioterapia local, y profilaxis intratecal con quimioterapia y/o radioterapia craneal²¹. Con el tratamientos estándar, sobre todo en estadios avanzados, la respuesta es precaria y la sobrevida corta, por lo que se recomienda la consolidación, con TAPH²². Cuando

se presenta sólo piel, tiene un pronóstico más favorable, sobre todo en pacientes con co-expresión de CD30/ CD56²³.

El linfoma / leucemia de células T del adulto, es causado por infección con el retrovirus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I). Con frecuencia se presenta con linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, células leucémicas circulantes, hipercalcemia, complicaciones óseas y cutánea. El curso evolutivo es rápido y la respuesta a la quimioterapia precaria. La combinación de zidovudina e interferón-alfa, tiene actividad contra el linfoma y la leucemia de células T en adultos, incluso para los pacientes que no tuvieron éxito con terapia citotóxica previa^{24,25}. Se observan remisiones duraderas en 66% de los pacientes tratados con esta combinación, pero la tasa de SLE a largo plazo no se conoce.

FACTORES PRONÓSTICOS

La mayoría de los pacientes se presentan con múltiples factores pronósticos adversos²⁶ (edad avanzada, estadio IV, múltiples sitios extraganglionares y LDH elevada) y tienen una baja SLE a los cinco años menor a 20%. El mejor pronóstico es el de los ALCL/ALKA +, la sobrevida a los 5 años es del 93% y es de 46 % en ALCL/ALKA. En los demás subtipos, la SG a 5 años según el IPI, bajo, bajo intermedio, alto intermedio o alto fue de 74%, 49%, 21% y 6% respectivamente^{27,28}. Recientemente al IPI se agregaron nuevos componentes sobre todo para los PTCLU, Gallamini y col.²⁹ proponen considerar el compromiso medular en lugar del estadio. En este IPI modificado, con compromiso de médula ósea, la sobrevida a 5 años en aquellos pacientes con 0 factor fue de 62% mientras que si tenían 3 o 4 factores descendía a 18%. Otros factores de mal pronóstico son: masa bulky > 7 cm., síntomas B, β 2 micro globulina aumentada. A nivel serológico es de mal pronóstico la detección de: nm23-H1 (regula metástasis), receptor de interleukina 2 y CD44 soluble. Por inmunohistoquímica se detectan factores asociados al tumor como la p53, Ki1-67, Bcl2 y la glicoproteína p, que también predicen un mal pronóstico³⁰⁻³⁵.

TRATAMIENTO (TABLA 15)

No hay consenso aun sobre el tratamiento de los LNH T, se usan combinaciones de PQT con doxorubicina, similares a los que se utilizan en los LDGCB³⁶⁻³⁸. El grupo GELA en el estudio LNH 87, entre los años 1987 y 1993 siguió 288 pacientes, 15% eran LNH T, de ellos 60 eran ALCL. De los linfomas T, que no pertenecían al grupo de los ALCL, 65% tenían un IPI ajustado a la edad con 2 o 3 elementos desfavorables. La mayoría recibieron ACVBP, la tasa de RC en los linfomas T fue significativamente mas baja que en los LDGCB, 58% vs 63% La SG a los 5 años fue de 35% vs 52%. En los pacientes con un IPI 2 fue 36% vs 53% y con un IPI 3 de 23% vs 35% respectivamente³⁹. El grupo GELA evaluó la respuesta a otros regímenes alternativos en grupos de pacientes jóvenes y mayores. Usó un régimen de inducción con etopósido y altas dosis de citarabina en 89 pacientes menores de 60 años y ESHAP con ácido 13cis retinoico en 77 pacientes mayores de 60 años. La velocidad de respuesta y la SLE en cada grupo no fue superior al grupo que utilizó CHOP o regímenes similares al CHOP.

El grupo GOELAMS realizó un estudio aleatorizado (LTP95) en el que comparó ciclos alternados de VIP (etopósido, isfosfamida, platino) con AVBD contra CHOP en 88 pacientes. En este estudio no se obtuvieron mejores resultados sobre el CHOP.

El grupo de trabajo de los EEUU comparó el CHOP, con CHOP + etopósido y CHOP 14. El porcentaje de RC con el CHOP fue muy variable, pero la sobrevida a los 5 años fue menor al 30% excepto en los ALCL/ALKA +, en los ALCL con baja masa tumoral y en los estadios bajos.

Los regímenes más intensos utilizados en Europa y en el MD Anderson como el Hyper CVAD no muestran claros beneficios en la sobrevida a largo plazo de estos linfomas⁴⁰.

Nuevos tratamientos

La Gemcitabina, análogo de las purinas, con una estructura similar a la citarabina, logra una alta tasa de respuestas en pacientes en recaída. Es más efectivo en combinación con el cisplatino⁴¹⁻⁴³.

Inmunoterapia

El Alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti CD52 fue evaluado en una serie de 14 pacientes, administrado de forma intravenosa 3 veces por semana por 12 semanas, 3 pacientes lograron una RC y 2 una RP, se asoció con complicaciones infecciosas: CMV (43%), aspergilosis pulmonar (14%), EBV (14%)⁴⁴.

La experiencia internacional con la combinación de alemtuzumab con CHOP o CHOP *like* regímenes es todavía muy limitada^{45,46}. Estudios recientes demuestran que la expresión de CD 52 es variable en los linfomas T, se expresa en 35% de los PTCLU y en 40% de los ALTL a diferencia de los linfocitos T normales que presentan una alta expresión de CD52. Esto plantea la necesidad de estudiar la expresión de CD52 en las células tumorales antes de plantear un tratamiento con aAlemtuzumab.

Denileucina difitox, hay información anecdótica sobre respuestas al uso de esta toxina difterica unida a la interleuquina 2, después de una recaída posterior a la quimioterapia.⁴⁷

Pralatrexate. Es un derivado del metotrexate que se está usando en pacientes en recaídas en estudios fase II.

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

El rol del trasplante en primera RC, es aun controvertido, depende de los factores pronósticos (edad, estadio, IPI, histología)^{48,49}. Los pacientes que no logran la remisión completa luego de la quimioterapia, se benefician con el TAPH, igual que los pacientes en recaída quimiosensible⁵⁰.

La principal complicación es la recaída luego del TAPH. La mayoría de las series incluyen pacientes con linfomas T periféricos sin especificar o anaplásicos que a los 3 años tienen rango de supervivencia de 36% a 58%. Los pacientes con linfomas anaplásicos si se comparan con los no anaplásicos tienen una mejor SLE, que es de un 79% contra un 44%.

El grupo español recientemente reportó un estudio con 74 pacientes, de los cuales 23 eran anaplásicos, la SG a los 5 años y la SLE fue de 63% y 65% respectivamente, con una media de seguimiento de 63 meses⁵⁰.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyético (alo-TPH)

Los resultados de los alo-TPH en paciente con linfomas T son escasos⁵¹. En una serie de 11 pacientes a los que se les realizó un alo-TPH con condicionamiento de intensidad reducida (CIR) luego de terapias que incluían alemtuzumab y ICE, seis pacientes vivían libres de enfermedad, con una media de seguimiento de 7 meses⁵². Otra serie reportada por Corradini, en 26 pacientes recaídos luego de un alo-TPH y tratados con infusión de linfocitos del donante (ILD) se observó una SG a los 5 años y una SLE de 61% y 51 % respectivamente⁵³. Este estudio demostró que el control de la enfermedad se puede lograr luego el alo-TPH con la infusión de linfocitos del donante.

Recomendación Linfomas T agresivos (T periféricos)

En primera línea: EPOCH, CHOP, Hyper CVAD/Mtx-Ara C, m – BACOD
Consolidación con TAPH excepto ALK + y periféricos con IPI: 0, I en RC
Mantenimiento: interferón/alemtuzumab (Campath) según caso clínico si expresa CD 52.

LT resistentes, o recaídas: TAPH, Alo-TPH, alemtuzumab (según caso clínico).

PQT de segunda línea

Candidatos a trasplante: DHAP, ES-HAP, GDP, ICE, Mini-BEAM, MINE
No candidatos a trasplante: Alemtuzumab, Bortezomid, Gencitabina

La poca frecuencia de los LNH T periféricos, ha hecho difícil lograr un consenso en cuanto a la terapéutica de elección. A diferencia de los LNH B los resultados del CHOP son muy pobres. Otros regímenes más agresivos tampoco han mejorado significativamente la evolución de la mayoría de estos pacientes. Son necesarios estudios cooperativos con un mayor número de casos y la inclusión de nuevas opciones terapéuticas para mejorar la calidad y expectativa de vida de los pacientes con LNH T.

Linfoma No Hodgkin Anaplásico (ALCL)

Es una entidad descrita por Stein en 1985, como un LNH a grandes células, anaplásico (ALCL). Esta designación, fue adoptada por la clasificación REAL y posteriormente por la de la OMS, pero no es totalmente adecuada, pues si bien, en la gran mayoría de los casos, existe una proliferación de linfocitos grandes, también se describe una variedad a linfocitos pequeños⁽¹⁾. Se incluye dentro de los LNH agresivos, se caracteriza por la expresión de un antígeno de membrana CD30 (Ki-1+)⁽²⁾. Este está presente en los linfocitos normales B, T y *natural killer* (NK) activados, en los linfocitos del LH y en las células de Reed-Sternberg, por lo cual no es un marcador específico de este tipo de LNH. Pueden ser de origen T o nulo. La expresión del gen ALK es variable, resulta en general de la traslocación cromosómica t(2;5) y tiene connotaciones clínicas y evolutivas. Desde el punto de vista clínico y molecular se distinguen tres entidades: el ALCL primariamente sistémico quimio (+) (ALK +), el ALCL primariamente sistémico quimio (-) (ALK -) y el ALCL primariamente cutáneo⁽³⁾.

DIAGNÓSTICO

Histología. Son de morfología anaplásica, y tienen una distribución nodal perifolicular y perisinusoidal. La célula neoplásica en general, es grande, de forma redondeada o pleomórfica, con uno o varios núcleos, y uno o más nucleolos. El citoplasma es abundante lo que le confiere aspecto similar a una célula epitelial o histiocítica. Tienen un patrón de crecimiento, característico. Se describen varias formas: monomórfica, pleomórfica, a pequeñas células, linfohistiocítica, sarcomatoide, variante rica en neutrófilos y en anillo de sello. La primera es la variante más común.

Inmunofenotipo. Se distinguen tres variantes, T, B y nulo (Tabla 16). Las formas T son las más frecuentes. El inmunofenotipo es heterogéneo con expresión variable de CD45+/-, CD15 - y antígeno de membrana epitelial positivo (EMA+). Un 60% expresa anti-

genos asociados a la línea T (CD 3, CD43, o CD45RO). El CD30 se expresa en las células NK activadas, lo que podría sugerir que una minoría de ALCL T/nulo, se originaría en dichas células. A favor de esta hipótesis está el hecho de que aproximadamente el 30% de los ALCL expresan CD56, marcador característico de las células NK. El CD30 es negativo en pacientes en remisión completa y aumenta en pacientes en recaída. La asociación entre infección por el VEB y el ALCL es rara. El 45% de los ALCL expresan bcl-6, dicho antígeno se encuentra también en los linfocitos grandes CD30 (+), de origen T, dispersos en la zona interfolicular de los nódulos linfoides reactivos (de estirpe B). Esto sugiere que los ALCL serían la transformación neoplásica de las células interfoliculares CD30 (+)⁽⁴⁾. El bcl-6 no se expresa en otros LNH-T periféricos, es un marcador, diagnóstico de ALCL. Los ALCL que expresan marcadores B son raros, pueden expresar CD30 (+), no presentan la t(2;5) y no tienen expresión de ALK, se consideran una variante de los LDGCB, se presentan en el adulto, y no tienen un pronóstico favorable como los de origen T. El nivel sérico de interleukina-2 (IL-2) se correlaciona con el nivel de CD30 y con actividad de la enfermedad. Los pacientes portadores de ALCL ALK (+) presentan niveles elevados de IL-2, mientras los ALK(-) tienen niveles normales y no expresan CD25.⁽⁵⁾ Otro marcador que se puede expresar en este tipo de LNH es el bcl-2.⁽⁶⁾ Dentro de las formas primariamente cutáneas se han reportado casos ALK+, es probable que se trate de formas primariamente sistémicas que no han sido evidentes clínicamente.

Alteraciones citogenéticas y moleculares. El 72% de ALCL, se asocia con la t(2;5) (p23;q35) que resulta de la fusión del gen nucleofosmina (NPM) en el cromosoma 5q35, con el gen de la tirosinquinasa (ALK) en el 2p23. La presencia de ALK, se observa en 40-60% de casos. Un 20% de los ALCL que expresan ALK, no presentan la t(2;5), sugiriendo que otras anomalías genéticas pueden determinar una expresión aberrante de ALK y estar invo-

lucradas en el origen del ALCL. Estas serían la t(1;2)(q21;p23), que genera la proteína quimérica de fusión TPM 3/ALK y la t(2;3)(p23;q21), que forma la TFG/ALK. Otras alteraciones cromosómicas descritas son la t(2;22)(p23;q11), y la inv (2)(p23;q35).⁽⁷⁾ La expresión NPM-ALK tiene una distribución nuclear y/o citoplasmática, mientras que la expresión de ALK por inv(2) es de localización citoplasmática. Esta última alteración sería más sensible a los fármacos antifólicos como el metotrexate, lo cual tiene implicancia terapéutica. La expresión de ALK es más frecuente en los ALCL de la infancia y de individuos jóvenes. La t(2;5) y la expresión ALK, tienen valor pronóstico⁽⁸⁾.

Formas clínicas. Pueden ser primarias de origen cutáneo o sistémico, o secundarias, por transformación de otro tipo de LNH. Las primarias pueden asentar en un individuo inmunológicamente competente o en pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH).

ALCL primariamente sistémico. Es la forma de presentación más frecuente correspondiendo al 2-8% de los LNH del adulto. Compromete sitios nodales y extranodales. Las manifestaciones clínicas y la evolución son diferentes en los ALK+ y los ALK-.

Los ALCL ALK (+) se manifiestan en las tres primeras décadas de la vida, predominan en el sexo masculino (radio M/F 6/5). Se presentan, en el 75% de casos, en estadios avanzados III o IV, con síntomas B, fundamentalmente fiebre alta. El compromiso extranodal se ve en 60% de los pacientes (21% piel, 17% óseo, 17% tejidos blandos, 11% pulmón, 8% hígado). El compromiso intestinal y del SNC es raro. Un 20-50% de los ALCL primariamente sistémicos presentan la t(2;5).

ALCL ALK (-) se manifiesta en individuos añosos, con mayor incidencia en la década de los 50, con frecuencia similar en los dos sexos. Generalmente no se halla en estadios avanzados III o IV y no se observa compromiso extranodal. Su pronóstico es pobre.

Variante Hodgkin-like. La clasificación REAL de los LNH incluía una variedad de ALCL que tenía características arquitecturales e inmunofenotipo similares al del linfoma de Hodgkin (LH) esclerosis nodular. Esta entidad no se menciona en la clasificación de la OMS. Se

presenta en individuos jóvenes, con masa mediastinal, en estadios precoces. No presenta la t(2;5). La distinción diagnóstica entre LH y ALCL se basa en la morfología y el inmunofenotipo; LH es CD15 (+), CD30 (+), antígeno celular T(-) y ALK(-) y el ALCL es CD15(-), CD30(+), antígeno celular T (+/-) y ALK(+/-). Este linfoma puede responder en forma similar al tratamiento con AVBD o con MACOP-B.

