



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LINFOMAS NO HODGKIN

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2017

1

Sociedad Chilena de Hematología
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com
www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizado con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en agosto 2016.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores

Los siguientes especialistas han contribuido con la elaboración de esta guía clínica:

Dra. María Elena Cabrera Contreras

Dr. Claudio Flores Pino

Dr. Daniel Araos Herrera

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Carmen Cao Pochintesta y Dra. Patricia Fardella Bello.



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin. Los Linfomas no Hodgkin se clasifican según CIE-10 (desde 1997) con el código C82-C85.

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de la salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Linfoma no Hodgkin mayores de 15 años".

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Linfoma no Hodgkin, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con Linfoma no Hodgkin.



TABLA DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN

2.- LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS GRANDES B

- DIAGNÓSTICO
- CLASIFICACIÓN
- ETAPIFICACIÓN
- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA
- TRATAMIENTO
- CRITERIOS DE RESPUESTA
- CONDUCTA EN RECAÍDA Y REFRACTARIEDAD
- SEGUIMIENTO

3.- LINFOMA PRIMARIO MEDIASTÍNICO DE CÉLULAS GRANDES B

- CARACTERÍSTICAS Y DIAGNÓSTICO
- TRATAMIENTO
- CRITERIOS DE RESPUESTA

4.- LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

- CARACTERÍSTICAS
- DIAGNÓSTICO
- ETAPIFICACIÓN
- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA
- TRATAMIENTO
- CONDUCTA EN RECAÍDA Y PROGRESIÓN

5.- LINFOMAS FOLICULARES

- DIAGNÓSTICO
- CLASIFICACIÓN
- ETAPIFICACIÓN
- EVALUACIÓN DE RIESGO
- TRATAMIENTO
- CONDUCTA EN RECAÍDA Y PROGRESIÓN
- EVALUACIÓN DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

6.- LINFOMA DE BURKITT

- DIAGNÓSTICO
- ETAPIFICACIÓN
- TRATAMIENTO
- PACIENTE REFRACTARIO Y EN RECAÍDA



7.-LINFOMAS T

- Linfoma anaplástico de células grandes ALK+
- Linfoma anaplástico células grandes ALK(-)
- Linfoma T periférico no especificado
- Linfoma angioinmunoblástico T
- Leucemia/linfoma T del adulto
- Linfoma T/NK extranodal, tipo nasal

- CLASIFICACIÓN
- DIAGNÓSTICO
- ETAPIFICACIÓN
- TRATAMIENTO

8.-BIBLIOGRAFÍA



1.- INTRODUCCIÓN

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de neoplasias de estirpe linfocitario, que se originan en células B, T o NK, precursoras o maduras. Se clasifican de acuerdo al sistema propuesto por la WHO, última versión del año 2016, que emplea parámetros morfológicos, inmunofenotípicos, biomoleculares y características clínicas, para obtener un diagnóstico específico consistente.

La incidencia de estas patologías va en aumento a nivel mundial, independientemente de los cambios en los métodos diagnósticos y de la clasificación. En Chile se estima una incidencia aproximada anual de 6/100.000 hab., con una mortalidad de 3-4/ 100.000 hab. Se desconocen las causas de la tendencia al aumento en la incidencia.

Esta guía pretende ofrecer pautas generales de diagnóstico y tratamiento de algunos subtipos de LNH. En futuras ediciones se incorporarán además otras variedades que por razones de tiempo no pudieron incluirse ahora.

Incidencia de LNH, según encuesta 2003-2007 (MINSAL)

Tipo de patología	N° casos/año	TBI	TAI	Tasas RM	N° muertes/año	TBM
LNH hombres	449	5,6	6,1	6,7	285,8	3,6
LNH mujeres	522,4	6,4	5,9	7,17	257,6	3,1

LNH Linfoma no Hodgkin. TBI: Tasa Bruta de incidencia, TAI: Tasa Ajustada por Edad por la nueva población estándar de OMS, RM: Región Metropolitana, TBM: Tasa Bruta de Mortalidad



2.- LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LDCGB)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe ser hecho en una muestra obtenida mediante una biopsia excisional de un ganglio linfático o tejido extranodal. La biopsia por punción sólo es apropiada en aquellos raros casos que requieren un tratamiento urgente o cuando la lesión es de difícil acceso. Debe realizarse además estudio histológico con inmunohistoquímica, inmunofenotipificación por citometría de flujo (casos de neoplasias diseminadas o en líquidos corporales) y eventualmente determinación de clonalidad por reordenamiento de IgH y TCR.

Un panel de inmunohistoquímica debe incluir: CD20, CD3, CD5, CD10, bcl2, bcl6, MUM1, Ki67. En casos seleccionados Ciclina D1, VEB-ISH, MYC*.

Un panel de inmunofenotipificación por citometría de flujo contribuye por su simultaneidad a detectar reordenamientos de clonalidad B o T en relación a los antígenos identificadores propios de cada variante.

Citogenética en casos especiales: FISH para t(14;18) y t(8;14).

*Alrededor del 10% de los LDCGB expresan MYC, Ki67>90%, con o sin características de Burkitt. Se recomienda hacer MYC por inmunohistoquímica o por FISH, para descartar un linfoma llamado de “doble hit” (bcl2+ y MYC+) o “triple hit” (bcl2+, MYC+, bcl6+).

CLASIFICACIÓN

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES, SUBTIPOS WHO

- LDCGB NOS
- LDCGB PRIMARIO DE SNC
- LINFOMA PRIMARIO DE CAVIDADES (DERRAMES)
- LINFOMA B CON CARACTERÍSTICAS INTERMEDIAS ENTRE LDCGB Y HODGKIN CLÁSICO
- LINFOMA PRIMARIO DE CÉLULAS GRANDES B DEL MEDIASTINO (TÍMICO)
- LDCGB INTRAVASCULAR
- LDCGB ASOCIADO CON INFLAMACION CRÓNICA
- LDCGB ALK POSITIVO
- LDCGB NO CLASIFICABLE CON CARACTERÍSTICAS INTERMEDIAS CON LINFOMA DE BURKITT
- LDCGB VEB + DEL ANCIANO
- LDCGB RICO EN CÉLULAS T/HISTIOCITOS



Tabla Nº1: Laboratorio y exámenes adicionales

Hemograma/VHS
Perfil bioquímico
Creatininemia/Clerance de creatinina
Perfil hepático
LDH
Serología viral para HIV, hepatitis B y C (HBSAg y Anticore en bajo riesgo), HBeAg. en bajo riesgo o hepatitis previa) Carga viral , (si HBeAg. es +)
Beta-2-microglobulinemia
Electroforesis de proteínas
Función cardíaca (EcoDoppler cardíaco) y quienes dispongan: ventriculografía isotópica
Biopsia de Médula ósea unilateral ; Mielograma (opcional).
Tomografía computarizada (TAC) cuello, tórax, abdomen y pelvis.
PETSCAN recomendado al diagnóstico (evalúa mejor extensión y respuesta a tratamiento).
Punción lumbar (PL) y estudio de LCR: en casos de alto riesgo (compromiso testículo, senos paranasales, peridural, médula ósea infiltrada, 2 ó más sitios extranodales con LDH aumentada).
Evaluación de performance status (PS) ó ECOG
Cálculo de Índice Pronóstico Internacional (IPI) o variante, y ajustado por edad.
Test embarazo (cuando proceda).

ETAPIFICACIÓN

Tabla Nº 2 Modificación Lugano del sistema de etapificación de Ann Arbor.

Estadio	Afectación	Status Extranodal
Limitado		
Estadio I	1 ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	1 lesión extranodal sin compromiso ganglionar
Estadio II	2 o más grupos ganglionares del mismo lado del diafragma	Estadio I o II ganglionar con compromiso extranodal contiguo limitado
Estadio II bulky*	Estadio II igual, pero con enfermedad "bulky"	No aplicable

8



Avanzado		
Estadio III	Ganglios a ambos lados del diafragma o Ganglios supradiaphragmáticos con compromiso esplénico	No aplicable
Estadio IV	Compromiso extralinfático adicional, no contiguo	No aplicable

A partir de : J. Clin. Oncol., 2014; 32: 3059-3067

*La histología y los factores pronósticos determinan si el Estadio II bulky se clasifica como Estadio **limitado o avanzado**. La extensión de la enfermedad es determinada por PET-CT para linfomas ávidos y por CT para histologías no ávidas. Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo son considerados tejido ganglionar.