ALCL primariamente cutáneo. Se presenta en piel, sin evidencia de enfermedad linfoproliferativa previa o de compromiso extracutáneo al momento del diagnóstico. La mayoría son ALK (-). No se asocia con la t(2;5)(p23;q35), su presencia permite plantear una manifestación cutánea secundaria. Se presenta en la década de los 60 y es raro en niños, corresponde a un 9% de los LNH cutáneos. En la mayoría de los casos es localizado, en un 25% se puede asociar un compromiso sistémico secundario. Se presenta en forma de nódulos, cutáneos o subcutáneos, de color rojo violáceo, únicos o múltiples, en algunos casos ulcerados. El pronóstico es favorable, con remisiones prolongadas o regresiones espontáneas. Cuando el compromiso cutáneo es secundario, tiene poca respuesta al tratamiento, tanto en niños como en adultos.

ALCL en pacientes VIH (+). Los LNH que se desarrollan en pacientes VIH (+) son generalmente de estirpe B. La forma anaplásica que se observa en estos individuos es una variante de los LNH difusos a grandes células B. Su pronóstico depende de la inmunocompetencia del paciente.

ALCL secundarios. Generalmente son secundarios a LNH T periféricos, micosis fungoide, y LH. Se observan en pacientes añosos, son ALK (-) y de mal pronóstico.

Factores pronósticos (Tabla 17). El Grupo francés, de linfomas de adulto (GELA) comparó las características clínicas, inmunofenotípicas y evolutivas de 146 pacientes portadores de ALCL y 1695 pacientes portadores de LNH difuso a grandes células no anaplásico. Se obtuvo RC, en el 75% de los ALCL, vs 61% en los no ALCL, La SG estimada a 5 años en el primer grupo fue de 66% vs 48%, respectivamente. Se observó asimismo, una diferencia significativa en la SLE (p: ,006). El análisis multivariable de acuerdo al IPI, permitió concluir que la histo-

logía anaplásica, es un factor pronóstico independiente respecto a la sobrevida.⁽³⁾ La SG a 5 años según el IPI en los ALCL fue: 82% en bajo riesgo, 78% en riesgo intermedio bajo, 50% en riesgo intermedio alto y 25% en alto riesgo. La forma de ALCL ALK (+) respecto a las ALK (-) se presenta a edad más temprana, cursan con un nivel bajo de LDH, un buen performance status (PS), el compromiso extranodal es poco frecuente, tienen IPI bajo y mejor SG. Las formas ALK (+), son un subtipo de ALCL, de pronóstico favorable. El CD56, en las formas T o nulas, se asocia con pobre pronóstico, tanto en los ALK (+) como (-) es independiente de otros factores pronósticos, incluyendo el IPI, se asocia con alta incidencia de compromiso óseo.^(3,6) En otro estudio, que analizó los factores pronósticos en 70 pacientes con ALCL sistémico, entre 15-75 años, con una media de seguimiento, de 50 meses, se observó que un IPI de 3 o menor al diagnóstico, una LDH baja y la expresión de ALK constituían factores de buen pronóstico, y eran variables independientes. El estadio no se identificó como un factor pronóstico.⁽⁸⁾

TRATAMIENTO (TABLA 18)

El 60-80% de los pacientes con ALCL responden a la PQT, aunque 60% recaen, en los primeros 2 años. Los ALCL primariamente sistémicos, ALK (+) responden mejor a la quimioterapia, que las formas ALK (-) la SG a 5 años es de 79,8% vs 32,9% respectivamente. No se han observado diferencias de SG, cuando la desregulación del ALK no se debe a la $t(2;5)$. Los pacientes ALK (+) con IPI bajo o intermedio bajo, tienen una SG a 5 años de 94% +/- 5%, los intermedio alto o alto, de 41% +/- 12%. Un estudio italiano analizó 40 pacientes portadores de ALCL CD30 +, primariamente sistémico, tratados con F-MACHOP,⁽⁹⁾ de los cuales 15/40 recibieron R0 sobre la zona mediastinal, por presencia de masa residual y 29/40 (89%) TAPH. Al finalizar la PQT, 40% se hallaban en RC y 45% en RP y post R0, 52,5% estaban en RC y 35% en RP. Post TAPH 80% se encontraban en RC y 5% en RP, 78% de los trasplantados en RP alcanzaron la RC. La curva actuarial de sobrevida fue de 85% a los 48 meses, en los que recibieron PQT+Ro, en los

trasplantados fue de 93% a los 66 meses, no observándose recaídas en aquellos pacientes que lograron la RC. El TAPH en los ALCL es eficaz en lograr la RC, en aquellos pacientes en RP y en prevenir las recaídas.^(9,10) El grupo italiano de linfomas, reportó los resultados de 2 estudios, fase II en 62 pacientes con LNH-T periférico, en estadio avanzado al diagnóstico, tratados con TAPH, 46/62 completaron el tratamiento, 16/62 no recibieron trasplante por enfermedad progresiva. En los ALCL, ALK (+) la SG fue de 62%, y la SLE de 54%, en los ALK (-) fue de 21% y 18% respectivamente, a los 12 años^(11,12). La estratificación por el IPI, demostró ser estadísticamente significativa en términos de SLE. Estas observaciones plantean el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para aumentar el porcentaje de RC previo al TAPH y descender el índice de recaídas. Los ALCL ALK (-) son de mal pronóstico, tienen una sobrevida corta respecto a los ALK (+). Se analizaron 16 ALCL ALK (-), en recaída, tratados con TAPH⁽¹²⁾. Previo al TAPH, 9 estaban en RC, 1 RC nodular y 6 en RP. Post TAPH, 8 estaban en RC, 5 en RP y 3 no habían respondido. La SLP, fue de 12 semanas y la SG en 15 pacientes fue de 72 semanas; 9/10 fallecieron por recaída y 1/10 por una LA secundaria, no comprobándose recaída de su LNH en la autopsia. 1/5 estaba vivo, libre de enfermedad a los 6 años del TAPH, 4/5 recayeron y recibieron otros planes de tratamiento. El mal pronóstico en los pacientes ALCL ALK (-) en recaída sometidos a TAPH, pone de manifiesto que el IPI favorable al diagnóstico o al momento de la recaída, y la quimiosensibilidad, no son factores predictores de una SLE prolongada, como ocurre en otros LNH. La expresión de ALK y de BCL-2, son las determinantes más importantes en la SG de estos paciente.⁽¹²⁾ En un estudio francés⁽¹³⁾ se evaluó la respuesta al tratamiento PQT seguido de TAPH en 15 pacientes portadores de ALCL: 13/15 eran estadio igual o mayor de III, 6/15 (40%) tenían un IPI de 2 o 3, 5/15 enfermedad bulky (33%), 2/15 compromiso de piel y 3/15 de médula ósea. El inmunofenotipo era: B T o nulo. La expresión ALK fue positiva en 4/5 con inmunofenotipo T y negativa en los B (+). Se emplearon en la inducción 2 planes de PQT: A) CEEP (Ciclofosfamida, Vindesina, Epirubicina, y Prednisona) o B)

MINE (Metotrexate, Ifosfamida, Mitoxantrona y Etopósido). Se dividieron en 2 grupos, uno recibió: AABB y el otro ABAB. 11/15 llegaron al TAPH en RC o RP y 4/15 con enfermedad estable. Los que no respondieron a la de inducción, recibieron un plan de salvataje con: Citarabina, Etopósido y Cisplatino. Luego del TAPH 15/15 lograron la RC. 5/15 con enfermedad bulky, recibieron Ró complementaria. 2/15 fallecieron por causas no vinculadas al TAPH. A los 68 meses 13/15 se mantenían en RC, 4/15 con enfermedad estable, pre TAPH lograron la RC. En la literatura se reportan 30-92% de RC luego de la PQT, con SG de 29-77%, y SLE de 50- 67%, a 5 años. Los resultados de este estudio muestran que el TAPH ofrece en los pacientes portadores de ALCL, una remisión prolongada, sin recaídas, o una curación con una toxicidad aceptable. Estudios aleatorizados, prospectivos nos podrían dar una respuesta definitiva.

Tratamiento de la recaída

Los ALCL que recaen, tienen 40-70% de posibilidades de sobrevivir. En un estudio alemán realizado en 20 niños y adolescentes se observó que, los que recaían antes del primer año del diagnóstico, tenían una SLE a 3 años de 28% vs 68% en los que recaían luego de los 12 meses. Los pacientes que presentaban progresión de la enfermedad bajo tratamiento tenían un mal pronóstico. En este estudio en 20 niños y adolescentes portadores de ALCL en recaída o refractarios tratados con alo-TPH, se observó sólo un 10% de falla en el tratamiento. La efectividad del tratamiento en pacientes en recaída o con enfermedad progresiva se fundamenta en el efecto injerto vs linfoma. El trasplante alogénico podría constituir una buena opción terapéutica en aquellos pacientes con ALCL ALK (+) con múltiples recaídas, incluso luego de un trasplante autólogo, o con enfermedad progresiva.⁽¹⁴⁾ Los pacientes con IPI alto deberían ingresar en protocolos PQT +/- TAPH. El TAPH sería una buena opción terapéutica en pacientes en RP. Los pacientes con ALCL ALK (-) tienen un pronóstico muy pobre, se requieren nuevas estrategias terapéuticas, que aumenten el número de RC, y prolongen la SLE. El TPH alogénico clásico o con condicio-

nante de intensidad reducida se plantearía en aquellos individuos que han presentado múltiples recaídas, luego de un TAPH y en aquellos con enfermedad progresiva o refractaria.

ALCL primariamente cutáneo. Si la lesión es única, en 25% de los casos, puede remitir espontáneamente o requerir exéresis quirúrgica y/o radioterapia, son de buen pronóstico. Cuando las lesiones son múltiples tienen mayor tendencia a diseminarse en forma sistémica, y requieren tratamiento poliquimioterápico.

Recomendación

ALCL primariamente sistémicos

ALCL ALK+; IPI 0-I: PQT

IPI 2 o mas PQT +/- TAPH

ALCL ALK-; PQT+ TAPH

ALCL con enfermedad progresiva, en recaída o refractarios o pos ATPH

Alo-TPH clásico o CIR

ALCL primariamente cutáneos

Localizados cirugía +/- Ro

Diseminados PQT

Linfomas extranodales primarios

El término linfomas extranodales primarios (LEP) se refiere a la presentación de un linfoma en tejido extranodal, que se supone el sitio de origen del mismo, pueden presentar compromiso de ganglios regionales, en ausencia de enfermedad diseminada clínicamente evidente ⁽¹⁾. Esta definición excluye los estadios avanzados al momento de su presentación, por lo que, hay autores como Isaacson, que proponen el origen extranodal, cuando la principal masa tumoral asienta en ese tejido y requiere una prioritaria atención terapéutica. En su gran mayoría son LNH B, con escasa proporción de linfomas T.

Los LEP pueden desarrollarse en ²⁾:

- Regiones con tejido linfoide, de estructura análoga a la ganglionar, como el anillo de Waldeyer y el bazo.
- En órganos con estructura linfoide compleja como el intestino, compuesta por nódulos

los ricos en folículos (placas de Peyer), linfocitos intraepiteliales (LT) y de la lámina propia (LB) que componen el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

- En órganos desprovistos normalmente de estructuras linfoides, pero que desarrollan tejido MALT adquirido, secundario a un estímulo antigénico persistente, como el estómago, glándulas salivares, lagrimales, tiroides, mama y pulmón

A nivel del tejido MALT pueden desarrollarse todos los tipos histológicos de linfomas, que se presentan a nivel nodal. La distribución por frecuencia de los linfomas extranodales primarios en estadio I y II según datos del Princess Margaret Hospital, se aprecia en la tabla 19. Para su estadificación se utiliza la clasificación de Ann Arbor, estadio I_E los estrictamente localizados, II_E los que se acompañan de adenomeglias regionales. Los estadios III y IV representan la diseminación de la enfermedad.

Linfomas gastrointestinales

Los linfomas gastrointestinales (LGI) primarios, son el principal sitio extranodal de los LNH, constituyen un grupo heterogéneos de neoplasias linfoides B o T. Representan el 1 - 4% de las neoplasias malignas que se originan a nivel del estómago, intestino delgado o colon. El compromiso GI secundario, de los LNH ocurre en el 10% de los estadios precoces, y en el 60% de los avanzados. En un estudio multicéntrico alemán de 371 pacientes, se observó la siguiente incidencia, estómago 75%, intestino delgado (incluyendo duodeno) 9%, región ileocecal 7%, más de un sitio GI 6%, recto 2%, compromiso difuso de colon 1%. Las condiciones más frecuentes, que predisponen a los linfomas GI son (tabla 20); infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), inmunodeficiencia o inmunosupresión, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal e hiperplasia linfóide nodular. El *H. pylori* juega un rol fundamental en la patogenia del linfoma MALT gástrico, se ha evidenciado por serología hasta 6 años antes del comienzo de la enfermedad. Se plantea que el linfoma puede originarse en zonas, donde *H. pylori* induce gastritis. Se ha visto regresión del linfoma, con tratamiento anti-*H. pylori* cuando éste, está confinado a la mucosa y submucosa (determinado por ultrasonografía endoscópica). En los pacientes trasplantados, se ha vinculado con la patogenia de los linfomas, el virus de Epstein Barr (VEB). La inmunodeficiencia o el tratamiento inmunosupresor, permitiría la emergencia de células B policlonales, que transformadas por el VEB, culminan en un linfoma. Una variedad de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, LES, S. Sjögren) se asocian con riesgo aumentado de LNH.

La terapia inmunosupresora más que la enfermedad en sí, sería la responsable de este riesgo aumentado. Los linfomas que ocurren en pacientes con inmunosupresión generalmente son agresivos y diseminados al momento del diagnóstico. En los pacientes con infección por VIH, se ha visto que el riesgo de adquirir un LNH es 500 veces superior, que

en la población general. El compromiso GI se ve en 10 – 20% de los casos, y puede ser primario o secundario, siendo el intestino delgado y el recto las localizaciones más frecuentes. Las enfermedades inflamatorias intestinales se asocian con mayor riesgo de desarrollar LNH cuando reciben tratamiento inmunosupresor en base a azatioprina y mercaptopurina (MP). La hiperplasia linfóide nodular es una enfermedad benigna, donde se postula un mayor riesgo de linfoma a nivel del intestino delgado. En niños tiende a tener un curso benigno y regresar espontáneamente. En adultos se asocia con inmunodeficiencia (IgA) y giardiasis y el pronóstico es menos benigno.

Clasificación de los Linfomas GI primarios. (Tabla 21). Los LNH B que involucran el tracto GI, pueden ser: tipo MALT, difuso a grandes células B, linfoma del manto, tipo Burkitt y similar Burkitt. Los linfomas T tienen menor frecuencia de compromiso GI, asientan sobre todo a nivel yeyunal.

Linfomas de células B, de la zona marginal extranodal de la clasificación de la OMS, son los linfomas primarios gastrointestinales más comunes. Ocurren generalmente en el estómago, seguidos en incidencia a nivel de intestino delgado, área ileocecal, colon y esófago, incluyen:

1. Linfomas de células B de la zona marginal extranodal propiamente dicho, llamado antes linfoma MALT de bajo grado
2. Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID), es un subtipo de linfoma MALT que ocurre en Medio Oriente.
3. Linfoma intestinal tipo IPSID, que muestran la misma histología que los MALT gastrointestinales con marcada diferenciación de células plasmáticas.

LDGCB, que involucra sitios MALT, llamado antes linfoma MALT de alto grado, es la histología más común de los linfomas gástricos primarios.

Linfomas de células del manto. Representa el 9% de los LGI, tiene predilección por el colon e intestino delgado (poliposis linfoma-

toide), pero el compromiso gástrico y duodenal también puede verse.

Linfoma de Burkitt y Burkitt similar son Linfomas B altamente agresivos, el VEB ha sido implicado su patogénia. El linfoma Burkitt – similar es esporádico y su relación con el virus de Epstein Barr es incierta.

Linfomas de células T son menos frecuentes que los linfomas B. La mayoría ocurre en pacientes con enfermedad celíaca de larga evolución, llamados «linfomas de células T asociado a enteropatía» (EATL).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Linfoma gástrico Ocurre en 3% de los neoplasmas gástricos y 10% de los linfomas. El estómago es el sitio más frecuente de los linfomas extranodales y también es el sitio más común de los linfomas gastrointestinales. Tiene su pico de incidencia entre los 50 y 60 años de edad. Leve predominio en el sexo masculino. Tiene síntomas inespecíficos que sugieren más enfermedad ulcerosa péptica que linfoma. Los síntomas más comunes de presentación incluyen: dolor epigástrico, plenitud precoz, anorexia, adelgazamiento, náuseas, vómitos, pérdidas sanguíneas ocultas.

El diagnóstico se hace por FGC con biopsia, pudiéndose observar lesiones polipoides con o sin ulceración, nódulos y pliegues gástricos de aspecto cerebroide, puede existir compromiso de la submucosa sin afectarse la mucosa.

Toda lesión sospechosa debe ser estudiarse mediante biopsia. La biopsia con aguja fina guiada con ultrasonografía endoscópica para valorar la penetración intramural de la lesión, aumenta el rendimiento diagnóstico. Se requiere la TC de tórax-abdomen y pelvis, permite valorar la extensión regional.

Linfoma intestinal El linfoma primario de intestino delgado, no es común en los países occidentales, a diferencia de los países orientales donde se denomina enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado (IPSID), que se asocia con mal medio socioeconómico, e infección endémica por parásitos. Factores genéticos, así como infección por *Campylobacter jejuni* han sido implicados.

La edad de presentación es aproxima-

damente 50 años, con predominio en el sexo masculino, los síntomas más comunes, son dolor abdominal, sangrados, oclusión intestinal y diarrea. La FCC es la principal modalidad diagnóstica para los linfomas colorrectales. Los hallazgos endoscópicos incluyen nódulos difusos de la mucosa, cambios similar colitis con induración y ulceración. Las lesiones de intestino delgado, pueden observarse en los estudios imagenológicos con contraste. La intubación durante la colonoscopia es otro método diagnóstico. La cápsula endoscópica permite evaluar el intestino delgado, pero no permite la toma de muestras tisulares. La TC de tórax-abdomen y pelvis se requiere para la estadificación.

Linfoma del manto. Puede involucrar estómago, intestino delgado o colon. El compromiso de múltiples sitios particularmente en el intestino delgado y el colon se denomina «poliposis linfomatoide». La edad de presentación es de 55 años con predominio en el sexo masculino. Los síntomas clínicos son similares a los mencionados previamente para linfomas gástricos e intestinales. El diagnóstico se hace por endoscopia con biopsia. El linfoma del manto tiene afectación, extraintestinal al momento del diagnóstico en un 70% de casos, sobre todo a nivel de médula ósea y anillo de Waldeyer.

Linfomas de células T asociado con enteropatía Se observa en pacientes con enfermedad celíaca, la edad media de presentación es de 60 años, la mayoría tienen una historia previa de meses o años de dolor abdominal y pérdida de peso. Se presentan con sangrado digestivo, oclusión intestinal o perforación. El deterioro clínico, descartado el incumplimiento de la dieta hace sospechar el linfoma. Cuando se realiza la endoscopia se observan úlceras circunferenciales a nivel del yeyuno.

TRATAMIENTO (TABLA 22)

Dado que los linfomas GI son entidades de poca frecuencia, las recomendaciones terapéuticas están basadas en series de casos, más que en estudios clínicos aleatorizados.

Linfoma de células B de la zona marginal extranodal. Linfomas tipo MALT gástrico. Los pacientes con estadios localizados (IE) son candidatos a tratamiento para *H. pylori*. Se

estima que sólo 10% de los pacientes con linfoma gástrico están en esta categoría, dado que la mayoría presentan una histología agresiva (LDGCB), compromiso extenso intramural o estadios avanzados. Hay evidencias que sugieren que linfomas agresivos localizados (de alto grado transformados) pueden regresar con tratamiento antibiótico, y no requerir de terapias futuras. La presencia de la t(11;18) permite identificar, pacientes, con L MALT gástrico, que no se beneficiarían del tratamiento anti *H. pylori*. El seguimiento con endoscopías, y múltiples biopsias, está indicado, en todos los pacientes que recibieron terapia anti *H. pylori*. La persistencia de clonalidad por PCR para el *H. pylori*, pos-tratamiento, tiene significado incierto, los trabajos publicados no muestran diferencias significativas en cuanto a la recaída histológica entre quienes presentaban o no presentaban remisión molecular. En los linfomas gástricos localizados, que no responden al tratamiento antibiótico o son *H. pylori* negativos, se puede efectuar radioterapia, se describe un 90% de SLE a largo plazo. La PQT tipo CHOP, se reserva para pacientes que fallan, recaen luego del tratamiento, están en estadios avanzados (III o IV) o presentan un LDGCB. A los pacientes con extenso compromiso de la mucosa o estadios avanzados (IIIE o IV) se les pueden ofrecer, las opciones terapéuticas de los linfomas de alto grado.

Linfomas MALT Intestinales no IPSID.

Tienen peor pronóstico que los linfomas MALT gástricos. Los que se presentan con estadios precoces (I o IIE) y requirieron cirugía (oclusión intestinal), solamente un 30% son resecables y curables. Con cirugía, 45% de los estadios IE y 19% de los estadios IIE, sobreviven a los 5 años, las recaídas a los 5–10 años son comunes, con compromiso nodal, extensión en la pared del intestino e histología de alto grado. La radioterapia puede ayudar en disminuir la recidiva local, pero puede determinar enteritis y vasculitis. La combinación radioterapia más quimioterapia aumenta la SG y SLE comparado con la cirugía. En una serie de 21 pacientes con linfoma intestinal, estadios I y IIE, que fueron tratados con CHOP con o sin cirugía y sin radioterapia, la supervivencia global a 2 años fue de 94%. La perforación intestinal fue rara. Para los estadios avanzados (III o IV) la PQT es el

tratamiento de elección, con respuestas comparables con LNH extraintestinales, pero con un pronóstico global pobre, presentando SG a 5 y 10 años de 50 y 20% respectivamente. El CHOP es la PQT de elección para estos pacientes. El rol de la radioterapia y la cirugía en estadios avanzados es incierto. La radioterapia puede ser paliativa para tumores irresecables, pero sin impacto en la supervivencia. Cirugía paliativa en pacientes con estadios avanzados, previo a la PQT, se puede plantear para prevenir sangrado o perforación, siendo controversial para algunos autores.

Linfomas MALT Intestinales IPSID. Raramente se indica cirugía dado que se presenta como una enfermedad difusa. Para pacientes en estadios precoces tratamiento antibiótico para *C. jejuni* es lo recomendado. Generalmente se usa ampicilina más metronidazol. Para pacientes con estadios avanzados se plantea el uso de PQT más soporte nutricional para control de la diarrea y la malabsorción.

LDGCB gástrico. Llamado previamente MALT de alto grado, es la histología más común de linfomas gástricos primarios, representa el 50% de los casos, se asocia con peor pronóstico que los de bajo grado. En una serie de 114 pacientes con LDGCB, comparado con linfoma de bajo grado, se vio menor RC (68% versus 92%) y menor SG a 5 años (46% versus 75%). La PQT es el tratamiento de elección, tanto en estadios precoces (I o IIE) como para estadios avanzados (III o IV_E). La cirugía en general no es necesaria, 589 pacientes con LDGCB en estadios precoces, fueron randomizados, asignándoseles cirugía, cirugía más radioterapia, cirugía más CHOP o CHOP. La SLE fue de 28, 23, 82 y 92% respectivamente. Se concluye que el tratamiento con PQT es el de elección. Los planes más aceptados son, CHOP o CHOP+R. En varios estudios comparativos no se ha demostrado mayor incidencia de sangrado o perforación en tratamientos con PQT.

Linfoma del manto La poliquimioterapia sistémica es el tratamiento de elección, por el momento, se considera una enfermedad incurable, con una mediana de supervivencia de 3 a 5 años. En pacientes jóvenes se plantea quimioterapia agresiva, seguida de trasplante autólogo. La cirugía es de valor en los pacientes

que se presentan con síntomas de oclusión intestinal.

Linfoma de Burkitt y simil Burkitt. Se plantea PQT y trasplante autólogo. La cirugía puede ser requerida para aliviar síntomas o en caso de perforación durante la quimioterapia. El pronóstico en los pacientes VIH + asociados al linfoma Burkitt simil, está fuertemente relacionado con su infección viral.

Linfoma intestinal de células T asociado con enteropatía. El pronóstico es pobre con una SG a los 5 años del 10% .Resultados favorables ocurren únicamente en pacientes con mínimos síntomas gastrointestinales antes del diagnóstico del linfoma y que puedan tolerar la terapia. Los pacientes se deben mantener con una dieta libre de gluten.

Linfomas primarios de SNC

Su incidencia aumentó en las últimas 3 décadas, actualmente es 30 casos por millón de habitantes por año, es mayor en individuos con inmunodeficiencia, alcanzando 1 por 1000 en pacientes con SIDA, representa 1% - 5% de los tumores del SNC y 1% - 2% de los linfomas. La mayoría son linfomas B agresivo, 90% LDGCB, 10% son Burkitt o linfomas de bajo grado y 1% son T. Las localizaciones más frecuentes son, cerebro, globo ocular, leptomeninges y médula espinal. La edad media de presentación es mayor de 50 años en inmunocompetentes, de 30 a 40 años en el SIDA y menos de 10 años en las inmunodeficiencias congénitas. Para el diagnóstico se recomienda estudio histológico por biopsia estereotáxica, la cirugía no es recomendable.

En su evaluación se debe descartar infección por VIH, linfoma sistémico, que puede verse en 10% de casos, compromiso ocular con estudio oftalmológico, compromiso del LCR con estudio citoquímico, citometría de flujo y PCR para VEB, compromiso de médula espinal con RNM y toxoplasmosis, frecuentemente asociada en el paciente con VIH.

TRATAMIENTO (TABLA 23)

Los regímenes habituales de PQT no son efectivos, se requieren planes que atraviesen la barrera hematoencefálica, con éstos se logran remisiones en el 50% de los casos, con una media de sobrevida de 12 meses. Es aconsejable colocar dispositivo tipo Ommaya, para administrar la quimioterapia intratecal. Con radioterapia holocraneana se obtienen respuestas en 90% de casos; la sobrevida media es de 12 meses.

Paciente inmunocompetente

El tratamiento de elección, son los planes de terapia combinada, incluyen corticoides, quimioterapia sistémica, intratecal y radioterapia de consolidación. La toxicidad neurológica cuando se asocia radioterapia, se presenta en 30% de los pacientes menores de 60 años y en todos los mayores de ésta edad.

De Angelis y colaboradores proponen:

Mtx. 2,5 g/m² + VCR + PCZ x 5 ciclos.

Mtx. intraventricular 12 mg.

RT Holocraneana – 45Gy.

HD Ara-C 3 g/m² x 2 días a las 3 semanas de finalizada la RT.

El 25% de los pacientes toleran el plan, tiene una neurotoxicidad severa del 15% y una mortalidad del 10%. Se obtiene una respuesta del 94%, 58% de RC y 36% de RP. La sobrevida media es de 36 meses.

El plan del SWOG incluye:

Mtx. – 3 g/m² días 1 y 15.

VP16 – 100 mg/m² días 2 y 3.

BCNU – 100 mg/m² día 4.

PDN – 100 mg 1 al 5.

Mtx IT- 15 mg + Ara-C 40mg.

Seguido de Rt.

La respuesta es de 81%, la sobrevida media de 46 m. Los pacientes en recaída pueden incluir TAMO

Se recomienda

Dexametasona + Mtx a altas dosis 3-8 g/m², hasta RC. Máximo 8 dosis.

Control con RNM

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

Recaída: altas dosis de ARA – C.

Prednisona 100 mg días 1–5.

En paciente con SIDA

Rt + HAART

Paliativo con corticoides

Pronóstico malo

La QT en general es mal tolerada

Linfoma de tiroides

Constituye el 6% de los linfomas extranodales y el 2% de los tumores malignos de tiroides⁽⁹⁾. Predomina en el sexo femenino con edad media de presentación entre los 65 y 75 años⁽³⁻⁷⁾. Existe una clara asociación con la tiroiditis de Hashimoto⁽⁵⁻⁸⁾ la cual está presente en el 50% de los casos. El riesgo de presentar un linfoma de tiroides en pacientes portadores de tiroiditis de Hashimoto es 60 veces mayor que en la población general^(4, 9,10). El tipo histológico predominante (60-80%) es el LDGC B^(5,6, 8, 11) seguido por el linfoma de la zona marginal extranodal tipo MALT (30%). Este último se asocia con más frecuencia a la tiroiditis de Hashimoto, pudiendo presentar problemas de diagnóstico diferencial en el estudio histológico, siendo necesario establecer la monoclonalidad de la población linfocítica mediante inmunofenotipo o inmunohistoquímica. En el 90% de los casos se presentan como **un bocio de rápido crecimiento**⁽⁴⁻⁷⁾ de consistencia firme a dura, bordes no definidos, adherido a planos adyacentes. Pueden existir síntomas o signos de compresión regional (disnea, estridor, disfonía, disfagia, edema en esclavina). Menos frecuente es la presentación como **nódulo solitario** (fundamentalmente linfomas tipo MALT) **o nódulo dominante** en un bocio multinodular. En 45% de los casos se acompañan de adenomegalias carotídeas o supraclaviculares. Es frecuente el compromiso digestivo sincrónico o metacrónico (10 a 60%).^(12, 13) Un 10% presenta síntomas B, hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto y más raramente por infiltración difusa. Menos frecuentemente puede verse hipertiroidismo, por inflamación secundaria a la infiltración o enfermedad de Graves preexistente. El 50% se presenta en E I_E, 45% en E II_E y sólo 5% en estadios más avanzados.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La **ecografía** de tiroides muestra un patrón pseudoquístico característico en el 93% de casos.⁽¹⁴⁾

El **centellograma tiroideo** no presenta utilidad diagnóstica, la célula linfomatosa no tiene capacidad de captar yodo.

La **punción citológica** puede orientar al diagnóstico, pero éste debe ser realizado mediante **biopsia por punción o excisional con estudio inmunohistoquímico**.

Los estudios para estadificación son iguales que en los linfomas nodales, es fundamental valorar la presencia de compromiso digestivo.