FACTORES PRONÓSTICOS

El predictor clínico más simple y útil es el Índice Pronóstico Internacional (IPI, ver tablas N°3 y N°4), que ha mantenido su valor en la era de R-quimioterapia, aunque las curvas de supervivencia de los grupos de mayor riesgo han tendido a acercarse a los de mejor pronóstico acortándose la brecha. Existen variantes del IPI como el IPI ajustado a edad (**IPI ae**) y el IPI revisado (**R-IPI**).

Tabla N°3 y N°4 IPIs (ref.: Blood 2007; 109:1857-61.)

IPI
Edad > 60 años
Etapa avanzada (III-IV)
Compromiso extranodal ≥ 2 sitios
LDH elevada
PS ≥ 2

IPI ae*
Etapa avanzada (III-IV)
LDH elevada
PS ≥ 2

Grupos de riesgo	N° factores	% pacientes (n=365)	SG a 4 años (%)
Bajo	0-1	28	82
Intermedio bajo	2	27	81
Intermedio alto	3	21	49
Alto	4-5	24	59
IPI Revisado(R-IPI)			
Muy bueno	0	10	94
Bueno	1-2	45	79
Alto	3-4-5	45	55

9



*El IPI se reconoce 3 grupos de riesgo: bajo, 0 factor; intermedio, 1 factor y alto, 2-3 factores.

El grupo alemán ha propuesto un modelo pronóstico de riesgo de compromiso de SNC: Tabla Nº 5*

	Hazard Ratio	95% CI	P
EDAD > 60 años	2.5	1.3 to 4.5	.001
LDH > normal	2.4	1.3 to 4.5	.005
ESTADIO III-IV	2.0	1.0 to 3.8	.039
ECOG o PS >0 = 1	2.2	1.3 to 3.9	.006
Compromiso Renal o Suprarrenal	2.8	1.3 to 5.8	.006
Compromiso Extranodal	1.0	0.5 to 1.8	.935

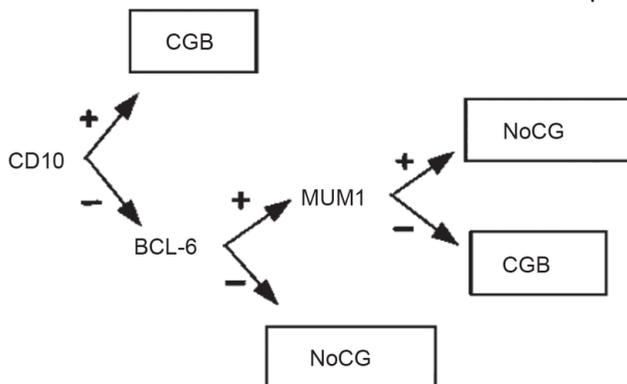
1.597 pacientes: Bajo riesgo = 0-1 f. (1%); riesgo intermedio = 2-3 f. (2-10%); riesgo alto = 4-5 f. (17%)

* Schmitz et al., JCO, Sep. 2016 (24)

El compromiso renal y adrenal estuvo altamente asociado al riesgo de afectación del SNC.

Los estudios de expresión génica con microarreglos (no disponibles en la práctica clínica) han mostrado subgrupos dentro de LDCGB, los más importantes, dependiendo de la célula de origen: **tipo centro germinal (CG)** y **tipo linfocito B activado (CBA)**, este último con menores tasas de curación con las terapias actuales. Se ha tratado de identificar estos subgrupos en base a algoritmos con marcadores de inmunohistoquímica (CD 10, BCL-6, MUM1, GCET1, FOXP1).

El **Algoritmo de Hans**, p.ej., tiene ~80% de concordancias con la clasificación de expresión de genes.





El subtipo centro germinal (**CG**) expresa: CD10+, BCL6+, MUM1- y no centro germinal (**nCG**) o células B activadas (**CBA**): CD10-, BCL6+, MUM1+ ó CD10-, BCL6-. Otro algoritmo, (Choi W, 2009) tiene una concordancia de 93% y agrega a los anteriores GCET1 y FOXP1. Pese a ello esta información no se traduce en cambios en conducta terapéutica en la práctica, aunque hay evidencias preliminares que el linfoma tipo linfocito activado puede beneficiarse de bloqueo de NF-kB.

Recientemente se ha demostrado que la coexpresión por inmunohistoquímica (IHQ) de BCL-2 y MYC (cut off 70 y 40 % respectivamente) o FISH determina un grupo de mal pronóstico y la determinación de célula de origen pierde valor pronóstico independiente. Esta coexpresión en la mayoría de los casos no se debe a t(14:18) y t(8:14) coincidentes. La condición es conocida como linfoma de “doble hit” (bcl2+, MYC+), o “triple hit” (bcl2+, MYC+, bcl6+) y se presentan como enfermedad altamente agresiva y pobre respuesta, incluso a terapia de Linfoma de Burkitt.

La linfopenia (<1000 x mm³) y monocitosis (>630 por mm³) son marcadores independientes de mal pronóstico en pacientes con LDCGB. Estos son parámetros simples de obtener y pueden ayudar a categorizar riesgo en casos individuales.

- Bajo riesgo: linfocitos >1000 x mm³ y monocitos >630 x mm³
- Riesgo intermedio: ninguno de los anteriores
- Alto riesgo linfocitos <1000 xmm³ y monocitos >630 x mm³

Se requiere mayor evaluación, aunque existe experiencia chilena nacional.(5)

TRATAMIENTO

Etapas I-II nodal o extranodal:

- 3-4 ciclos de R-CHOP con Radioterapia (RT) a campo comprometido (IFRT)
- 6 ciclos de R-CHOP, sin Radioterapia
- IFRT exclusiva en pacientes no candidatos a quimioterapia (considerar uso de rituximab)
- I-II bulky (> 10 cm de diámetro): R-CHOP por 6 ciclos más IFRT. Con PET negativo al final de quimioterapia puede omitirse RT.

En linfoma testicular: RT escrotal post quimioterapia y profilaxis de SNC.

No hay estudios clínicos comparativos en la era de quimioinmunoterapia (QIT) que aclaren el rol de la radioterapia en etapas localizadas. El uso de (QIT) exclusiva por 6 ciclos se prefiere en localizaciones en que la RT sea riesgosa, p.ej.: ganglios cervicales altos o intra abdominales cercanos a órganos con baja tolerancia a la irradiación.



Etapas III-IV:

- R-CHOP* 6 a 8 ciclos; RT a sitios **bulky** y afectación **extranodal** (particularmente ósea)
 - Considerar Rituximab 500 mg/m² en hombres >de 60 años y R-miniCHOP en > 80 años.
 - Cuando hay enfermedad del SNC al diagnóstico debe asociarse Metotrexate(MTX) sistémico 3.0 - 3.5 gr/m² con rescate con leucovorina (día 15º).

No existe evidencia comparativa que apoye otros esquemas como R-CHOP 14, DA-EPOCH, o R-ACVBP, como reemplazo de R-CHOP 21, aunque pueden utilizarse en circunstancias especiales de alto riesgo. No se recomienda la QT en dosis altas con TPH autólogo como consolidación en casos de riesgo alto y fuera de ensayos clínicos.

En pacientes >de 70 años o con comorbilidades significativas: R-mini CHOP (reducción de dosis de doxorubicina). En pacientes con disfunción ventricular, R-CVP o R-CEOP (reemplaza doxorubicina por etopósido) o R-CNOP (con seguimiento estrecho de FEVI).

Profilaxis de SNC

La incidencia de recidiva a este nivel es del 5-6 % y su aparición ensombrece el pronóstico. Tradicionalmente se consideran factores de riesgo las condiciones señaladas en la sección :
Etapificación "PL y estudio de LCR", complementando el tratamiento con administración Intratecal de Metotrexate (MTX IT):

Tabla Nº 6

Fármaco	Dosis	Ciclos
Metotrexate*	12 a 15 mg.	4 a 8
Citosin arabinósido	50 a 100 mg	4 a 8
Betametasona	4 mg	4 a 8

* Si se administra solo MTX la dosis única es: 15 mg

Una desventaja de la QT IT es la distribución irregular de los fármacos en el LCR y la pobre perfusión en el parénquima cerebroespinal. Una opción en casos de **muy alto riesgo**: MTX sistémico en dosis altas que parece ser más efectivo como profilaxis = 3 a 3,5 g/m², con hidratación alcalina y rescate con leucovorina ajustado a niveles plasmáticos de MTX. Estas dosis sistémicas pueden intercalarse entre ciclos de R-CHOP administrándolas al día 15º.

Series clínicas recientes discuten sobre el valor de la profilaxis intratecal, por un impacto pobre en resultados a *largo plazo* y capacidad de *prevenir* la enfermedad de SNC. En el grupo canadiense 50 % de las *recaidas meníngeas* fueron en pacientes con linfoma *testicular* y 75 % de ellos recibieron profilaxis previa. Posiblemente éste sea un grupo que se beneficie de MTX en dosis altas, pero falta experiencia prospectiva para asegurar su verdadero valor.



EVALUACIÓN Y CRITERIOS DE RESPUESTA

Se utilizan criterios de respuesta propuestas por el International Workshop, Cheson B., 2014 (18) (Tabla N° 7).

1. **Intratratamiento:**

Etapas localizadas se repite la etapificación luego de 3º a 4º ciclos, antes de RT si estaba contemplada en un primer momento. Si remisión completa (RC) o remisión parcial (RP), se completa tratamiento con RT o R-QT. Si se opta por RT, discutir con especialistas el uso de una dosis mayor frente a RP. Si la respuesta es menos que RP o demuestra progresión de enfermedad (PE) optar por **QT de rescate**.

El rol del PET/CT está aún en evaluación, ya que existen falsos positivos de este método y aún no está completamente estandarizado en cuanto a cómo medir respuesta. Sí ayuda en evaluación de masa residual, y en la selección de lesión a biopsiar para confirmar respuesta. Por sí solo no debe guiar cambios en terapia. Es más útil para confirmar respuesta completa al final de tratamiento, si no se evidencia captación patológica asegura buen pronóstico.

En etapas avanzadas, reetapificar luego de 3 a 4 ciclos. Si hay RC o RP completar QT planificada. Si hay RC completar 6 ciclos es adecuado. Si la respuesta es < que RP o hay PE decidir por **QT de rescate**.

2. **Fin de tratamiento:**

En casos localizados o avanzados el control es a 6 a 8 semanas de finalizada la terapia.

Si hay RC corresponde observación con controles clínicos cada 3 a 6 meses por 5 años y después *anual*. El control es clínico, deben solicitarse imágenes sólo si hay sospecha de recaída ya que no se ha demostrado ningún beneficio adicional con seguimiento rutinario imagenológico.

Si se demuestra actividad tumoral al final del tratamiento corresponde manejar el tratamiento como enfermedad refractaria (ER) o recaída (R).

RECAÍDA Y REFRACTARIEDAD

- En pacientes jóvenes y en condiciones adecuadas para autotrasplante, usar esquema de **QT de rescate**, con o sin Rituximab: ESHAP; ICE; DHAP; GEMOX; GDP; MINE. Si se demuestra quimiosensibilidad (RP o RC) proceder a TPH autólogo. (TPH auto)

El pronóstico es ominoso si es ER o R antes del año y si el esquema inicial utilizó rituximab. Aunque el beneficio de adicionar rituximab durante terapia de rescate no está demostrado, no hay forma práctica de saber si en el caso individual hay refractariedad a este agente, sin sinergia frente a las drogas citotóxicas, por lo que algunos expertos recomiendan asociarlo. El estudio CORAL no mostró diferencias en eficacia entre R-DHAP y R-ICE como rescate, aunque el análisis de subgrupos sugiere que el DHAP es superior en linfomas de origen centrofolicular.



Las recaídas posteriores a TPH-auto suelen ser muy agresivas y de mal pronóstico, siendo anecdóticos los casos que pueden rescatarse con QT y alguna modalidad de trasplante alogénico (TPH-alo).

- Pacientes no candidatos a TPH: **QT de rescate** combinados señalados más arriba. La segunda opción es quimioterapia paliativa en dosis bajas; radioterapia en casos selectos para control local de síntomas.

3.- LINFOMA PRIMARIO MEDIASTINO DE CÉLULAS GRANDES B

CARACTERÍSTICAS Y DIAGNÓSTICO

Representa el 2 a 3 % de los LNH. Se origina en las células B tímicas. La edad media de aparición es de 30 a 40 años; 75 % se presentan localizados en etapas I y II y el 75 % son *bulky* al diagnóstico (diámetro > 10 cm). Son células grandes, fenotípicamente: CD20, bcl2 y CD30 positivas.

TRATAMIENTO

Las tasas de curación con R-CHOP con o sin RT alcanzan el 80 %. No está aclarado el rol de la RT como consolidación. Si el PET es negativo, la RT no ofrece ventajas y podría omitirse sin afectar los resultados a largo plazo.

Se recomienda R-CHOP 14 o R-EPOCH a dosis ajustadas con excelentes resultados sin radioterapia posterior. En principio también son aplicables las consideraciones sobre PET discutidas más arriba.

Escala de 5 puntos para determinar PET-CT interino
1) No capta
2) Capta menos o igual que el mediastino
3) Capta más que el mediastino, pero menos que o igual al hígado
4) Captación moderadamente aumentada comparada con el hígado
5) Captación marcadamente aumentada comparada con el hígado y/o nuevas lesiones
X Nuevas áreas de captación no relacionadas a Linfoma

- Puntaje de 1 ó 2: PET negativo: Respuesta metabólica completa post tratamiento.
- Puntaje de 3: Interpretación variable.
- Puntaje de 4 ó 5: PET positivo: Falla al tratamiento.
- Si el PET-CT fue negativo intratratamiento, evaluar sólo con TAC al final.



- Si el PET-CT fue positivo, realizar PET-CT al final del tratamiento y biopsiar la zona captante, previo a comenzar esquema de segunda línea.
- Si el PET-CT sólo capta en la zona del diagnóstico, bastaría con realizar RT complementaria a esa zona.
- Si no se tiene PET-CT, se puede evaluar la respuesta entre el 2° y el 3° ciclo y también al 6° u 8° ciclo, con TAC de los sitios comprometidos.

Tabla N° 7: CRITERIOS DE RESPUESTA A TERAPIA. Clasificación de Lugano. *

Respuesta y localización	Respuesta basada en TAC	Respuesta basada en PET/CT
Completa Desaparición de ganglios o masas extranodales	Respuesta radiológica completa. Ganglios/masas ≤ 1.5 cm	Score 1,2,3
Parcial Regresión de lesiones medibles, no hay nuevas lesiones	≥ 50 % reducción en SDP de hasta 6 lesiones medibles y sitios extranodales. Sin lesiones nuevas	Respuesta metabólica parcial: Score 4 o 5. Al final del tratamiento indica enfermedad residual
No respuesta o enfermedad estable	Enfermedad estable. < 50% reducción en SDP de hasta 6 lesiones medibles y sitios extranodales	Sin respuesta metabólica: Score 4 o 5.
Enfermedad progresiva Nuevas lesiones	Ganglio/masa >1.5 cm diámetro mayor o aumento >50%	Score 4 y 5 con aumento de la intensidad de captación

*Cheson, B., 2014.

Suma de los diámetros perpendiculares (SDP) de lesiones medibles, hasta 6, ojalá de sitios diferentes, que incluya mediastino y retroperitoneo si son regiones comprometidas. Estos criterios son comunes tanto para LNH y linfoma Hodgkin.

4.- LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

Representa el 2 a 10 % de los todos los Linfomas en Occidente; predomina en personas mayores y en el sexo masculino; frecuentemente se presenta en etapas avanzadas y a veces en fase leucémica. Es común en esta variante el compromiso extranodal digestivo, de amígdala o estómago.

DIAGNÓSTICO



El diagnóstico histopatológico requiere demostrar una población linfocitaria anómala B de morfología variable: CD5 positiva, CD20 positiva intensa, sIgM positiva, CD23 negativa (con excepciones), **ciclina D1 positiva**. Esta expresión de ciclina D1 se asocia a la traslocación **(11;14)(q13;q32)**, demostrable por FISH en 80-100% de los casos y por PCR (menos eficaz) con una positividad alrededor del 40 %. La expresión elevada de Ki67, >30 %, indica peor pronóstico; la determinación confiable cuantitativa de Ki67 requiere un alto grado de estandarización de la técnica.

Existen casos bien documentados de este tipo de linfoma que no expresan ciclina D1 (15%), indistinguibles clínica y morfológicamente, incluso por expresión génica, de casos con ciclina D1+.