TRATAMIENTO (TABLA 24)

El tratamiento quirúrgico no ha demostrado beneficio^(6,7,11,15) y puede determinar lesión de recurrente, vía aérea y digestiva, hipoparatiroidismo e hipotiroidismo post quirúrgico. El tratamiento quimioterápico y radioterápico depende del subtipo histológico y del estadio.

Los **LDGCB en estadios localizados** pueden tratarse, con 3 series de CHOP+R seguido de radioterapia o 6 a 8 series de CHOP+R sin irradiación. Los estadios avanzados se tratan solo con quimioterapia.

Los **linfomas indolentes (MALT, folicular, linfocitos pequeños)** en estadios localizados pueden tratarse efectivamente solo con radioterapia. En estadios avanzados se tratan con quimioterapia.

Linfoma de órbita

Constituyen el 4% de los linfomas extranodales, junto con los linfomas oculares, siendo mas frecuentes que éstos últimos, que representan el 10% de los tumores de órbita. Predominan en el sexo femenino y la edad media de presentación es 60 años. El principal determinante pronóstico es el tipo histológico. La mayoría (85%) son linfomas indolentes tipo MALT⁽¹⁵⁾ con presentación en estadio I_E, con tumores pequeñas, buena respuesta a la radioterapia o quimioterapia oral (clorambucil) y pronóstico favorable. Los LDGCB son menos frecuentes (10%) y se presentan en general, en glándulas lagrimales o tejido retrobulbar⁽¹⁷⁾. Presentan peor pronóstico con mayor riesgo de recaídas a distancia⁽¹⁸⁾ y menor supervivencia global. De acuerdo a esto existen dos variantes clínicas según se originen en tejidos superficiales (conjuntiva y párpados) o en tejidos profundos (glándula lagrimal y retrobulbares). Los tumores conjuntivales se presentan como masas rosadas, habitualmente pequeñas, pudiendo acompañarse de ptosis palpebral, visión borrosa, quemosis y epífora. Los tumores de la región retrobulbar se presentan como tumoración ocular con proptosis y diplopia por alteración de la oculomotricidad. La visión no se afecta salvo que exista papiledema o disfunción del nervio óptico. En un 10 a 15% existe compromiso bilateral, lo cual no determina peor pronóstico.⁽¹⁹⁾ El compromiso de la piel de la órbita no es frecuente. La mayoría se presentan en estadio I_E (incluye compromiso de órbita bilateral).

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

- **Técnicas de imagen (ecografía, TC, RM):** fundamental para determinar la localización, extensión e invasión de estructuras vecinas.
- **Biopsia con inmunofenotipo por CF e IHQ.**
- Exámenes para estadificación:
Hemograma, mielograma, BMO.
TC tórax, abdomen y pelvis.
LDH, B2 microglobulina.
- PL si es un LDGCB.

TRATAMIENTO (TABLA 24)

El objetivo es lograr la curación con preservación de la visión y de la integridad de la órbita, por lo tanto la resección quirúrgica no está indicada.

Los **linfomas indolentes en estadios precoces** se controlan con dosis moderadas de radiación en más del 95% de los casos. Dosis mayores pueden determinar como efecto secundario cataratas, queratitis y síndrome de Sicca, lesión del nervio óptico y de la retina.

Los **LDGCB** son de tratamiento mas discutido; pequeños tumores pueden ser tratados sólo con radioterapia. Si el tamaño tumoral es mayor, deben recibir tres series de CHOP seguido de Rt, dado el riesgo de recaída de 30–60% en los tratados sólo con radioterapia.

Linfoma primario de mama

Constituye el 1–2% de los linfomas extranodales⁽²⁰⁻²²⁾, siendo más frecuente el compromiso secundario de la mama en el curso de un linfoma nodal. Representa el 0.04 a 0.5% de los tumores malignos de mama. Tiene un franco predominio en el sexo femenino. El tipo histológico más frecuente (50%) es el LDGCB^(22,23), seguidos por linfomas tipo MALT (0–44%).^(22,24-25) El linfoma de Burkitt es menos frecuente. Los linfomas T son más raros y presentan un curso clínico agresivo. Existen dos variantes clínico–patológicas⁽²²⁾:

- La más frecuente, mujeres de 55 a 60 años con lesión nodular generalmente unilateral, más frecuente a derecha, de lento crecimiento, simulando un carcinoma de mama.
- Menos frecuentemente se presenta en mujeres jóvenes en edad fértil, durante o inmediatamente posterior a un embarazo, con compromiso generalmente bilateral y difuso, de rápido crecimiento pudiendo simular un carcinoma inflamatorio. Esta variante presenta un curso agresivo con rápida diseminación al SNC (menos de 30% de sobrevida a 5 años).

El compromiso bilateral sincrónico se ve en 13% de los casos y en un 7% aparece en los 10 años siguientes^(1,26-31). Se acompañan de adenomegalias ipsilaterales en 30–40% de los casos.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La **mamografía** no muestra hallazgos específicos que permitan diferenciarlos de los carcinomas. Se presenta en la primera variante clínica como masas circunscriptas no calcificadas, sin reacción desmoplásica.⁽³²⁾ Debe estudiarse ambas mamas, ya que puede existir compromiso bilateral.⁽²⁴⁾

Biopsia con IHQ

Exámenes para estadificación: hemograma, mielograma, BMO, TC cuello, tórax, abdomen y pelvis. En los LDGCB y Burkitt debe estudiarse el SNC mediante RM de cráneo y estudio de LCR con inmunofenotipo.

TRATAMIENTO (TABLA 24)

No existe beneficio de tratamiento quirúrgico dada la alta sensibilidad de los linfomas a la quimio y radioterapia. La elección del tratamiento depende del tipo histológico y del estadio.

Los linfomas indolentes en estadios IE se tratan con radioterapia.

En estadios más avanzados o en linfomas agresivos (LDGCB y Burkitt) debe realizarse quimioterapia según tipo histológico, siendo discutible el agregado de radioterapia en estadios I_E y II_E. En los LDGCB y Burkitt se recomienda realizar profilaxis del SNC.^(21,33-37)

Linfomas primarios de glándulas salivares

Es un linfoma infrecuente (constituye menos del 1% de los LNH). Predomina en el sexo femenino más frecuentemente en mayores de 50 años. En la mayoría de los casos existe asociación con el síndrome de Sjögren u otras enfermedades autoinmunes (PARC, esclerodermia) o con infección por virus de hepatitis C. El riesgo de desarrollar un LNH es 16–44 veces mayor en pacientes con síndrome de Sjögren.⁽³⁸⁻³⁹⁾ Habitualmente son linfomas indolentes, predominando los tipo MALT, menos frecuentes foliculares y LDGCB. La mayoría se desarrolla por transformación de una sialadenitis mioepitelial, caracterizada por una infiltración linfocitaria benigna con atrofia acinar y proliferación de las células ductales, característica del síndrome de Sjögren.⁽³⁸⁾ La diferenciación histológica entre sialadenitis mioepitelial y linfoma pue-

de ser difícil; el hallazgo de un inmunofenotipo aberrante o de restricción de cadenas livianas apoya el diagnóstico de linfoma. Clínicamente se presentan como masas asintomáticas que en el 90% de los casos comprometen la glándula parótida y en 2^{do} lugar las glándulas salivares submaxilares. Es rara la afectación de las glándulas sublinguales y salivares menores. Se presentan con mayor frecuencia en estadios localizados.

TRATAMIENTO (TABLA 24)

Los **linfomas indolentes** en estadios limitados se tratan con radioterapia.

Los **estadios avanzados o los linfomas de alto grado** se tratan con quimioterapia y radioterapia.

Linfoma primario testicular

Constituye el 2% de los linfomas extranodales y aproximadamente el 5% de los tumores de testículo. Se presenta más frecuentemente por encima de los 50 años, a diferencia de la mayoría de tumores de células germinales. Junto con los linfomas secundarios constituyen el tumor testicular más frecuente en hombres mayores de 60 años.⁽¹⁾ No existe asociación conocida con patología testicular previa. Presenta un curso agresivo con alta frecuencia de compromiso bilateral, propensión a diseminación a piel, tejido subcutáneo, médula ósea, SNC y pulmón con alta tasa de recaídas sistémicas.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ El tipo histológico más frecuente es el LDGCB, el cual puede presentar problemas de diagnóstico diferencial con el seminoma por lo que se debe tener un alto índice de sospecha en los tumores de testículo en pacientes mayores de 50 años. La mayoría de los pacientes se presentan con una tumoración indolora, generalmente de gran tamaño, de semanas o meses de evolución, ocasionalmente años. Existe compromiso bilateral en 18–20% de los casos a diferencia de los tumores germinales en donde el compromiso bilateral se ve sólo en 3–5%. La afectación contralateral puede darse meses o años después y tener un subtipo histológico diferente. Debe determinarse el compromiso de ganglios regionales y la diseminación a distancia.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Biopsia quirúrgica con estudio histológico e IHQ (generalmente por orquiecomía).

Ecografía testicular: evaluación del testículo contralateral.

Marcadores séricos tumorales para diagnóstico diferencial con tumores germinales.⁽⁴³⁾

ESTADIFICACIÓN

Hemograma, mielograma y BMO. TC tórax abdomen y pelvis (búsqueda de adenomegalias retroperitoneales).

Valoración del SNC. TC y PL, RM.

Centellograma óseo según caso clínico.

LDH, B2 microglobulina.

TRATAMIENTO (TABLA 24)

Se recomienda la orquiectomía unilateral, generalmente realizada inicialmente para el diagnóstico. Dada la alta frecuencia de recaídas en el testículo contralateral y a distancia, fundamentalmente en el SNC (41%) se recomienda asociar⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾:

- Irradiación del testículo contralateral (bajas dosis).
- PQT tipo CHOP.
- Profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal (Mtx o citarabina) o asociación de altas dosis de MTX.

Planes de Quimioterapia más comunes [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. (máx. 2 mg) día 1.
Prednisona 100 mg v.o. días 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. (máx. 2mg): día 1.

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. días 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.

ESHAP

Etopósido 60 mg/ m² en 1 h. días 1–4 i.v.
Metilprednisolona 500 mg/m² días 1–4 i.v.
Citarabina 2 g/m² en 2 h, inf. i.v. día 5.
Cisplatino 25 mg/m² días 1–4 inf. cont.

ASHAP

Doxorrubicina 10 mg/m²/día i.v. día 1–4 inf. cont.
Cisplatino 25 mg/m² días 1–4 inf. cont.
Citarabina 1,5 g/m² en 2 h, inf. i.v. día 5.
Metilprednisolona 500 mg/m² días 1–5 i.v.

RICE, Hyper CVAD, CODOS, EPOCH

GPM Gemcitabina/ cisplatino/ metilprednisolona

ACVBP

doxorrubicina + ciclofosfamida + vindesina + bleomicina + prednisona

m-BACOD

Metotrexato + bleomicina + doxorrubicina + ciclofosfamida + vincristina + dexametasona + leucovorina.

CNOP

ciclofosfamida + mitoxantrona + vincristina + prednisona.

ProMACE CytaBOM

prednisona + doxorrubicina + ciclofosfamida + etopósido + citarabina + bleomicina + vincristina + metotrexato + leucovorina.

Tablas

Tabla 1.
Clasificación de Trabajo (Working Formulation)

BAJO GRADO
A. Linfocítico de célula pequeña.
B. Folicular, de células pequeñas hendidas.
C. Folicular mixto, de células pequeñas hendidas y células grandes.
GRADO INTERMEDIO
D. Folicular de células grandes.
E. Difuso, de células pequeñas hendidas.
F. Difuso mixto, células pequeñas y células grandes.
G. Difuso, de célula grande.
ALTO GRADO
H. Linfoma inmunoblástico.
I. Linfoma linfoblástico.

Tabla 2.
Clasificación de la OMS

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B
- Neoplasias de Células Precursoras B
Leucemia/Linfoma linfoblástico de células B precursoras.
- Neoplasias de Células B Maduras
Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma Linfocítico pequeño.
Leucemia Prolinfocítica de Células B.
Linfoma Linfoplasmocítico/Macroglobulinemia de Waldenström.
Neoplasias de Células Plasmáticas:
Mieloma de Células Plasmáticas.
Plasmocitoma.
Enfermedad con depósito monoclonal de Ig.
Enfermedad de Cadenas Pesadas.
Linfoma de Células B de la zona marginal esplénica.
Tricoleucemia.
Linfomas de Células B de la zona marginal extranodal (MALT).
Linfoma de Células B de la Zona Marginal Nodal.
Linfoma Folicular (G1, G2, G3).

Linfoma del Manto
Linfoma Difuso a Grandes Células B
Linfoma de Células B grande Mediastínico
Linfoma de Células B grande Intravascular
Linfoma Primario de los Derrames
Linfoma/Leucemia de Burkitt.
Granulomatosis Linfomatoide
NEOPLASIAS DE CÉLULAS T
- Neoplasias de Células Precursoras T
Leucemia/Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras
- Neoplasias de Células T/NK Maduras
Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia Linfocítica de Células T Grandes Granulares.
Leucemia Agresiva de Células NK.
Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto (HTLV1+)
Linfoma de Células T/NK extranodal, de tipo nasal.
Linfoma de Células T de tipo enteropático.
Linfoma de Células T hepatoesplénico gamma delta
Linfoma de Células T subcutáneo pseudopaniculítico.
Linfoma Blástico de Células NK.
Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary.
Procesos Linfoproliferativos de Células T CD 30+, primarios cutáneos:
Linfoma Cutáneo Anaplásico a grandes células T.
Papulosis Linfomatoide.
Lesiones Borderline
Linfoma de Células T Angioinmunoblástico.
Linfoma de Células T Periféricas, sin especificar.
Linfoma Anaplásico de Células Grandes primario sistémico.
LINFOMA DE HODGKIN
Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular
Linfoma de Hodgkin Clásico
- Esclerosis Nodular
- Celularidad Mixta
- Rico en Linfocitos
- Depleción Linfoide.

Tabla 3.

Diagnóstico y estadificación
Se requiere en todos los casos:

1. Historia y examen clínico completos
2.- Laboratorio hemograma, funcional y enzimo- grama hepático, LDH. VES. PEF, azoemia, crea- tinina, ionograma, uricemia, glicemia, VIH, hepa- titis B y C, virus de Epstein Barr (VEB), examen de orina
3.- Biopsia de ganglio con inmunohistoquímica
4.- Biopsia de médula ósea con inmunohistoquí- mica
5.- Mielograma con inmunofenotipo
6.- Imagenología Rx de tórax, TC, ecografía se- gún caso clínico
7.- Valoración cardiovascular ECG. Ecocardio- grama

Estudios opcionales (según caso clínico)

1.- Biopsia de ganglio con inmunofenotipo por ci- tometría de flujo (si no se cuenta con inmunohis- toquímica)
2.- Citogenética/FISH
3.- Estudios digestivos, FGC, FCC, tránsito de in- testino delgado
4.- Consulta con ORL
5.- Punción lumbar (inmunofenotipo)
6.- Beta 2 MG
7.- Centellograma óseo
8.- PET
9.- Galio 67
10.- RM cráneo, ósea

Tabla 4.

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–

Referencias: + positivo.– negativo. +/- variable
 ->+. +/- variable +>-. ++ hiperexpresión

Tabla 5.

Linfomas indolentes, tipos y frecuencia

Folicular	22%
De la zona marginal extranodal tipo MALT	8%
Linfoma de linfocitos pequeños (LLPC)	7%
De la zona marginal–nodal	2%
Linfoplasmocítico	1.2%

Tabla 6.