La citometría de flujo en sangre y/o médula ósea es diagnóstica con inmunofenotipo clásico: CD20 intenso, coexpresión CD5/CD19, FMC7 negativo, CD23 negativo y expresión intensa de cadena liviana kappa o lambda, en casos que se presentan con linfocitosis y esplenomegalia, sin adenopatías biopsiables. (Ver Fig.1)

Fig.1 Extraída de la Revista española de Patología.

Tabla 2. Inmunofenotipo en el diagnóstico diferencial del linfoma de células del manto

Diagnóstico LCM	Ig ⁺ MD/ λ .	CD20 ++	CD5 +	CD43 +	CD23 -	CD10 -	Bcl-6 -	CiclinaD1 +	MUM1 -
LLC-B	M/D	+	+	+	+	-	-	-	+/- [#]
LF	M/G	++	-	-	-	+	+	-	-
LLP	M	++	-	+	-	-	-	-	+
MALT	M	++	-	+/-	-	-	-	-	+/- [^]
LZME	MD	++	-	-	-	-	-	-	+/- [^]
TL	G/ λ .	++	-	-	-	-	-	+/-	-
LBCG	M/G	++	+/-	-	-	+/-	+/-	-	+/-

Abreviaciones: LCM, linfoma de células del manto; LLC-B, leucemia linfática crónica B/linfoma linfocítico de célula pequeña; LF, linfoma folicular; LLP, linfoma linfoplasmacítico; MALT, linfoma de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas; LZME: linfoma de zona marginal esplénico; TL, tricoleucemia; LBCG, linfoma B de célula grande.
⁺ κ se expresa más frecuentemente que λ , excepto cuando se indica.
[#] positividad en ocasionales prolinfocitos y parainmunoblasto.
[^] positividad en células con diferenciación plasmacitoide.

ETAPIFICACIÓN

La etapificación se realiza de forma estándar. Debe observarse que el PET es de menor utilidad comparado con el LDCGB (no se recomienda de rutina), pero puede indicar transformación blastoide en sitios de captación elevada (SUV > 14).

El estudio de LCR no está indicado de rutina; sólo en variante histológica blastoide.

La evaluación digestiva es opcional al diagnóstico en pacientes sin síntomas gastrointestinales; puede ser necesaria si se planea RT exclusiva en formas realmente localizadas.



CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Los índices pronósticos IPI y FLIPI no se correlacionan bien con pronóstico en este tipo de linfoma. Se ha desarrollado un índice propio, **MIPI y MIPI simplificado**.

MIPI:

- $0,03535 \times \text{edad (años)}$
- $+ 0,6978$ (si ECOG > 1)
- $+ 1,367 \times \log (\text{LDH/VSN})$
- $+ 0,9393 \times \log \text{RGB}$

Siendo LDH/VSN: la relación entre LDH medida y el valor superior normal; RGB: recuento de leucocitos/ul. Logaritmos en base 10.

Riesgo bajo: score < 5,7; intermedio: entre 5,7 y 6,2, alto: sobre 6,2. SG respectivas superior a 60, 51 y 29 meses respectivamente.

Sitio de internet que realizan el cálculo: <http://www.qxmd.com/calculate-online/hematology/prognosis-mantle-cell-lymphoma-mipi>

MIPI simplificado:

Se asigna un puntaje de acuerdo a la siguiente tabla, (Tabla nº8), con rango de 0 a 11 puntos. Bajo riesgo, 0 a 3; intermedio, 4 y 5 puntos, alto riesgo, más de 5 puntos. Tiene buena correlación con el MIPI en términos de sobrevida global.

Tabla Nº8:

Puntos	Edad	ECOG	LDH/VSN	GB
0	<50	0-1	<0,67	<6700
1	50-59	–	0,67-0,99	6700-9999
2	60-69	2 - 4	1,0 - 1,49	10000-14999
3	>79	–	>1,5	≥15000

TRATAMIENTO

Si bien existen casos de curso indolente susceptibles de observación sin terapia inmediata, no existen marcadores disponibles que permitan identificarlos, p.ej. ausencia de expresión de SOX11 o baja expresión de HDAC11. La opción de observación se plantea sólo en aquellos raros casos asintomáticos de bajo riesgo.

Linfoma de células del manto in situ: Se diagnostica en biopsias que muestran células aisladas ***ciclina D1+***, confinadas en mantos de folículos. Su historia natural no se conoce bien; tarda años en progresar a linfoma propiamente tal (se recomienda observación).



Etapas I y II no bulky:

- Radioterapia con o sin quimioterapia/quimioinmunoterapia

Etapa II bulky, III y IV:

- Quimio/quimioinmunoterapia.

Existen múltiples esquemas de QT inicial, asociando rituximab, lejos aún de considerar alguno como estándar.

Contemplan consolidación con TPH-auto si se alcanza la RC o la RP, excepto R-hiper CVAD completo, que tiene resultados similares a R-hiper CVAD acortado más TPH-auto, siendo problemática la elevada toxicidad especialmente en pacientes > 65 años, en relación a las dosis altas de citarabina.

Este tipo de tratamientos debiera limitarse a < de 60 años en nuestro medio, o hasta 65 años en casos con muy buena condición física. En pacientes de mayor edad o con comorbilidades significativas debe escogerse alguna alternativa de menor intensidad.

Menores de 60 años, consolidar con TPH:

- R-hiper CVAD (TPH-auto si esquema abreviado)
- R-CHOP alternando con R-DHAP
- Maxi CHOP alternando con citarabina dosis altas
- R-CHOP alternando con R-ICE
- R-EPOCH
- R-CHOP

Mayores de 60 años, o menores con comorbilidad que impida consolidación con TPH:

- R-CHOP
- R-CVP
- R-Bendamustina
- R-Cladribine
- R-Clorambucilo

Para pacientes que no son candidatos a TPH, se recomienda mantención con Rituximab: 1 dosis cada 8 semanas hasta PE. Podría considerarse comparable a consolidación con TPH.

La mantención con Interferon alfa (IFN- α) no ha dado resultados que aconsejen su uso.

RECAÍDA O PROGRESIÓN

Segunda Línea en Progresión o Recaídas:

- Bendamustina \pm R
- Bortezomib \pm R
- Cladribine \pm R



- FC o FCM ± R
- Talidomida + R
- Lenalidomida ± R

En pacientes quimiosensibles con donante compatible, considerar consolidar con TPH-alo convencional o no mieloablativo.

5.- LINFOMA FOLICULAR

El linfoma folicular (LF) es el segundo en frecuencia después del linfoma LDCGB. Es el prototipo de linfoma de curso *indolente*, lo cual implica incurabilidad con terapias convencionales, aunque se han reportado SLP prolongada en etapas localizadas tratadas con Radioterapia.

DIAGNÓSTICO

Se recomienda siempre biopsia excisional sobre punción biopsica con aguja fina, para evaluar arquitectura ganglionar especialmente en zonas de compromiso difuso.

Inmunohistoquímica: Es habitual su inmunofenotipo: CD10+, CD20+, bcl2+, bcl6+. Se debe diferenciar del Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular, linfoma del manto con patrón folicular y leucemia linfática crónica (LLC). Ver Fig.1 anterior.

Se sugiere demostrar la traslocación (14;18) por citogenética, FISH o PCR si están disponibles. El LF con delección 1p36 tiene patrón predominantemente difuso en ganglios inguinales, grandes masas localizadas, típicamente grado 1-2 y buen pronóstico

CLASIFICACIÓN

Se debe definir grado histológico de acuerdo a **clasificación WHO.***

- **Grado 1** : < 5 centroblastos por campo en aumento mayor
- **Grado 2** : 6 a 15 centroblastos por campo
- **Grado 3 A** : > 15 centroblastos mezclados con células pequeñas
- **Grado 3 B** : > 15 centroblastos con áreas difusas de células grandes

(Los LF 3B con anomalías citogenéticas de bcl6 (3q27) se asemejan más a LDCGB de célula centro germinal que a LF 1-2 y están asociados a un curso clínico más agresivo, a diferencia de los casos 3B con traslocaciones de bcl2).



Existen 4 variantes recientemente descritas:

- LF in situ:
 - presencia de centrocitocitos intracentros germinales, intensamente positivos a bcl2 y CD10, sin alteración de la arquitectura del ganglio.
- LF con compromiso parcial
 - centrocitocitos y centroblastos, con positividad a CD10 y bcl2 en intensidad variable, que se extienden fuera de los centros germinales, con folículos de mayor tamaño y mantos de menor definición, con compromiso sectorial del ganglio.
- LF primario intestinal (duodeno)
- LF primario cutáneo.