**Índice pronóstico internacional de los linfomas
foliculares (FLIPI)**
Factores adversos

Edad	> 60 años
Hemoglobina	< 12 g/dl
LDH elevada	
Ann-Arbor:	III-IV
> 4 sitios ganglionares comprometidos	

FLIPI

Riesgo	Número de factores	Sobrevida 5 años	Sobrevida 10 años
Bueno	0-1 (36%)	91%	71%
Intermedio	2 (37%)	78%	51%
Alto	3 o + (27%)	53%	36%

Tabla 7.

Survival predictable score (SPS)

Cuarto SPS	Media (años)	5 años (%)	10 años (%)
1	13,6	86	51
2	11.1	86	58
3	10,8	69	54

(5)Dave SS et al New Engl J Med 2004

Tabla 8.

Tratamiento linfoma folicular

LF INDOLENTE ESTADIO I-II
Radioterapia loco-regional +/- QT
LF INDOLENTE AVANZADOS (E II BULKY / E III / E IV) ASINTOMÁTICOS
Tratamiento Si/No según caso clínico Si tratamiento, similar a LF avanzados sintomáticos
LF INDOLENTE Estadios AVANZADOS (III/IV) SINTOMÁTICOS
PQT + R CVP + R FCM+ R FM+ R FC + R
CHOP + R EPOCH + R TAPH Si/No según caso clínico
Mantenimiento Si/No según caso clínico Rituximab Interferón alfa
LF EN RECAÍDA, RESPUESTA PARCIAL O RESISTENCIA
PQT de rescate +R y TAPH Alo-TPH; CIR Radio-inmunoterapia PQT+ R

Tabla 9.

Tratamiento en linfoma del manto

Pacientes candidatos a tratamiento intensivo
R-CHOP + ATPH
R-HyperC-VAD/R-MA +/- ATPH
Otras situaciones
CHOP, CVP, FC, FCM, Hyper-CVAD +/- R, R+ m BACOD
Pacientes en recaída o refractarios
R-FCM + ATPH
Alo-TPH convencional o CIR (pos TAPH o infiltración medular)

Tabla 10.

Índice pronóstico internacional (IPI) LDGCB		
<i>Factores de riesgo:</i>		
1. Edad (≤ 60 o > 60 años)		
2. 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)		
		Sobrevida a 5 años
Grupo bajo riesgo	IPI 0-1	73%
Grupo intermedio bajo	IPI 2	51%
Grupo intermedio alto	IPI 3	43%
Grupo alto riesgo	IPI 4 o 5	26%
Para los pacientes más jóvenes, se utilizan modificaciones de este IPI ajustado a la edad y al estadio de la enfermedad.		
IPI ajustado a la edad < 60 años		
LDH normal o elevada	Grupo bajo riesgo	IPI 0
ECOG (0 – 1 o 2–4)	Grupo intermedio bajo	IPI 1
Estadio (I – II o III– IV)	Grupo intermedio alto	IPI 2
	Grupo alto riesgo	IPI 3

Tabla 11.

**Tratamiento LDGCB
ESTADIOS I, II CONTIGUOS EN ADULTOS**

Quimioterapia +/- Rto
No Bulky sin factores de riesgo
R-CHOP (3–6 ciclos) +/- Rto
Bulky > 10 cm o no Bulky con factores de riesgo
R-CHOP (6–8 ciclos) +/- Rto
Evaluación de la respuesta pre Rto
RC: continuar con Rt.
RP: TAPH
No respuesta o enfermedad progresiva: TAPH, alo-TPH clásico o CIR
Nuevas PQT, sin resistencia cruzada.

ESTADIOS II, III Y IV NO CONTIGUOS EN ADULTOS

6 –8 R-CHOP
CHOP 14, m BACOD, CHOP-E +/- R
TAPH en 1 ^{era} RC (alto riesgo de recaída, IPI > 2 y/o Bulky)

LDGCB RECURRENTES EN ADULTOS

Candidatos a altas dosis de quimioterapia
Inducción: RICE, RIME, RESHAP, RASHAP, m BACOD, RDHAP, GPM (Gemcitabina/cisplatino/metilprednisolona)
TAPH: progenitores de sangre periférica
Condicionante; BEAC, BEAM (según protocolo)
Alo-TPH); (recaída pos TAPH) convencional o CIR (según caso clínico)
Pacientes no elegibles para altas dosis de quimioterapia
PQT de segunda línea: RICE, RIME, RESHAP, ASHAP, m BACOD, DHAP, Mini BEAM, Gemcitabina
Radioinmunoconjugados

Tabla 12.

Tratamiento del linfoma de Burkitt

BAJO RIESGO: Hyper CVAD / MA +/- R; CO-DOX – M
ALTO RIESGO: Hyper CVAD / MA +/- R; CO-DOX-M / IVAC
RECAÍDA O RESPUESTA PARCIAL: TAPH, alo-TPH clásico o CIR (según caso clínico)

Tabla 13.

Clasificación de la OMS de los linfomas T maduros o NK

PREDOMINANTEMENTE NODALES
Linfoma anaplásico (ALCL) ALK-positivo
Linfoma anaplásico (ALCL) ALK-negativo
Linfoma angioinmunoblástico (AILT)
Linfoma de células T periféricas sin especificar (PTCLU)
PREDOMINANTEMENTE EXTRANODALES
Extranodal NK/T linfoma tipo nasal
Asociado a enteropatías.
Hepatoesplénico $\gamma\delta$
Subcutáneo panniculitis-like linfoma
LEUCEMIZADOS
Leucemia prolinfocítica T
Leucemia/Linfoma T del adulto. (HTLV1+)
Leucemia T a grandes linfocitos granulares
Leucemia agresiva NK

Tabla 14.
Características de los linfomas T periféricos extranodales

Subtipos	EBV	TIA-1	Granzima B	CD56	Linaje C predominante	Linaje C minoritario
L T subcutáneo Seudopaniculítico	-	+	+	+/-	αβ	γδ
LT intestinal	+/-	+	+	+/-	αβ	γδ/NK
LT angiocéntrico Tipo nasal	+	+	+	+	NK	γδ/αβ
LT gamma delta Hepatoesplénico	-	+	-	+	γδ	αβ

Tabla 15.
Tratamiento linfomas T agresivos (T periféricos)

PQT de primera línea: EPOCH, Hyper CVAD, CHOP, m – BACOD
Consolidación: TAPH excepto ALK + y periféricos con IPI 0,I en RC.
Mantenimiento: interferón/alemtuzumab (Campath) si expresa CD 52 (según caso clínico)
LT resistentes o recaídas: TAPH, Alo-TPH, alemtuzumab (según caso clínico)
PQT de segunda línea
Candidatos a trasplante: DHAP, ESHAP, GDP, ICE, Mini-BEAM, MINE
No candidatos a trasplante: Alemtuzumab, Bortezomid, Gencitabina

Tabla 16.
Linfoma anaplásico a grandes células (ALCL) Inmunofenotipo (IF)

IF	incidencia	TCR δ/β	IgH	EBV	ALK
T,	55-76%	+(90%)	-	-	+(53-89%)
Nulo	6-25%	+(90%)	-	-	
B	5-21%	-	+/-	+/-	-

Tabla 17.
ALCL factores pronósticos y relación con buena SG

Edad ≤ 60 años	.007
LDH sérica normal	<.00001
Buen performance status	.03
Estadios I/II	.23
Sitios extranodales ≥ 1	.012
IPI ≤ 3	.00001
ALK +	.0003

Tabla 18.
Tratamiento ALCL PRIMARIAMENTE SISTÉMICOS
ALCL ALK(+); IPI 0-I: PQT
ALK(+); IPI 2 o mas PQT +/- TAPH

ALCL ALK(-); PQT+ TAPH
ENFERMEDAD PROGRESIVA, EN RECAÍDA O REFRACTARIOS O POS TAPH
Alo-TPH clásico o CIR

PRIMARIAMENTE CUTÁNEOS
Localizados cirugía +/- Ro
Diseminados PQT

Tabla 19.
Distribución de los linfomas extranodales Princess Margaret Hospital
Tubo digestivo 24.3 %
Anillo de Waldeyer 19,4 %, SNC 10 %
Cabeza y cuello 9.5 %
Tiroides 6.1 %
Tejidos blandos 5.2 %
Testículo y tracto genital 4.4%
Ojo y órbita 4.1 %
Piel 3.8 %
Hueso 3.7 %
Mama 2 %
Pulmón y pleura 1.1 %
Otros 8.2%

Tabla 20.

Enfermedades predisponentes: LNH GI primario

Infección por *Helicobacter pylori*
Síndromes de inmunodeficiencia e inmunosupresión
Enfermedades autoinmunes
Artritis reumatoidea
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Granulomatosis de Wegener
Inmunosupresión postrasplante
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS)
Síndromes de inmunodeficiencia congénita
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Síndrome de inmunodeficiencia severa combinada
Ataxia-telangiectasia
Agammaglobulinemia ligada al X
Enfermedad celíaca
Enfermedad inflamatoria intestinal
CUC
Enfermedad de Crohn
Hiperplasia nodular linfoide

Tabla 21.

Clasificación de los linfomas GI primarios (LGIP)

LINFOMAS B

Tipo MALT, de la zona marginal extranodal
Difuso a grandes células B
Linfoma del manto
Tipo Burkitt y símil Burkitt.

LINFOMAS T

Asociado a enteropatía sí/no.

Tabla 22.

Tratamiento LGIP

LINFOMA DE CÉLULAS B DE LA ZONA MARGINAL EXTRANODAL.
I_E Tratamiento para <i>H. pylori</i> . (10% de LGIP)
Refractarios o <i>H. pylori</i> negativos, radioterapia
III o IV_E y recaídas CHOP o PQT de linfomas de alto grado.
LINFOMAS MALT INTESTINALES NO IPSID.
I_E o II_E cirugía en complicaciones (oclusión intestinal)
quimioterapia +/- radioterapia
III_E o IV_E CHOP
LINFOMAS MALT INTESTINALES IPSID
Tratamiento de <i>C. yeyuni</i> (ampicilina+ metronidazol)
Estadios avanzados PQT + soporte nutricional
LDGCB GÁSTRICO
CHOP o CHOP+R
PQT = a formas nodales
LINFOMA DEL MANTO
PQT = a formas nodales
jóvenes quimioterapia agresiva +TAPH
LINFOMA DE BURKITT Y SIMIL BURKITT
PQT = a formas nodales
PQT + TAPH

Tabla 23.

Tratamiento Linfomas primarios del SNC

Inducción Dexametasona + Mtx a altas dosis 3-8 g/m ² , hasta RC.
Máximo 8 dosis
En menores de 60 años Mtx +/- Rt Holocraneana.
Recaída: altas dosis de ARA – C.
Prednisona 100 mg días 1–5.
En paciente con SIDA
Rt + HAART

Tabla 24.

Tratamiento Linfomas extranodales

LINFOMA DE TIROIDES
LDGCB localizados 3 CHOP+Rituximab + Rto o 6-8 CHOP+ R
Estadios avanzados PQT = a nodales
Linfomas indolentes
Estadios localizados Rto
Estadios avanzados PQT = a nodales
LINFOMA DE ÓRBITA
Estadios precoces linfomas indolentes Rto
LDGCB 3 CHOP+ Rto
Estadios avanzados PQT = a nodales
LINFOMA PRIMARIO DE MAMA
IE linfomas indolentes Rto
Estadios avanzados o agresivos PQT +/- Rto
LDGCB y Burkitt profilaxis del SNC
LINFOMAS PRIMARIOS DE GLÁNDULAS SALIVARES
linfomas indolentes Rto
Estadios avanzados o alto grado PQT + Rto
LINFOMA PRIMARIO TESTICULAR
Orquiectomía unilateral
Irradiación del testículo contralateral (bajas dosis)
PQT tipo CHOP
Profilaxis SNC Mtx o A-ra C It o altas dosis de MTX

Bibliografía

1. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands. *Med-Chir Trans* 1832; 17: 69-97.
2. J. Sans-Sabrafen. 5ª ed. 2006 Capítulo 25-28
3. Jerónimo Forteza Vila. *Rev. Española de Patología*. 2004 Vol. 37, n.º 2
4. Barroso Álvarez MC Clasificaciones histopatológicas de los linfomas. *Rev Cubana Oncol* 1999;15:67-9
5. Jaffe E. Histopathology of the Non-Hodgkin Lymphomas and Hodgkin disease. *The Lymphomas*. WB Saunders 1998; 5: 77-106
6. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997 ;89: 3909-18.
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
8. 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
9. Jaffe ES, Harris N.L, Stein H, Vardiman J.W. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumors series IARC, Lyon, France, 2001

Bibliografía Linfomas Foliculares

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84: 1361-1392
2. Jaffe ES, Harris N.L, Stein H, Vardiman J.W. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumors series IARC, Lyon, France, 2001.
3. 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.
4. Federico M, Bellei M, Pro B, López Guillermo A, Marcheselli L, Trneny M, Subeyran P, Mc Laughlin P, Pileri S, Solal-Céligny P, on behalf of the F2-study; Oncologia II, Modena Italy; UT MD Anderson Cancer Ctr, Houston Tx; Hospital clinic, Barcelona, Spain; Ist Internal Department, Prague, Czech Republic; Institut Bergonié, Bordeaux, France; Unità Operativa di Emolinfopatia, bologna Italy; Clinique Victor Hugo, Le Mans, France. Revalidation of the FLIPI in patients with follicular lymphoma (FL) registered in the F2 study and treated upfront with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25, Abt. 8008.
5. 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, Iansdorp PM, Ouyang Q, Lister TA, Davies AJ,

- Norton AJ, Muller-Hermelink HK, Ott G, Campo E, Mptsterrat 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.
6. 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. 14: 1282-1290.
7. 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; 22: 6521.
8. 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 ;21: 2115-2122
9. 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.
10. Freedman A, Friedbrg J. Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphomas. 2004 UpToDate
11. 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.
12. Flinn IW, Byrd JC, Morrison C, Jamison J, Diehl LF, Murphy T, Piantadosi S, Seifter E, Ambinder RF, Vogelgsang G, Grever MR. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. *Blood* 2000 1;96:71-75.
13. Velasquez WS, Lew D, Grogan TM, Spiridonidis CH, Balcerzak SP, Dakhil SR, Miller TP, Lanier KS, Chapman RA, Fischer RI, Southwest Oncology group. *J Clin oncol*. 2003 ;21 : 1996-2003.
14. 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: 2825-2833.
15. 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).
16. 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: 1417-1423.
17. Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Results of a prospective randomised open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent Non-Hodgkin