Estas variantes son formas incipientes de LF y no requieren tratamiento, sólo seguimiento. Debe descartarse coexistencia de LF propiamente tal en otros territorios ganglionares, además de asociación con otras neoplasias linfocitarias.

ETAPIFICACIÓN: Tabla N°9

Hemograma/VHS

Perfil bioquímico

Creatininemia/Clerance de creatinina

Perfil hepático

LDH

Serología viral para HIV, hepatitis B y C (HBSAg y Anticore en bajo riesgo), HBeAg. en bajo riesgo o hepatitis previa) Carga viral , (si HBeAg. es +)

Beta-2-microglobulinemia

Electroforesis de proteínas

Función cardíaca (EcoDoppler cardíaco) y quienes dispongan: ventriculografía isotópica

Biopsia de Médula ósea unilateral ; Mielograma (opcional).

Tomografía computarizada (TAC) cuello, tórax, abdomen y pelvis.

PETSCAN recomendado al diagnóstico (evalúa mejor extensión y respuesta a tratamiento).

Punción lumbar (PL) y estudio de LCR: en casos de alto riesgo (compromiso testículo, senos paranasales, peridural, médula ósea infiltrada, 2 ó más sitios extranodales con LDH aumentada).

Evaluación de performance status (PS) ó ECOG

Cálculo de Índice Pronóstico Internacional (IPI) o variante, y ajustado por edad.

Test embarazo (cuando proceda).



EVALUACIÓN DE RIESGO

Se ha diseñado un sistema de evaluación de riesgo propio, como el **FLIPI**. Tabla N°10.

El primero se desarrolló en la era pre-rituximab, FLIPI 1.

Incluye 5 parámetros a evaluar:

- > 4 grupos ganglionares comprometidos
- LDH elevada
- Edad > 60 años
- Estadio III-IV
- Hb < 12 g/dl

Tabla N°10 FLIPI 1

RIESGO	SCORE	SG A 5 AÑOS
Bajo	0-1	91%
Intermedio	2	78%
Alto	3-5	54%

El FLIPI 1 no mantuvo su poder de discriminar grupos de riesgo en la era de terapias con rituximab, las curvas de supervivencia libre de progresión (SLP) suben y el riesgo intermedio se equipara al riesgo bajo, por lo que se generó el FLIPI 2 para compensar este efecto:

- Cualquier ganglio > 6 cm
- Elevación de Beta-2 microglobulina
- Edad > 60 años
- Compromiso de MO
- Hb < 12 g/Dl

Tabla N°11 FLIPI 2

RIESGO	SCORE	SLP A 5 AÑOS
Bajo	0	80%
Intermedio	1-2	50%
Alto	3-5	20%

Criterios de carga tumoral baja (GELF). Debe cumplir las siguientes condiciones:

- Mayor masa < 7 cm
- No más de 3 grupos con ganglios > 3 cm
- Linfocitos tumorales circulantes < 5000/mm³
- Hb > 10 g/dl; RAN > 1500/mm³ y plaquetas > 100.000/mm³



- Ausencia de derrames significativos en serosas
- Sin compromiso orgánico compresivo
- Bazo < 16 cm en TAC o esplenomegalia no sintomática
- Síntomas B ausentes
- LDH normal

TRATAMIENTO

Lo siguiente se aplica a LF grados 1, 2 y 3 A. El grado 3 B se trata con criterios de LDCGB.

Etapas I y II

- Radioterapia a campo comprometido
- Observación

La RT se realiza en dosis de 24 a 30 Gy. A 10 años la SLP es 40 a 50 %. En casos sin factores de riesgo, con compromiso tumoral en sitios en que la RT pueda ser problemática por cercanía a órganos radiosensibles (riesgo de Síndrome de Sicca) en ganglios cervicales altos; compromiso abdominal, riesgo de mielodepresión, etc), se puede plantear la observación. Si existen factores de riesgo o criterios de alta carga tumoral tratar como formas avanzadas.

Etapas III y IV

- Observación
- Rituximab monoterapia
- Rituximab más alquilante
- R-Quimioterapia, varios esquemas:
 - R-CVP
 - R-CHOP
 - R- Fludarabina: R-FCM; R-FND; R-FM
 - R- Bendamustina

Observación: en casos selectos de baja carga tumoral, asintomáticos, en quienes esta opción no provoque ansiedad que limite la calidad de vida.

Rituximab sólo: en pacientes de bajo riesgo, o añosos o con comorbilidades significativas (se recomienda evaluar con CCI de Charlson) . Inducción semanal por 4 dosis, luego mantención estándar, o bien reinducción en caso de progresión si no se hace mantención.

No hay suficiente experiencia comparativa entre esquemas de QT combinados con Rituximab, pero R-CHOP posiblemente sea superior a R-CVP en casos con FLIPI alto. R-Bendamustina muestra mejor SLP y menor toxicidad que R-CHOP. Esquemas en base a Fludarabina producen daño a las células precursoras hematopoyéticas y limitan la posibilidad de un TPH-auto a futuro.



Mantención

- Rituximab 1 dosis cada 2 meses por 2 años: prolonga la SLP pero no la SG, en pacientes que alcanzan RC o RP. El estudio PRIMA muestra una SLP del 74,9% vs. el 57,6% sin mantención, con un seguimiento medio de 36 meses. Se ha objetado por el NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) que estos datos no son lo suficientemente maduros aún, al no alcanzar la mediana de SLP del grupo tratado y con bajo número de eventos; no permite estimar con certeza el impacto clínico real ni realizar estimación de costo/eficacia confiables. **No hay consenso sobre su uso.**
- No se recomienda IFN-a; ni radioinmunoterapia (ibritumomab, tositumomab), ni consolidación con TPH-auto.

RECAÍDA O PROGRESIÓN

Se recomienda nueva *biopsia* para confirmar *recaída* y descartar *transformación*. La indicación de tratar u observar, al igual que en primera línea, se basa en síntomas y carga tumoral.

Recaídas localizadas: Radioterapia.

Recaídas sintomáticas avanzadas: QT de rescate dependerá de la respuesta inicial:

- < 12 m, usar esquemas que no tengan resistencia cruzada, en base a Fludarabina o
- Bendamustina si usó R-CVP o R-CHOP o
- Obinutuzumab más Bendamustina.
- Rituximab: reutilizar si respuesta duró al menos 6 meses.

Refractarios o intolerantes a Rituximab y QT: Radioinmunoterapia

Mantención:

- Rituximab cada 2 meses por 2 años
- Obinutuzumab 1 g cada 8 semanas por un total de 12 dosis
- Para pacientes con enfermedad “bulky” localizada o localmente sintomática considerar la RT a sitio involucrado 4-30 Gy.
- Considerar TPH-auto, sobre todo si respuesta inicial fue < 12 m (III-B). No hay datos claros sobre quiénes se benefician más, pero puede plantearse para pacientes < 65-70 años, con buen PS, quimiosensibles, con no más de 3 líneas de QT anteriores. En casos selectos, TPH-alo no mieloablatoivo: (IV-C)



EVALUACIÓN DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO.

Se hace en forma análoga a lo expuesto en LDCGB (criterios de respuesta de Lugano para LNH). En la evaluación intra y fin de tratamiento, con respuesta < a RP, tratar como se señala en Recaída o Progresión.

Si bien la negatividad del PET y de la enfermedad mínima residual (EMR) pueden señalar grupos de mejor pronóstico, estas evaluaciones no se recomiendan en la práctica rutinaria, y no creemos que alcanzar la negatividad en estos exámenes sea en sí un objetivo terapéutico.

Sin embargo, hay 2 estudios:

1. Subanálisis del estudio PRIMA demostró que el PET post inducción mostró menor SLP significativa, en aquellos con PET + (33% vs. 71%) a 42 meses con medianas de SLP de 20.5 meses vs. no alcanzada), siendo especialmente significativas estas diferencias para el subgrupo aleatorizado a observación.
2. Pacientes con alta carga tumoral tratados con 6 ciclos de R-CHOP sin mantención, con PET luego de 4 ciclos y al final también mostró mayor SLP (86% para los con PET negativo interino vs. 61% a 2 años) y mayor SLP y SG con PET negativo al finalizar el tratamiento (87% vs. 51% y 100% vs. 88% a 2 años respectivamente).

El seguimiento es clínico apoyado con laboratorio básico (hemograma y bioquímica) cada 3 meses los primeros 2 años y cada 4 a 6 meses hasta los 5 años; posterior a 5 años, es anual. Imágenes se pedirán frente a sospecha de recaída. Tener en mente la aparición de segundas neoplasias incluyendo leucemia secundaria e hipotiroidismo postRT cervical.