- lymphoma (NHL) and mantle cell lymphoma (MCL). Blood 2004; 104:584a (abstract).
18. Salles G, Foussard C, Nicolas M. rituximab added to alfa-2b + CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with high tumor burden: first analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000. Randomized Trial in 359 patients. Blood 2004; 104: 160a (abstract).
19. Schulz H, F. Bohlus J, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, Schwarzer G, Herold M, Dreyling M, Halle M, Engert A. Immunochemotherapy With Rituximab and Overall Survival in Patients With Indolent or Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2007; 99:706-714.
20. 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.
21. Gribben JG, Neuberg D, Freedman AS, Gimmi CD, Pesek KW, Barber M, Saporito L, Woo SD, Coral F, Spector 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 ; 81: 3449-3457.
22. López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. Blood 1998; 91:2955.
23. 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 X4 schedule. Blood 2004; 103:4416-4423.
24. 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; 22: 6502.
25. van Oers M, Klasa R, Marcus R, Wolf M, Kimby E, Gascoyne R, Jack A, van t Veer M, Vranovsky A, Holte H, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Hagenbeek A. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. Blood 2006;108, 3295-3301.
26. Dreyling M, Forstpointner R, M, Boeck H, Repp R, Hannes W, Pott C, Seymour J, et al. Rituximab maintenance improves progression-free and overall survival rates after combined immuno-chemotherapy (R-FCM) in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphoma: final results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2006 24(Suppl):7502.
27. Arranz R, García-Alfonso P, Sobrino P, Zamora P, García-Larana J, Perez G, López J, Lavilla E, Lozano M, Rayon C, Colomer R, Baron MG, Flores E, Perez-Manga G, Fernandez-Ranada JM. Role of interferon alfa-2b in the induction and maintenance treatment of low-grade non-Hodgkin lymphoma: results from a prospective, multicenter trial with double randomization. J Clin Oncol 1998; 4: 1538-1546.
28. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Tandler CL, Brice P, Haioun C, Gabarre 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; 16:2332-2338.
29. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Greund 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; 104:2667-2674.
30. 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. prepublished.
31. 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 (abstract).
32. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004; 104:3064—3071.
33. Freedman AS, Ritz J, Neuberg 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;77:2524-2529.
34. 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; 15: 445-450.
35. 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-Hodkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol 2003;21: 3918-3927.
36. Vose J, Bierman P, Lynch J, Bociek G, Armitage J. Long term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin's lymphoma: effect of histologic grade. Journal of Clinical Oncology, 2005, 23: 6567
37. 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.
38. Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, Lee MS, Okoroji GJ, Hagemister FB, Korbling M, Younes A, Ippoliti C, Gajewski JL, McLaughlin 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; 98: 3595-3599.
 39. Kaminski M, Estes J, Tuck M, Ross C, Wahl R. I131-tositumomab monotherapy as frontline treatment for follicular lymphoma: Updated results after a median follow-up of 8 years. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 25: 8033
 40. Witzig TE; Flinn IW; Gordon LI; Emmanouilides C; Czuczman MS; Saleh MN; Cripe L; Wiseman G; Olejnik T; Multani PS; White CA. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002 ;20:3262-3269.
 41. Witzig T, Gordon L, Cabanillas F, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman B, Bartlett N, Wiseman G, Padre N, Grillo-Lopez A, Multani P, White C. 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* 2002; 20:2453.
 42. Khouri I, Saliba R, Hosing C, Valverde R, Erwin W, Fayad L, Maadani F, Korblin M, Okoroji G, Stachowiak A, Samuels B, Anderlini P, Couriel D, de Lima M, Giralt S, Popat U, Kebriaei P, Ueno N, Qazilbash M, McLaughlin P, Hagemeister F, Younes A, Podaloff D, Champlin R. Efficacy and Safety of Yttrium 90 (90Y) Ibritumomab Tiuxetan in Autologous and Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation (NST) for Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *Blood* 2006; 108: Abstract 315.
 43. Gopal A, Rajendran J, Pagel J, Guthrie K, Maloney D, Appelbaum F, Sandmaier B, Storb R, Press O. A Phase II Trial of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan-Based Reduced Intensity Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Transplantation for Relapsed CD20+ B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma (NHL). *Blood* 2006; 108: Abstract 316.
- ### Bibliografía LM
1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*1994; 84: 1361-1392
 2. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89: 3909-3918
 3. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al: Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 97:586-591
 4. Ghielmini M, Schmitz S-FH, Cogliatti S, et al: Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: A study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005;23:705-711
 5. 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*1998; 92:1927-1932
 6. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al: European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:317- 324
 7. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al: Immunochemo-therapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-1992
 8. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104:3064—3071.
 9. Michael Herold, MD, Rita Pasold, MD, Stefanie Srock, MD, et al. Results of a Prospective Randomised Open Label Phase III Study Comparing Rituximab Plus Mitoxantrone, Chlorambucile, Prednisone Chemotherapy (R-MCP) Versus MCP Alone in Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Mantle-Cell-Lymphoma (MCL). *Blood*2004; 104: Abstract 584
 10. Holger Schulz, Julia F. Bohlus, Sven Trelle, et al. Immunochemo-therapy With Rituximab and Overall Survival in Patients With Indolent or Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2007 99:706-714.
 11. Mangel J, Leitch HA, Connors JM, et al. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. *Ann Oncol* 2004; 15:283—290.
 12. Mangel J, Buckstein R, Imrie K, et al. Immunotherapy with rituximab following high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29 :56-69.
 13. Brugger W, Hirsch J, Grunebach F, et al. Rituximab consolidation after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphoma: a prospective, multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2004; 1511:1691-1698.
 14. Jorge E. Romaguera, Luis Fayad, Maria A. Rodriguez, et al. High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and Cytarabine. *J Clin Oncol* 2005 ;23:7013-7023.
 15. Ketterer N, Salles G, Espinouse D, et al. Intensive therapy with peripheral stem cell transplantation in 16 patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 1997;8 :701-704.
 16. Haas R, Brittinger G, Meusers P, et al. Myeloablative therapy with blood stem cell transplantation is effective in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 1996;10 :1975-1979.
 17. Decaudin D, Brousse N, Brice P, et al. Efficacy of autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a 3-year follow-up study. *Bone Marrow Transplant* 2000;25 :251-256.
 18. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first re-

- mission significantly prolongs progression-free survival in mantle cell lymphoma - results of a prospective randomized trial of the European MCL network. *Blood* 2004; 105:2677—2684.
19. Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR, et al. Outcome of European blood and bone marrow transplant and autologous blood and marrow transplant registries. *Br J Haematol* 2003;120 :793–800.
 20. Mangel J, Leitch HA, Connors JM, et al. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. *Ann Oncol* 2004; 15:283—290.
 21. Freedman AS, Neuberg D, Gribben JG, et al: High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: No evidence for long-term remission. *J Clin Oncol* 1998;16:13-18,
 22. Gianni AM, Magni M, Martelli M, et al: Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003;102:749-755
 23. Gopal AK, Rajendran JG, Petersdorf SH, et al: High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma. *Blood* 2002; 99:3158-3162
 24. Romaguera JE, Fayad LE, Wang M, Cabanillas F, Hagemeister F, McLaughlin P, Rodriguez A, Younes A, Neelapu S, Goy AH, Beasley V and Kwak L. High (95%) Response Rates in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma after R-HCVAD Alternating with R-Methotrexate/Cytarabine (R-M-A). *Blood* 2005; 106: Abstract 2446
 25. Khouri IF, Lee MS, Romaguera J, et al. Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann Oncol* 1999;10:1293–1299.
 26. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stemcell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21: 4407–4412.
 27. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104:3535—3542.
 28. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002;100:4310–4316.
 29. Oki Y, Pro B, Delpassand E, et al: A phase II study of Yttrium 90 (90Y) ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for treatment of patients with relapsed and refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 2004; 104, (abstr 2632)
 30. Zelenetz AD, Donnelly G, Halaas J, et al: Initial treatment of mantle cell lymphoma with sequential radioimmunotherapy with tositumomab/iodine I131 (I-tositumomab) followed by CHOP chemotherapy results in a high complete remission rate. *Blood* 2003; 102:11, (abstr 1477)
 31. Auayporn Nademanee, Stephen Forman, Arturo Molina, et al: A phase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2005;15: 106, number 8
 32. Jasmine Zain, Christine White, and Andrew Raubitschek Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al: Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3793-3803
 33. Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory b-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:667—675.
 34. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and Mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:676—684.
 35. Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104:2269—2271.
 36. Witzig T, Geyer S, Ghobrial I, et al: Antitumor activity of single-agent CCI-779 for relapsed mantle cell lymphoma: A phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:5347-5356
 37. Kouroukis CT, Belch A, Crump M, et al. Flavopiridol in untreated or relapsed mantle-cell lymphoma: results of a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:1740—1745.

Bibliografía LGDCB

1. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329 : 987-94
2. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al.: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346 : 1937-1947
3. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, et al.: Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med* 2004; 350 : 1828-1837
4. Armitage JO: Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328 : 1023-1030
5. Canellos GP: CHOP may have been part of the beginning but certainly not the end: issues in risk-related therapy of large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15 : 1713-1716.
6. Miller TP, Dahlborg 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* 1998;339 21-26
7. Miller TP, Leblanc M, Spier C, et al.: CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 2001;98 : A-3024
8. 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* 2004;22 : 3032-3038

9. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al.: CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007;25 : 787-792
10. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al.: ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352 : 1197-1205.
11. Miller TP, Unger JM, Spier C, et al.: Effect of adding rituximab to three cycles of CHOP plus involved-field radiotherapy for limited-stage aggressive diffuse B-cell lymphoma (SWOG-0014). *Blood* 2004;104: A-158
12. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al.: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328 : 1002-1006
13. Longo DL, DeVita VT Jr, Duffey PL, et al.: Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 25-38
14. Shipp MA, Yeap BY, Harrington DP, et al.: The m-BACOD combination chemotherapy regimen in large-cell lymphoma: analysis of the completed trial and comparison with the M-BACOD regimen. *J Clin Oncol* 1990; 8 : 84-93
15. 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* 1992 ; 327: 1342-1349
16. O'Connell MJ, Harrington DP, Earle JD, et al.: Prospectively randomized clinical trial of three intensive chemotherapy regimens for the treatment of advanced unfavorable histology non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1329-1339
17. 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* 2002; 346: 235-242
18. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al.: Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-4126
19. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al.: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7 : 379-391
20. Coiffier B: State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 6387-6393
21. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al.: Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102: 4284-4289
22. Bastion Y, Blay JY, Divine M, et al.: Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival--a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 1997; 15 : 2945-2953
23. Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al.: CHOP is the standard regimen in patients > or = 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 27-34
24. Gaynor ER, Unger JM, Miller TP, et al.: Infusional CHOP chemotherapy (CVAD) with or without chemosensitizers offers no advantage over standard CHOP therapy in the treatment of lymphoma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 750-755
25. 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* 2003; 21: 2466-2473
26. Coiffier B: Increasing chemotherapy intensity in aggressive lymphomas: a renewal? *J Clin Oncol* 2003; 21: 2457-249
27. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al.: Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHN-HL2004; *Blood* 104: 626-633
28. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al.: Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000;18: 3025-3030
29. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al.: Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1997;15: 1131-1137
30. Santini G, Salvagno L, Leoni P, et al.: VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2796-2802
31. Gianni AM, Bregni M, Siena S, et al.: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290-1297
32. Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A, et al.: Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 22-30
33. Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, et al.: Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2472-2479
34. Martelli M, Gherlinzoni F, De Renzo A, et al.: Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an Italian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1255-1262
35. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al.: Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004; 350: 1287-1295
36. Betticher DC, Martinelli G, Radford JA, et al.: Sequential high dose chemotherapy as initial treatment for aggressive sub-types of non-Hodgkin lymphoma:

- ma: results of the international randomized phase III trial (MISTRAL). *Ann Oncol* 2006; 17: 1546-1552
37. 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* 1998; 91: 1178-1184
 38. 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* 1990; 8: 784-791
 39. Phillips GL, Fay JW, Herzig RH, et al.: The treatment of progressive non-Hodgkin's lymphoma with intensive chemoradiotherapy and autologous marrow transplantation. *Blood* 1990; 75 : 831-838
 40. Mills W, Chopra R, McMillan A, et al.: BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 588-595
 41. 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* 1995; 333 : 1540-1545
 42. Vose JM, Anderson JR, Kessinger A, et al.: High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1846-1851
 43. 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* 1998; 16: 3264-3269
 44. 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* 2001; 19: 406-413
 45. Liberti G, Pearce R, Taghipour G, et al.: Comparison of peripheral blood stem-cell and autologous bone marrow transplantation for lymphoma patients: a case-controlled analysis of the EBMT Registry data. *Lymphoma Working Party of the EBMT. Ann Oncol* 1994; 2: 151-153
 46. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R, et al.: Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol* 1992; 10 : 1690-1695,
 47. Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C, et al.: Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994; 84: 1050-1055
 48. Escalón MP, Champlin RE, Saliba RM, et al.: Non-myeloablative 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* 2004; 22: 2419-2423
 49. 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* 2004, 104: 3797-3803
 50. Rizzieri DA, Sand GJ, McGaughey D, et al.: Low-dose weekly paclitaxel for recurrent or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2004; 100 : 2408-2414
 51. Dang NH, Hagemeister FB, Pro B, et al.: Phase II study of denileukin diftitox for relapsed/refractory B-Cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4095-4102
 52. Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al.: Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1724-1730
 53. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al.: Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684-3688
 54. 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* 1998; 92: 1927-1932
 55. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, et al.: Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004;15: 821-830
 56. Fisher RI, Kaminski MS, Wahl RL, et al.: Tositumomab and iodine-131 tositumomab produces durable complete remissions in a subset of heavily pretreated patients with low-grade and transformed non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7565-7573
 57. 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* 2002; 20: 2453-2463.
 58. 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* 2002; 99: 4336-4342.

Bibliografía L. Burkitt

1. Blum, KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104 : 3009
2. Ferry JA. Burkitt's Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *Oncologist* 2006; 11: 375
3. Jacobsen E, LaCasce A. Update on the therapy of highly aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2006; 6:699-708
4. McMaster ML, Greer JP, Greco FA, et al.: Effective treatment of small-noncleaved-cell lymphoma with high-intensity, brief-duration chemotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9: 941-946
5. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al.: Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 85: 664-764, 1995
6. Adde M, Shad A, Venzon D, et al.: Additional chemotherapy agents improve treatment outcome for children and adults with advanced B-cell lymphomas. *Semin Oncol* 1998; 25: 33-39
7. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al.: Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *Cancer* 2004;100: 1438-1448

8. Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA, et al.: Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol* 2001;19: 4014-4022
9. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al.: Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106: 1569-1580
10. Magrath I, Adde M, Shad A, et al.: Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14: 925-934
11. Mead GM, Sydes MR, Walewski J et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13:1264-1274
12. Lacasce A, Howard O, Lib S et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45:761-767
13. 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*1990; 8: 784-791
14. Sweetenham JW, Pearce R, Philip T, et al.: High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma in patients aged 55 years and over: results from the European Group for Bone Marrow Transplantation. The EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1994;14: 981-987.
8. Siegert W, Nerl C, Agthe A, et al.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma: prognostic impact of clinical observations and laboratory findings at presentation. The Kiel Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1995; 6: 659-664
9. Lipford EH Jr, Margolick JB, Longo DL, et al.: Angio-centric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 1988; 72: 1674-1681
10. Jaffe ES: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: new insights, but the clinical challenge remains. *Ann Oncol* 1995; 6: 631-632
11. Bräuninger A, Spieker T, Willenbrock K, et al.: Survival and clonal expansion of mutating "forbidden" (immunoglobulin receptor-deficient) Epstein-Barr virus-infected B cells in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *J Exp Med* 2001;194: 927-940
12. Siegert W, Agthe A, Griesser H, et al.: Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma using prednisone with or without the COPBLAM/IMVP-16 regimen. A multicenter study. Kiel Lymphoma Study Group. *Ann Intern Med* 1992;117: 364-370
13. Bai RY, Ouyang T, Miething C, et al.: Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase associated with anaplastic large-cell lymphoma activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt antiapoptotic signaling pathway. *Blood* 2000; 96: 4319-4327
14. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al.: Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93: 3913-3921
15. Farcet JP, Gaulleau P, Marolleau JP, et al.: Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta. *Blood* 1990;75: 2213-9
16. Wong KF, Chan JK, Matutes E, et al.: Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma. A distinctive aggressive lymphoma type. *Am J Surg Pathol* 1995;19: 718-726
17. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, et al.: Hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 2003;102: 4261-4269
18. François A, Lesesve JF, Stamatoullas A, et al.: Hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma: a report of two cases in immunocompromised patients, associated with isochromosome 7q. *Am J Surg Pathol* 1997;21: 781-90
19. Li CC, Tien HF, Tang JL, et al.: Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinusoidal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. *Cancer* 2004;100: 366-375
20. Lee J, Suh C, Park YH, et al.: Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006;24: 612-618
21. Liang R: Diagnosis and management of primary nasal lymphoma of T-cell or NK-cell origin. *Clin Lymphoma* 2000;1: 33-37
22. Reimer P, Schertlin T, Rüdiger T, et al.: Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: first results of a prospective multicenter study. *Hematol J* 2004;5: 304-311
23. Arnulf B, Copie-Bergman C, Delfau-Larue MH, et al.: Nonhepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization. *Blood*1998; 91: 1723-1731
24. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, et al.: Interferon

Bibliografía LTP

1. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, et al.: T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006 ;107: 1255-1264
2. Harris NL, Jaffe ES, Armitage JO, et al.: Lymphoma classification: from R.E.A.L. to W.H.O. and beyond. *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates*1999; 13: 1-14
3. Rüdiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, et al.: Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 2002;13: 140-149
4. López-Guillermo A, Cid J, Salar A, et al.: Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998;9: 849-55
5. Hoque SR, Child FJ, Whittaker SJ, et al.: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol* 2003; 148: 516-25
6. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al.: Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000;18: 795-803
7. Daum S, Ullrich R, Heise W, et al.: Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21: 2740-6

- alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol* 2001; 113: 779-784
25. Hermine O, Allard I, Lévy V, et al.: A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* 2002; 3: 276-282
26. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994
27. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al.: Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998; 92: 76-82
28. Sonnen R, Schmidt WP, Müller-Hermelink HK, et al.: The International Prognostic Index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2005; 129: 366-372
29. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004;103:2474-2479
30. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood*. 2003;102:2213-2219
31. Go RS, Wester SM: Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature. *Cancer* 2004; 101: 1404-13
32. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: A proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol*. 2006;24:1-8
33. Niitsu N, Okabe-Kado J, Okamoto M, et al. Serum nm23-H1 protein as a prognostic factor in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2001;97:1202-1210
34. Pescarmona E, Pignoloni P, Puopolo P, et al. p53 over-expression identifies a subset of nodal peripheral T-cell lymphomas with a distinctive biological profile and poor clinical outcome. *J Pathol*. 2001;195: 361-366.
35. Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5494-5500
36. Rodriguez J, Munsell M, Yazji S, et al.: Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19: 3766-3770
37. Evens AM, Gartenshaus RB. Treatment of T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Curr Treat Opt Oncol*. 2004;5:289-303
38. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2005;103:2091-2098
39. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2003;102:4284-4289
40. Taylor GP, Matsuoka M. Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. *Oncogene*. 2005;24:6047-6057
41. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br J Haematol*. 2001;113:185-187
42. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2005;104:2437-2441
43. Kurzrock R, Ravandi F. Purine analogues in advanced T-cell lymphoid malignancies. Elsevier. *Semin Hematol*. 2006;43:S27-S34.
44. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2004;103: 2920-2924.
45. Weidmann E, Hess G, Krause SW, et al. Combination chemo-immunotherapy using alemtuzumab, fludarabine, cyclophosphamide and doxorubicin is an effective first-line regimen in peripheral T-cell lymphoma [abstract]. *Blood*. 2004;104:2640^a
46. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood*. 2001;98:1721-1726
47. Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S, et al. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with Denileukin Difitox (ONTAK®). *Leuk Lymph*. 2002;43:121-126
48. Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann Oncol*. 2004;15:1790-1797
49. Jagasia MH, Morgan D, Goodman S, et al. Histology impacts the outcome of peripheral T-cell lymphomas after high-dose chemotherapy and stem cell transplant. *Leuk Lymph*. 2004;45:2261-2267
50. Majhail NS, Burns LJ. Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of peripheral T-cell lymphomas. *Curr Hematol Rep*. 2005;4:252-259
51. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/ lymphoma. *Leukemia*. 2005;19:829-834
52. Chanan-Khan A, Islam T, Alam A, et al.: Long-term survival with allogeneic stem cell transplant and donor lymphocyte infusion following salvage therapy with anti-CD52 monoclonal antibody (Campath) in a patient with alpha/beta hepatosplenic T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 45: 1673-5, 2004
53. Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*. 2004;22:2172-2176.

Bibliografía ALCL

1. Mujahid A, Rizvi, Andrew M. Evens, Martin S. Tallman, Beverly P. Nelson, and Steven T. Rosen. T-cell non-Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2006;107: 1255 - 1264
2. Harald Stein, Hans-Dieter Foss, Horst Dürkop, Theresa Mrafioti, Georges Delsol, Karen Pulford, Stefano Pileri, and Brunangelo Falini. CD30 + anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic and clinical features. *Blood* 2000;96:3681 - 3695
3. Tilly H, Gaulard P, Lepage E, Dumontet C, Diebold J, Plantier I, Berger F, Symann M, Petrella T, Leder-

- lin P, and Briere J for the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Primary Anaplastic Large -Cell Lymphoma in Adults: Clinical Presentation, Immunophenotype, and Outcome. *Blood* 1997;90:3727-3734
4. Carbone A, Ghoghini A, Gaidano G, Dalla-Favera R, and Falini B. BCL-6 Protein Expression in Human Peripheral T-Cell Neoplasms is Restricted to CD30(+) Anaplastic Large-Cell Lymphomas. *Blood* 1997; 90:2445-2450
5. Janik JE, Morris JC, Pittaluga S, MacDonald K, Raffeld M, Jaffe LS, Grant N, Gutierrez M, Waldmann TA and Wilson. Elevated serum-soluble interleukin-2 receptor levels in patients with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3355 - 3357
6. Suzuki R, Kagami Y, Takeuchi K, Kami M, Okamoto M, Ichinohasama R, Mori N, Kojima M, Yoshino T, Yamabe H, Shiota M, Mori S, Ogura M, Hamajima N, Seto M, Suchi T, Morishima Y, Nakamura S. Prognostic significance of CD56 expression for ALK-positive and ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null cell phenotype. *Blood*;2000 96: 2993-3000
7. Zhigui Ma, Cools J, Marynen P, Cui X, Siebert R, Gesk S, Schlegelberger B, Peeters B, Wolf-Peters CD, Wlodarska I, and Morris SW Inv(2)(p23q35) in anaplastic large-cell lymphoma induces constitutive anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase activation by fusion to ATIC, an enzyme involved in purine nucleotide biosynthesis *Blood* 2000; 95: 2144 - 2149.
8. Gascoyne BRD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC, Morris SW, Connors JM, Vose JM, Viswanatha DS, Coldman, and Weisenburger DD. Prognostic Significance of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Protein Expression in Adults With Anaplastic Large Cell Lymphoma *Blood* 1999; 93: 3913 - 3921
9. Fanin R, Silvestri F, Geromin A, Cerno M, Infanti L, Zaja F, Barillari G, Savignano C, Rinaldi C, Damiani D, Buffoli A, Biffoni F, and Baccarani M. Primary Systemic CD30 (Ki-1)- Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma of the Adult: Sequential Intensive Treatment with the F- MACHOP Regimen (+/-Radiotherapy) and Autologous Bone Marrow Transplantation. *Blood*1996;87:1243- 1248
10. Fanin R, Sperotto A, Silvestri F, Cerno M, Geromin A, Stocchi R, Infanti L, Patriarca F, Zaja F, Damiani D, Baccarani M.. The therapy of primary adult systemic CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: results of 40 cases treated in a single center. *Leuk Lymphoma* 1999; 35: 159-169.
11. P Corradini, C Tarella, F Zallo, A Dodero, M Zanni, P Valagussa, AM Gianni, A Rambaldi, T Barbui, and S Cortelazzo. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20: 1533-1538
12. KW Zamkoff, MD Matulis, AC Metha, MW Beaty, RE Hutchison, and TC Gentile. High-dose therapy and autologous stem cell transplant does not result in long-term disease-free survival in patients with recurrent chemotherapy-sensitive ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2004;33: 635- 638
13. E. Deconinck, T. Lamy, C. Foussard, F. Gaillard, V. Delwail, P. Colombat, P. Casassus, A. Lemevel, A. Brion1 and N. Milpied for the Groupe Ouest-est d'Etude des Leuce  mies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). Autologous stem cell transplantation for anaplastic large-cell lymphomas: results of a prospective trial. *British Journal of Haematology*, 2000;109, 736-742
14. Willi Woessmann, Christina Peters, Meike Lenhard, Birgit Burkhardt, Karl-Walter Sykora, Dagmar Dilloo, Bernhard Kremens, Peter Lang, Monika F  hrer, Thomas K  hne, Reza Parwaresch, Wolfram Ebell and Alfred Reiter. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents- a Berlin- Frankfurt- M  nster group report. *British Journal of Haematology* 2006;133: 176-182.

Bibliograf  a LGI

1. Lister, TA. The management of follicular lymphoma. *Ann Oncol* 1991; 2 :131
2. Longo, D. What's the deal with follicular lymphomas? *J Clin Oncol* 1993; 11:202
3. Cogliatti, SB, Schmid, U, Schumacher, U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: A clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991; 101:1159.
4. Harris, NL, Jaffe, ES, Stein, H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361- 1392.
5. Harris, NL, Jaffe, ES, Diebold, J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835.
6. Carbone, PP, Kaplan, HS, Musshoff, K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures. *Cancer Res* 1971; 31:1860.
7. Musshoff, K. [Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl)]. *Strahlentherapie* 1977; 153:218.
8. Radaszkiewicz, T, Dragosics, B, Bauer, P. Gastrointestinal malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102:1628.
9. Zucca, E, Bertoni, F, Roggero, E, et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998; 338:804.
10. Wotherspoon, AC, Doglioni, C, Diss, TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:575.
11. Roggero, E, Zucca, E, Pinotti, G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995; 122:767.
12. Bayerdorffer, E, Neubauer, A, Rudolph, B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *MALT Lymphoma Study Group. Lancet* 1995; 345:1591.
13. Steinbach, G, Ford, R, Globor, G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1999; 131:88.
14. Chen, LT, Lin, JT, Tai, JJ, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1345.
15. Bertoni, F, Conconi, A, Capella, C, et al. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood* 2002; 99:2541-2544
16. Wundisch, T, Thiede, C, Morgner, A, et al. Long-

- term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005; 23:8018.
17. Nagashima, R, Takeda, H, Maeda, K, et al. Regression of duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1996; 111:1674.
 18. Matsumoto, T, Iida, M, Shimizu, M. Regression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of rectum after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997; 350:115.
 19. Morgner, A, Miehlke, S, Fischbach, W, et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001; 19:2041.
 20. Chen, LT, Lin, JT, Shyu, RY, Jan, CM. Prospective Study of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in Stage I(E) High-Grade Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma of the Stomach. *J Clin Oncol* 2001; 19:4245.
 21. Alpen, B, Neubauer, A, Dierlamm, J, et al. Translocation t(11;18) absent in early gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type responding to eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Blood* 2000; 95:4014.
 22. Ye, H, Liu, H, Raderer, M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003; 102: 1012 - 1018.
 23. Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood* 2001; 98:1182-1182
 24. Kuo SH, Che, LT, Yeh KH, et al. Nuclear expression of BCL10 or nuclear factor kappa B predicts *Helicobacter pylori*-independent status of early-stage, high-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *J Clin Oncol* 2004; 22:3491.
 25. Yeh KH, Kuo SH, Chen LT, et al. Nuclear expression of BCL10 or nuclear factor kappa B helps predict *Helicobacter pylori*-independent status of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas with or without t(11;18)(q21;q21). *Blood* 2005; 106:1037-1041.
 26. Neubauer, A, Thiede, C, Morgner, A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1350.
 27. Hammel, P, Haioun, C, Chaumette, MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995; 13:2524.
 28. Nakamura, S, Matsumoto, T, Suekane, H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005; 104:532.
 29. Koch, P, del Valle, F, Berdel, WE, et al. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: II. Combined Surgical and Conservative or Conservative Management Only in Localized Gastric Lymphoma-Results of the Prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19:3874.
 30. Hitchcock, S, NG, AK, Fisher, DC, et al. Treatment outcome of mucosa-associated lymphoid tissue/marginal zone non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1058.
 31. Jager, G, Neumeister, P, Brezinschek, R, et al. Treatment of Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Type With Cladribine: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:3872.
 32. Streubel, B, Ye, H, Du, MQ, et al. Translocation t(11;18)(q21;q21) is not predictive of response to chemotherapy with 2CdA in patients with gastric MALT lymphoma. *Oncology* 2004; 66:476.
 33. Levy, M, Copie-Bergman, C, Gameiro, 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.
 34. Alpen, B, Kuse, R, Parwaresch, R, et al. Ongoing monoclonal B-cell proliferation is not common in gastric B-cell lymphoma after combined radiochemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:3039.
 35. Noy, A, Yahalom, J, Zaretsky, L, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma detected by clonotypic polymerase chain reaction despite continuous pathologic remission induced by involved-field radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:3768.
 36. Schreuder, MI, Hoeve, MA, Groothuis, L, et al. Monitoring gastric lymphoma in peripheral blood by quantitative IgH allele-specific oligonucleotide real-time PCR and API2-MALT1 PCR. *Br J Haematol* 2005; 131:619.
 37. Lee, A. The *Helicobacter pylori* genome — new insights into pathogenesis and therapeutics. *N Engl J Med* 1998; 338:832.
 38. Fischbach, W, Goebeler-Kolve, M, Starostik, P, et al. Minimal residual low-grade gastric MALT-type lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 2002; 360:547.
 39. Domizio, P, Owen, RA, Shepherd, NA, et al. Primary lymphoma of the small intestine. A clinicopathological study of 119 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:429.
 40. Contreary, K, Nance, FC, Becker, WF. Primary lymphomas of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1980; 191:593.
 41. Salles, G, Herbrecht, R, Tilly, H, et al. Aggressive primary gastrointestinal lymphomas: Review of 91 patients treated with the LNH-84 regimen. A study of the Group d'Etude des Lymphomes Agressifs. *Am J Med* 1991; 90:77.
 42. Shih, LY, Liaw, SJ, Dunn, P, et al. Primary small-intestinal lymphomas in Taiwan: Immunoproliferative small-intestinal disease and nonimmunoproliferative small-intestinal disease. *J Clin Oncol* 1994; 12:1375.
 43. Daum, S, Ullrich, R, Heise, W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2740.
 44. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN et al. A clinical analysis of two indolent entities: Mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1995; 85:1075-1082.
 45. Rackner, VL, Thirlby, RC, Ryan, JA. Role of surgery in multimodality therapy for gastrointestinal lymphoma. *Am J Surg* 1991; 161:570.
 46. List, AF, Greer, JP, Cousar, JC, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: An analysis of clinical and pathologic features affecting outcome. *J Clin Oncol* 1988; 6:1125.
 47. Ben-Ayed, F, Halphen, M, Najjar, T, et al. Treatment of alpha-chain disease: Results of a prospective study of 21 Tunisian patients by the Tunisian-French