6.- LINFOMA DE BURKITT

El Linfoma de Burkitt (LB) es infrecuente, alrededor del 2 % de los LNH.

Existen 3 variantes:

- **Forma esporádica**
- **Forma endémica**
- **Asociada a inmunodeficiencias (VIH, trasplantes)**

La célula de origen es centrofolicular con infiltración muy homogénea y abundantes macrófagos que suelen dar el patrón típico de “cielo estrellado”.

Inmunofenotipo: CD20+, CD22+, CD10+, bcl6+, sIgM+, monotípica, TdT(-), bcl-2(-).

La expresión de Ki67 es > 95%. Existe recombinación de *c-myc*, la más común traslocación (8;14) pero existen otras variantes, demostrables por FISH, como trastorno simple o único.

c-myc también puede expresarse en LDCGB, acompañado de otras alteraciones cariotípicas complejas.



Variantes diferentes:

- **Linfoma intermedio entre LB y LDCGB**
 - Aquí se incluyen los linfomas de dobles o triples hits, con rearrreglo de c-myc y además traslocación (14;18) y/o rearrreglo de 3q27 (BCL-6), siendo un subgrupo de muy mal pronóstico, altamente quimio resistente incluso frente a QT agresiva.
- **L. Burkitt de histología atípica**
 - Morfología sugerente pero sin expresión de c-myc y casos con expresión leve de bcl-2 no asociada a traslocación.

ETAPIFICACIÓN

Es la etapificación clásica. Es más frecuente el compromiso extranodal, de médula ósea(MO) y de líquido cefalorraquídeo (LCR). Debe incluirse examen de LCR con citología e idealmente citometría de flujo (mejor detección de EMR post-tratamiento)

Imágenes: TAC convencional; no está establecida aún la utilidad práctica del PET/CT en LB para su manejo, pese a que las lesiones suelen ser hipercaptantes.

La evaluación funcional orgánica y estudios virales son similares a los otros linfomas.

TRATAMIENTO

Existen diversos esquemas probados. (el orden no refleja preferencia):

- CODOX-M/IVAC ± R
- R-Hiper CVAD
- GMALL y adaptaciones, incluye Rituximab
- R-DA EPOCH
- CALGB 10002

CODOX-M/IVAC: La serie de Mead presenta 53 pacientes con LB en 110 pacientes tratados con este esquema. Distingue casos de riesgo bajo (etapas I-II; PS 0-1; LDH normal; sitios extranodales 0-1) y riesgo alto (todo caso que no cumpla los criterios señalados).

- **Riesgo bajo:** 3 ciclos de CODOX-M
- **Riesgo alto:** 2 ciclos secuenciales CODOX-M/IVAC. Se permite reducción de dosis sobre 65 años; más de 90 % de los pacientes son <de 60 años.
*SLP a 2 años 64 % (bajo riesgo 85%; alto riesgo 49%). Hubo 8,2 % de muertes asociadas a toxicidad en el grupo completo.



R-Hiper CVAD: Thomas publicó una serie de 31 pacientes con LB o LLA-B. Mediana de edad 46 años, 29% sobre 60 años. Se permite la reducción de dosis de Ara-C de 3g a 1 g/m² en pacientes frágiles. En update a 4 años con una SG del 75 % sin diferencias por edad. 1 paciente falleció por toxicidad.

GMALL y adaptaciones: La base es B-NHL 86 publicada por Hoelzer; modificada el 2002 por la adición de R y 2 fases de Ara-C en dosis altas en pacientes jóvenes.

Existen adaptaciones del PETHEMA, NILG y en nuestro medio el Protocolo PANDA, adaptado del protocolo pediátrico. Dependiendo de la edad, el PS e inclusión o no de pacientes VIH positivos, la RC y SG alcanza entre el 70 y el 90 %. El esquema CALGB tiene la misma estructura de prefase y ciclos alternantes, eliminando la RT sobre SNC como profilaxis por la alta frecuencia de complicaciones neurológicas.

El esquema R-DA-EPOCH se ha mostrado promisorio especialmente en pacientes inmunocomprometidos (SC-EPOCH-RR), con toxicidad razonable. Los pacientes VIH positivos en general son capaces de mantener su terapia anti retroviral sin mayores problemas durante la quimioterapia, cualquiera sea el esquema elegido.

En general los resultados publicados son trabajos con casuísticas pequeñas y muy heterogéneos como para comparar eficacia.

R-CHOP no se recomienda por su elevada tasa de recaídas, sólo en forma paliativa en pacientes de alto riesgo frente a QT más agresivas o personas añosas.

RECAÍDA O REFRACTARIEDAD

No hay datos para apoyar algún esquema particular en estos casos. Por la alta tasa de crecimiento de este linfoma, sumado a la quimiorresistencia, es baja la probabilidad de respuesta frente a una segunda línea que pueda consolidarse con TPH, por lo que debe evaluarse el “caso a caso” dependiendo de las condiciones generales y del tiempo por el que se mantuvo la respuesta si es recaída.

7.- LINFOMAS Y VIH

El linfoma es la segunda neoplasia más frecuente asociadas al virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El número de casos ha ido en aumento en Chile y el mundo.

En países más desarrollados el diagnóstico de linfoma generalmente se hace en un paciente previamente conocido y en terapia antiretroviral (TARV). En cambio, en países menos desarrollados, el diagnóstico de linfoma se hace simultáneamente con el diagnóstico de VIH en más de la mitad de los casos, lo que significa un diagnóstico tardío del VIH.

El riesgo relativo de LNH en VIH (+) aumenta 60-200 veces y de Hodgkin, 8-10 veces, comparada con la población general y existe una relación directa, entre severidad y duración de la inmunodepresión (recuento CD4<350/ul).



La mayoría son linfomas agresivos de estirpe B, principalmente LNH difuso de células grandes B (LDCGB), Linfoma de Burkitt (LB) y un tipo especial el Linfoma plasmablastico (LPB). Generalmente se presentan en etapas avanzadas, frecuente inicio extranodal, principalmente gastrointestinal y SNC y en sitios inusuales como la cavidad oral, hueso maxilar y región ano-rectal.

En una publicación de 55 casos en Santiago de Chile las histologías más frecuentes fueron: LDCGB (50%), LB (25%), LPB (10%), Linfoma primario en derrames <1% y LH 10%.

ETAPIFICACIÓN

Es igual al resto de los linfomas. Es más frecuente el compromiso extranodal, MO y LCR. Debe incluirse examen de LCR. TAC convencional. Serología para VHB, VHC, CMV.

PRONÓSTICO

El pronóstico en la actualidad es comparable al de los pacientes VIH negativo.

TRATAMIENTO

- Terapia antiretroviral, es esencial iniciarla o continuarla.
- Tratamiento de las infecciones oportunistas
- Tratamiento de QT: son susceptibles a neutropenias severas, por lo que debe evaluarse con frecuencia y/o reducir dosis.

Esquemas de acuerdo a la histología, descrita previamente:

- LDCGB: R-CHOP, R-EPOCH.
- LB con buen PS: GMALL B-ALL/protocol LNH
- LPB: CHOP, EPOCH (son CD20 negativos)
- LPrimario de derrames: no hay consenso, puede ser CHOP
- LHodgkin: ABVD

8.- LINFOMAS DE ESTIRPE T

Representan el 10-12% de los LNH. Son infrecuentes; hay escasez de información de calidad por lo mismo. Su pronóstico, con escasas excepciones, es marcadamente inferior al de los linfomas de estirpe B.



CLASIFICACIÓN

INDOLENTES (usualmente) de presentación extranodal

- **Micosis Fungoide y variantes**
- **Enfermedad Linfoproliferativa Cutánea CD30+**
 - PAPULOMATOSIS LINFOMATOIDE
 - LINFOMA ANAPLASTICO CELS GRANDES CUTANEO
- **Linfomas Células T tipo Paniculitis Subcutánea**
- **Linfoma Células T tamaño pequeño/mediano CD4+ primario cutáneo**

AGRESIVO (usualmente) de presentación nodal

- **Linfoma T Angioinmunoblástico**
- **Linfoma Anaplástico de Células Grandes**
 - ALK+
 - ALK-
- **Linfoma T NOS**
- **Linfoma/Leucemia T del Adulto**

AGRESIVO (usualmente) de presentación extranodal

- **Linfoma T NK/T Extranodal tipo nasal**
- **Linfoma T Intestinal tipo enteropatía**
- **Linfoma T Hepatoesplénico**
- **Enfermedades Linfoproliferativas VEB + de la niñez**
- **Linfoma T γ/δ Primario Cutáneo**
- **Linfoma T Epidermotrópico Agresivo CD8+ primario cutáneo**

PRESENTACIÓN LEUCEMICA TÍPICA

- **Leucemia prolinfocítica T**
- **Leucemia linfocítica de linfocitos T grandes granulares**
- **Enfermedades linfoproliferativas crónicas de linfocitos NK**
- **Leucemia NK agresiva**



DIAGNÓSTICO

Imprescindible:

- Biopsia excisional(de preferencia), punción con aguja fina o biopsia core sólo cuando la anterior no es posible, con técnicas complementarias (IHQ, citometría de flujo, reordenamiento TCR)
- Panel IHQ: CD45, CD20, CD3, CD4, CD8, CD7, CD56, CD57, CD21, CD10, BCL-6, Ki67, EBERISH, ALK.
- Citometría de flujo: CD45, CD38, CD20, CD3, CD2, CD5, CD7,CD4,CD8, TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$, CD10, CD30, CD25, CD16, CD56.

Opcional:

- Útil en ciertas circunstancias:
 - ❖ Estudio molecular: reordenamiento TCR, t(2;5)
 - ❖ ISQ adicional: CXCL-13
 - ❖ Serología HTLV-I (PCR si serología no concluyente)

ESTUDIO

- Exámen Físico: piel, nasofarinx.
- PS
- Síntomas B
- Biopsia MO
- LDH
- TC cuello, tórax, abdomen y pelvis y/o PET-CT
- Cálculo IPI
- Ecocardiograma
- Test embarazo
- Según caso, biopsia piel, TAC o RNM cerebro, VIH, HTLV-I

PRONÓSTICO

- IPI (ver LDCGB)
- PIT, Índice pronóstico para Linfomas células T periféricas no especificado
 - Edad > 60 años
 - LDH elevada
 - PS \geq 2
 - Compromiso MO
- Riesgo Pronóstico:



- Grupo 1 0
- Grupo 2 1
- Grupo 3 2
- Grupo 4 3 o 4

TRATAMIENTO

Linfoma Anaplástico de células grandes ALK+

- Etapa I-II: CHOP 21 (CHOEP 21) x 3-4 ciclos +RT o 6 ciclos ± RT
- Etapa III-IV: CHOP 21 (CHOEP 21) x6 ciclos ± RT

➤ Linfoma T periférico NOS, Linfadenopatía angioinmunoblástica, Linfoma anaplástico células grandes ALK-*

- Estadio I- II
 - IPI ae bajo/bajo intermedio CHOP21 (CHOEP21, Schmitz 2010) x 4-6 ciclos + RT Locorregional (30-40 Gy a región comprometida)
 - IPI ae intermedio alto/alto CHOP21 (CHOEP21) x 6-8 ciclos ± RT
 -
- Estadio III, IV:
 - CHOP21 (CHOEP21) x 6-8 ciclos ± RT

*Si no hay respuesta o hay progresión cambiar a:

ESHAP, MINE, GDP (Cancer 2004;101:1835-1842), GEMOX (Eur J Haematol 2008;80:127-132) y considerar TPH-alo (minialo), si se demuestra quimiosensibilidad.

LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO (LLTA)

CLASIFICACIÓN

- Portador sano
- LLTA Indolente: (integración clonal del provirus en sangre), linfocitos normales (< 4000/dL), linfocitos anormales 1%-5%, LDH ≤1.5N, compromiso piel y pulmón +. Frecuencia 5%.
- LLTA Crónica: (integración clonal del provirus en sangre), linfocitosis (> 4000/dL), linfocitos anormales >5%, LDH ≤2N, compromiso piel y pulmón, hepatoesplenomegalia. Se puede subdividir en 2 formas: favorable y desfavorable, esta última: hipoalbuminemia, LDH >2N o uremia >N, KI67 >. Frecuencia 5%.
- LLTA agudo: (integración clonal del provirus en sangre), linfocitosis, linfocitos anormales >5%, hipercalcemia, LDH >2N, compromiso piel, pulmón, MO, bazo, hueso, gastrointestinal o SNC. Frecuencia 65%.



- Linfoma: (integración clonal del provirus en el ganglio linfático), no linfocitosis, linfocitos anormales <1%, hipercalcemia, LDH >2N, compromiso piel, pulmón, MO, bazo, hueso, GI o SNC. Frecuencia 25%.

PRONÓSTICO

- Formas indolentes (indolente y crónico): mejor pronóstico, pero 5% de riesgo de transformación a forma aguda o linfoma.
- Formas agresivas (aguda y linfoma): mal pronóstico, debido a quimiorresistencia intrínseca.

TRATAMIENTO

- **Indolente/crónico favorable:**
 - Asintomáticos: Observar.
 - Sintomáticos: AZT/IFN
- **Crónico desfavorable/agudo:**
 - Con factores de buen pronóstico: CHOP, CHOEP. Otra opción: VCAP-AMP-VECP, Tsukasaki K, 2007*
 - Con factores de mal pronóstico: QT seguida de TPY-Alo o Minialo si es posible.
- **LINFOMA:**
 - Con factores de buen pronóstico : CHOP (VCAP-AMP-VECP)
 - Con factores de mal pronóstico: QT seguida de TPH-Alo o Minialo si es posible.

*MCNU puede ser reemplazado por BCNU (1mg/kg equivalente a 0.8-1mg/kg de MCNU); Vindesina puede ser reemplazada por Vincristina 1 mg/m²

Se ha sugerido que la QT combinada de modo concurrente o secuencial con IFN/AZT como terapia inicial puede mejorar la SG de LLTA aguda y linfomatosa.

LINFOMA NK/T EXTRANODAL, TIPO NASAL

Es un linfoma extranodal asociado al virus de Epstein-Barr más común en Asia y América Latina. En Chile constituye el 2.6% de todos los Linfomas no Hodgkin. Se presenta generalmente en etapas localizadas IE (nasal) o IIE (nasal y ganglio cervical).

Estudios clínicos prospectivos han cambiado rápidamente el tratamiento en los últimos años. Se demostró que el esquema CHOP no es efectivo en linfomas T/NK tipo nasal, que la radioterapia sola no es suficiente y que el tratamiento recomendado es **quimiorradioterapia concomitante**. El TPH



tampoco está recomendado.

1. Panel IHQ debe incluir CD3ε cy, EBER-ISH.
2. Índice pronóstico del linfoma T/NK
 - Número de *Factores de Riesgo*: Tabla N°12.
 - LDH > N
 - Síntomas B
 - Ganglios linfáticos, N1 a N3, NO, M1
 - Estadío Ann Arbor IV

Tabla N° 12:

RIESGO	SCORE
Riesgo Bajo	0 punto
Riesgo Intermedio bajo	1 punto
Riesgo Intermedio alto	2 puntos
Riesgo Alto	3 y 4 puntos

*Carga viral VEB (importante al diagnóstico y posiblemente en la monitorización. Una viremia persistente es considerada evidencia indirecta de persistencia de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Etapas IE y IIE con compromiso cervical:

Radio/quimio concomitante: DeVIC dos tercios de dosis más RT. Incluye fármacos sin multiresistencia a drogas (carboplatino, etopósido, ifosfamida, dexametasona) y RT 50 Gy.

La SG a 5 años es del 70% con seguimiento medio de 67 meses (Yamaguchi M, 2009). Otra opción es QT/RT con cisplatino, seguida de 3 ciclos de VIPD (Kim, Seok Jin, 2009).

Etapa IV o linfoma refractario:

QT recomendada es el esquema **SMILE** (dexametasona, metotrexato, ifosfamida, L-asparaginasa y etopósido). Se ha reportado RC del 45% para etapas IV y SG a 1 año del 45%, con seguimiento medio de 24 meses (Yamaguchi M 2011); otra opción es **AspaMetDex** (Jaccard 2011).