- Intestinal Lymphoma Study Group. *Cancer* 1989; 63:1251.
48. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with campylobacter jejuni. *N Engl J Med* 2004; 350:239.
 49. Khojasteh A, Haghsheenas M, Haghighi P. Current concepts — Immunoproliferative small intestinal disease. A third-world lesion. *N Engl J Med* 1983; 308:1401.
 50. Al-Bahrani ZR, Al-Mondhiri H, Bakir F, Al-Saleem T. Clinical and pathologic subtypes of primary intestinal lymphoma. Experience with 132 patients over a 14-year period. *Cancer* 1983; 52:1666.
 51. el Saghir NS, Jessen K, Mass RE, et al. Combination chemotherapy for primary small intestinal lymphoma in the Middle East. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:851.
 52. Akbulut, H, Soykan, I, Yakarilmaz, F, et al. Five-year results of the treatment of 23 patients with immunoproliferative small intestinal disease. A Turkish experience. *Cancer* 1997; 80:8.
 53. Taal, BG, Boot, H, van Heerde, P, et al. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: Endoscopic pattern and prognosis in low versus high-grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 1996; 39:556.
 54. Gobbi, P, Dionigi, P, Barbieri, F, et al. The role of surgery in the multimodal treatment of primary gastric non-Hodgkin's lymphomas: A report of 76 cases and review of the literature. *Cancer* 1990; 65:2528.
 55. Maor M, Velasquez W, Fuller L, et al. Stomach conservation in stages IIR and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1990; 8:266.
 56. Coiffier B, Salles G. Does surgery belong to medical history for gastric lymphomas? *Ann Oncol* 1997; 8:419.
 57. Liu HT, Hsu C, Chen CL, et al. Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/II large-cell lymphoma of the stomach. *Am J Hematol* 2000; 64:175.
 58. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004; 240:28.
 59. Schmidt WP, Schmitz N, Sonnen R. Conservative management of gastric lymphoma: the treatment option of choice. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:1847.
 60. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 2004; 240:44.
 61. Ferreri, AJ, Cordio, S, Ponzoni, M, Villa, E. Non-surgical treatment with primary chemotherapy, with or without radiation therapy, of stage I-II high-grade gastric lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999; 33:531.
 62. Haim, N, Leviov, M, Ben-Arieh, Y, et al. Intermediate and high-grade gastric non-Hodgkin's lymphoma: a prospective study of non-surgical treatment with primary chemotherapy, with or without radiotherapy. *Leuk Lymphoma* 1995; 17:321.
 63. Popescu, RA, Wotherspoon, AC, Cunningham, D, et al. Surgery plus chemotherapy or chemotherapy alone for primary intermediate- and high-grade gastric non-Hodgkin's lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer* 1999; 35:928.
 64. Koch, P, Probst, A, Berdel, WE, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005; 23:7050.
 65. Spectre, G, Libster, D, Grisariu, S, et al. Bleeding, obstruction, and perforation in a series of patients with aggressive gastric lymphoma treated with primary chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1372.
 66. Khouri, I, Romaguera, J, Kantarjian, H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: An active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:3803.
 67. Levine, AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. *Blood* 1992; 80:8.
 68. Starzl, TE, Nalesnik, MA, Porter, KA, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporine-prednisone therapy. *Lancet* 1984; 1:583.
 69. Magrath, I. The pathogenesis of Burkitt's lymphoma. *Adv Cancer Res* 1990; 55:133.
 70. Patte, C, Philip, T, Rodary, C, et al. High survival rate in advanced stage B cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: Results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991; 9:123.
 71. Fleming, I, Turk, PS, Murphy, SB, et al. Surgical implications of primary gastrointestinal lymphoma of childhood. *Arch Surg* 1990; 125:252.
 72. Ladenstein, R, Pearce, R, Hartmann, O, et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: A report from the European Lymphoma Bone marrow Transplantation Registry. *Blood* 1997; 90:2921-2930.
 72. Egan, LJ, Walsh, SV, Stevens, FM, et al. Celiac-associated lymphoma. A single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21:123.
 73. Gale, J, Simmonds, PD, Mead, GM, et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000; 18:795.

Bibliografía linfomas extranodales

1. The Lymphomas. Canellos, G; Lister, T. A; Sklar, J L. Chapter 25. Primary Extranodal lymphomas. in: Sutcliffe, S. and Gospodarowicz. pp: 449-480
2. Sans-Sabrafen. Hematología Clínica. Ed 2006 Linfomas estraganglionares primarios. Capítulo 25, 474 -491
3. Freeman C, Berg, JW, Cutler, SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252.
4. Pedersen, RK, Pedersen NT. Primary non Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: A population based study. *Histopathology* 1996; 28:25
5. Skarsgard ED, Connors, JM, Robins RE. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid. *Arch Surg* 1991; 126: 1199
6. Junor EJ, Paul J, Reed NS. Primary non Hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Eur J Sur Oncol* 1992; 18:313
7. Logue JP, Hale RJ, Stewart AL et al. Primary malignant lymphoma of the thyroid : A clinicopathological analysis. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:929
8. Wolf BC, Sheahan K, Decoste D et al. Immunohistochemical analysis of small cell tumours of the thyroid gland: An Eastern Cooperative Oncology Group study: *Hum Pathol* 1992; 23: 1252
9. Holm LE, blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312: 601
10. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell Lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; 19: 1315

11. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: Prognostic factors and treatment outcome. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 599.
12. Hermann R, Panahon AM, Bacos MP et al. Gastro-intestinal involment in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980; 46:215
13. Anscombe Am; Wrigth DH. Primary malignant lymphoma of the thyroid- a tumour mucosa-associated lymphoid tissue: Review of seventy-six cases. *Histopathology* 1985; 9:81
14. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: Diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993; 3:93
15. Pyke CM, Grant CS, Haberman TM et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: is more than biopsy necessary? *World J Surg* 1992; 16: 604
16. White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove AS. Ocular adnexal lymphoma .A clinicopathologic study with identification of lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology* 1995; 102: 1994-2006
17. Letschert JG, Gonzalez GD, Oskam J et al. Results of radiotherapy in patients with stagew I orbital non- Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1991; 22:36.
18. Kim JH, fayos JV. Primary orbital lymphoma. A radiotherapeutic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Pys* 1976; 1:1099.
19. Sigelman J, Jakobiec FA. Lymphoid lesions of the conjunctiva: relation of histopathology to clinical outcome. *Ophthalmology* 1978; 85:371
20. Barista I, Baltali E Tekuzman G et al. Primary breast lymphomas: a retrospective analysis of twelve cases. *Acta Oncol* 2000; 39: 135
21. Giardini R, Piccolo C, Rilke F. Primary non Hodgkin's lymphomas of the female breast. *Cancer* 1922; 69:725
22. Brogi E, Harris NL. Lymphomas of the breast: pathology and clinical behaviour. *Semin Oncol* 1999; 26: 357
23. Aozasa K, Ohsawa M, Saeki K et al. Malignant lymphoma of the breast. Immunologic type and association with lymphocytic mastopathy. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 699.
24. Topalovski M, Crisan D, Mattson JC. Lymphoma of the breast. A clinicopathologic study of primary and secondary cases. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1208.
25. Mattia AR, Ferry JA, Harris NL. Breast lymphoma. A B cell spectrum including the low grade B- cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:574
26. Mambo NC, Burke JS, Butler JJ. Primary malignant lymphoma of the breast. *Cancer* 1977; 39: 2033
27. Shepherd JJ,Wright DH. Burkitt's tumour presenting as bilateral swelling of the breast in women of child-bearing age. *Br J Surg* 1967; 54:776
28. Brustein S, Filipa DA, Kumeel M et al. Malignant lymphoma of the breast: a study of 53 patients. *Ann Surg* 1987; 205:144
29. Dixon JM, Lumsden AB, Krajewski A. Primary lymphoma of the breast. *Br J Surg* 1987; 74:214
30. Lamovec J, Jaucar J. Primary malignant lymphoma of the breast: Lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1987; 60: 3033
31. Wiseman C; Liao KT. Primary Lymphoma of the breast. *Cancer* 1972; 29: 1705.
32. Mori K, Inhoue Y, Nishi T et al. Primary malignant Lymphoma of the breast : Mammographic and Ultrasonographic Findings. *Breast Cancer* 1998; 5: 93
33. Gholam D, Bibeau F, El Weshi A et al. Primary breast lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:1173
34. Wong WW et al. Primary non-Hodgkin lymphoma. *J Surg Oncol* 2002; 80:19
35. Aviles A, Delgado S, Nambo MJ et al. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Oncology* 2005; 69:256
36. Fruchart C, Denoux Y, Chasle J et al . High grade primary breast lymphoma: is it a different clinical entity? *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93:191
37. Tapinos Ni, Polithronis M, Moutsopoulos HM. Lymphoma development in Sjogren's syndrome: novel p53 mutations. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1466
38. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann rheum* 2005; 64:347
39. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM and the members of the European concerted action on Sjogren's syndrome. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1765
40. Fonseca R, Haberman TM, Colgan JP. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer* 200 Jan !; 88 (1): 154-61
41. Tondini C, Ferreri Aj, Siracusano L, Valagussa P, Giardini R. Diffuse large cell lymphoma of the testis *J Clin Oncol* 1999; 17: 2854-2858
42. Shahab N, Doll DCB Testicular Lymphoma *Semin Oncol* 1999 Jun; 26: 259-69
43. Vara Castrodeza A, Torres Nieto A, Mendo González M,. Diagnosis of a primary testicular lymphoma by echography and magnetic resonance imaging. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 456-458
44. Visco C, Medeiros LJ, Mesina OM. Non-Hodgkin's Lymphoma affecting the testis: is it curable with doxorubicin-based therapy? *Clin_ Lymphoma* 2001; 2: 40-46
45. Seymour JF, Solomon B, Wolf MM Primary large-cell non-Hodgkin's of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma* 200; 2: 109-115
46. Linassier C, Desablens B, Lefrancq T. Stage I-IE primary non-Hodkin's lymphoma of the testis: results of a prospective trial by GOELAMS Study Group. *Clin Lymphoma* 2002; 3: 167 -172

Participantes

DRA. ACOSTA GISELLE Prof. de Anatomía Patológica
 DRA. ARBES PATRICIA Patóloga
 DR. BODEGA ENRIQUE Dir. Ser. Hematología Hospital Maciel
 DRA. BONOMI ROSSANA Hematóloga Esp. en Genética Asoc. Española
 DRA. BEÑARÁN BEATRIZ Hematóloga. Ex Prof. Adj. Medicina y Ex Asistente de Hematología, CRAMI
 DR. BORELLI GABRIEL Ex Asistente Clínica Hematológica, Serv. Hematología Hosp. 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 Prof. Agdo. de Clínica Médica, Ex Asistente de Clínica Hematológica
 DR. CUÑA ALGENOR FEMI
 DRA. DAMIANO SANDRA Hematóloga INDO
 DAU CARLOS Hematólogo del INDO
 DRA. DELGADO LUCIA Prof. Agdo. Oncología Clínica
 DRA. DECOLA ADRIANA Oncología Clínica
 DRA. DE GÁLVEZ GABRIELA Ex Asistente, Clínica Hematológica
 DR. DESIERVO ANDRÉS Hematólogo FEMI
 DRA. DÍAZ LILIÁN Prof. Agdo. Clínica Hematológica
 DIAZ ANDREA Ex Asistente Clínica Hematológica
 DRA. DI MATTEO CARINA Prof. Adj. Anatomía Patológica
 DRA. ESTÉVEZ ANA LAURA Medica H. de San José, AMSJ, FEMI
 DR. GABUS RAÚL Presidente de la Sociedad de Hematología del Uruguay Servicio Hematología Hospital Maciel, Hosp. Evangélico
 DR. GALEANO SEBASTIÁN Asistente de Clínica Hematológica
 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
 DRA. GUALCO GABRIELA Esp. Anatomía Patológica
 DRA. IGLESIAS TERESA Lab. Central Hospital de Clínicas
 DR. ISAUERLALDE HUGO Prof. Adj. Clínica Hematológica, CITMO
 DRA. JORDAN XIMENA Hematóloga
 DRA. KESCHERMAN FRANCIS Asistente Clínica Hematológica
 DRA. KOLLAR PATRICIA Ex Asistente de Clínica Hematológica, Servicio Hematología Hospital Maciel
 DRA. LENS DANIELA Prof. Agda. de Patología Médica, Hematología

DRA. LIZARRALDE ADELINA Hematóloga CAMS Soriano, AMEDRIN Fray Bentos, FEMI
 DR. LORENZELLI AMILCAR FEMI
 DRA. MAGARIÑOS ALICIA Ex Asistente de Clínica Hematológica, Serv. Hematología Hospital Maciel, CASMU.
 DR. MARCHETTI NICOLÁS Hematólogo. Maldonado
 DRA. MARTÍNEZ CLAUDIA Clínica Hematológica, Casa de Galicia
 DR. MARTINEZ LEM Ex Asistente de Clínica Hematológica, Director Serv. Hematología H. Militar, Asoc. Española
 DR. MÉNDEZ MANUEL Anatomía Patológica
 DRA. MOIRANO CLAUDIA Hematóloga Hospital Rivera
 DRA. MONTESERIN NOELA Clínica Hematológica
 DRA. MORO ISABEL Asistente 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 H. Policial, FEMI
 Dra Oliber Carolina Residente Clínica Hematológica
 DRA. PARODI MÓNICA Clínica Hematológica, SMI, CUDAM
 DRA. PIERRI SILVIA Prof. Adj. Clínica Hematológica, Hospital Británico
 DRA. PIRIZ BEATRIZ Hematóloga Hospital Lavalleja, FEMI
 DR. POMOLI SANTIAGO Hematólogo. Hospital Militar, Serv. Hematología Hospital Maciel
 DR. PORTA DANIEL
 DRA. RETTIG KAREN Hematóloga SSFA
 DRA. RIVA ELOISA Asistente de Clínica Hematológica
 DRA.ROBINSON MA ISABEL Residente Anatomía Patológica
 DR. RODRÍGUEZ ROBINSON Prof. Agdo. Oncología Clínica
 DRA. ROCCA ALEJANDRA Hematóloga CITMO
 DRA. ROJO ANA LUZ Hematóloga Hospital Policial
 DR. SCLAVI JORGE Hospital de Rivera
 DR. SEMPOL FERNANDO
 DRA. SEVRINI INÉS Ex Asistente de Clínica Hematológica, Prof. Adj. Clínica Médica A
 DRA. STEVENAZZI MARIANA Ex Asistente Clínica Hematológica
 DRA. SOSA CAROLINA Residente Clínica Hematológica
 DRA. SUÁREZ LILIANA Asistente Oncología Clínica
 DRA. SUNDBERG FLORENCIA CH Pereira Rossell, CRAMI
 DRA. TEJEIRA NATALIA Clínica Hematológica
 DRA. TESTA GRACIELA Hematóloga Hospital Salto-FEMI
 DRA. TOPOLANSKY LAURA Ex Asistente Clínica Hematológica, CITMO
 DRA. TOURINO CRISTINA Hematóloga. Prof. Agda. 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