Considerar TPH en caso de RP, preferentemente TPH-alo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Steven H. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R ,et al The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non Hodgkin´s Lymphomas, Version I 2013.
3. M. Ghielmini, U. Vitolo, E. Kimby, S. Montoto, J. Walewski, M. Pfreundschuh, M. Federico,P. Hoskin, C. McNamara, F. Caligaris-Cappio, S. Stilgenbauer, R.Marcus, M. Trneny,P. Dreger, E. Montserrat, M. Dreyling, On behalf of the Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma.
4. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Annals of Oncology* 24: 561–576, 2013
5. Cabrera ME, Martinez V, Nathwani BN, Muller-Hermelink HK, Diebold J, MacLennan KA, Armitage J, Weisenburger DD. Non-Hodgkin lymphoma in Chile: a review of 207 consecutive adult cases by a panel of five expert hematopathologists. *Leuk & Lymphoma*. 2012; 53:1311-7.
6. Mian M, Gaidano G, Conconi A, Tsang R, Gospodarowicz MK, Rambaldi A, Rossi A, Oldani E, Federico M, Luminari S, Bellei M, Pogliani EM, Rossini F, Cabrera ME, Martelli M, Lopez-Guillermo A, Busetto M, Cavalli F, Zucca E, Cortelazzo S. High response rate and improvement of long-term survival with combined treatment modalities in patients with poor-risk primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma: an International Extranodal Lymphoma Study Group and Intergruppo Italiano Linfomi study. *Leuk & Lymphoma*. 2011;52:823-32.
7. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, Montalbán C, Stelitano C, Cabrera ME, Giordano Resti A, Politi LS, Doglioni C, Cavalli F, Zucca E, Ponzoni M, Dolcetti R. Chlamydomyces psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2988-94.
8. Sehn LH. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology* 2012, 402-409
9. Wilcox RA, Ristow K, Habermann TM, et al: The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma. *Leukemia* 2011;25, 1502–09.
10. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103:275-82.



11. Thieblemont C, Briere J, Mounier N. The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study. *J Clin Oncol* 2011; 29:4079-87.
12. Horn H, Ziepert M, Becher C, et al: MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2013; 121: 2253-63.
13. Shimin Hu, Zijun Y. Xu-Monette, Alexander Tzankov et al: MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013; 121:4021-31.
14. Aukema SM, Siebert R, Schuurung E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011; 117:2319-31.
15. Cultrera JL, Dalia SM. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Current Strategies and Future Directions. *Cancer Control* 2012, 19: 204-13.
16. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002; 99: 2685-93.
17. Friedberg JW. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematology* 2011; 498-505.
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059-68.
19. Ansell SM, and Armitage J. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87:571-80.
20. Moskowitz CH. Interim PET-CT in the management of diffuse large B-cell Lymphoma. *Hematology* 2012: 397-401.
21. Avilés A, Nambo JM, Neri N. Central nervous system prophylaxis in patients with aggressive diffuse large B cell lymphoma: an analysis of 3.258 patients in a single center. *Med Oncol.* 2013;30:520.
22. Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature. *BrJ Haematol.* 2012;159:39-49.
23. Kridel R, Dietrich PY: Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2011; 12(13):1258-66.
24. N.Schmitz, M.Nickelsen, and B.Glass, Asklepios Hospital St.Georg, Hamburg; Samira Zeynalova, M. Ziepert, and M.Loeffler, University of Leipzig, Leipzig; M.Pfreundschuh, Saarland University Medical School,



- Homburg, Germany; R.Kansara, D.Villa, L.H.Sehn, D.W. Scott, R.D.Gascoyne, J.M. Connors, and K.J. Savage, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, British Columbia, Canada. JCO:VOL. 34 N° 26,SEP. 10, 2016
25. Shah BD, Martin P, Sotomayor EM. Mantle Cell Lymphoma: A Clinically Heterogeneous Disease in Need of Tailored Approaches. *Cancer Control* 2012, 19: 227-35.
 26. Jares P, Colomer D, and Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3416–23.
 27. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65.
 28. Williams ME. Transplantation for mantle cell lymphoma: is it the right thing to do? *Hematology* 2013, 568-74.
 29. Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. Combination of Rituximab, Bendamustine, and Cytarabine for Patients With Mantle-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Ineligible for Intensive Regimens or Autologous Transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31:1442-9.
 30. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al: Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*, 2012; 158, 355–62.
 31. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011;96(7):1008-1014
 32. Kaufmann H, Raderer M, Wohrer S, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*. 2004;104:2269-71.
 33. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258-65.
 34. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006 108: 1504-08.
 35. Jegalian AG, Eberle FC, Pack SD, et al. Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. *Blood* 2011; 118: 2976-84.
 36. Kahl B. Is there a role for “watch and wait” in follicular lymphoma in the rituximab era? *Hematology* 2013; 433-38.



37. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G & Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi59–vi63, 2011.
38. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9759):42-51.
39. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, et al. Rituximab for the First-Line Maintenance Treatment of Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: A NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics* (2013) 31:403–13.
40. Hiddemann W and Cheson BD. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia*. 2014; 28, 1388–95.
41. Khabori MA, de Almeida JR, Guyatt GH, et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Follicular Lymphoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:18–28.
42. Laport GG. Changing role of stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Hematology* 2012, 417-25.
43. Petrich AM, Sparano JA, Parekh S. Paradigms and Controversies in the Treatment of HIV-Related Burkitt Lymphoma. *Advances in Hematology*. Volume 2012, Article ID 403648, 8 pages doi:10.1155/2012/403648
44. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008 112: 2248-60.
45. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87: 495-508.
46. Ribera JM, García O, Grande C et al: Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status: final results of a phase 2 study (Burkimab). *Cancer* 2013 May 1;119(9):1660-8.
47. Wåsterlid T, Brown PN, Hagberg O, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol*. 2013 Jul;24(7):1879-86.
48. Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A, et al. High Survival Rate in Adult Burkitt's Lymphoma/Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Mediastinal Involvement. Abstract. *Blood* 2007; 110:518.
49. 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; 106:1569-80.
50. Blum KA, Lozanski G and Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104:3009-20.



51. Intermesoli T, Rambaldi A, Rossi G, et al. High cure rates in Burkitt lymphoma and leukemia: NILG study of the German short intensive rituximab chemotherapy program. *Haematologica*. 2012; 97:xxx doi:10.3324/haematol.2013.086827
52. Cabrera ME, Silva G, Soto A, Rosello R, Castro C, Martinez V, et al. Linfoma relacionado a infección por virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital público de Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 2012; 140:243-250.
53. Hentrich M, Hoffmann C, Mosthaf F, et al. German AIDS Society (DAIG). Therapy of HIV-associated lymphoma-recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). *Ann Hematol*. 2014;93:913-21.
54. Bellei M, Chiattoni CS, Luminari S, Pesce EA, Cabrera ME, de Souza CA, et al. T-cell lymphomas in South America and Europe. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2012; 34: 42 – 47.
55. Savage KI. Therapies for Peripheral T-Cell Lymphomas. *Hematology* 2011, 515-24.
56. Schmitz N, Trump L, Ziepert M et al: Treatment and Prognosis of Mature T-Cell and NK Lymphomas. *Blood* 2010; 116:3418-25.
57. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;83:293-302.
58. Tsukasaki K, Tobinai K. Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. *Best Practice & Research Clinical Haematology*.2013;26: 3–14.
59. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia/lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007;25:5458–564.
60. Cabrera ME, Eizuru Y, Itoh T, Koriyama C, Tashiro Y, Ding S, et al. Nasal NK/T-cell lymphoma and its association with type I/Xhol loss strain Epstein-Barr virus in Chile. *J Clin Pathol* 2007; 60:656-660.
61. Tsukasaki K. Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Hematology*. 2013;17 Suppl 1:S32-5.
62. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Phase I/II Study of Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2009 27:5594-5600.
63. Tse E and Kwong Y-L. How I treat NK/T-cell lymphomas. *Blood* 2013;121:4997-5005.



64. Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II Trial of Concurrent Radiation and Weekly Cisplatin Followed by VIPD Chemotherapy in Newly Diagnosed, Stage IE to IIE, Nasal, Extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma Study. *J Clin Oncol* 2009, 27:6027-32.
65. Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011; 117: 1834-9.
66. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed or Refractory Extranodal NK-T cell Lymphoma, Nasal Type: The NK Cell Tumor Study Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:4410-16.
67. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial Laurie H Sehn, Neil Chua, Jiri Mayer, Gregg Dueck, Marek Trněný, Kamal Bouabdallah, Nathan Fowler, Vincent Delwail, Oliver Press, Gilles Salles, John Gribben, Anne Lennard, Pieterella J Lugtenburg, Natalie Dimier, Elisabeth Wassner-Fritsch, Günter Fingerle-Rowson, Bruce D Cheson *The Lancet* June 23, 2016.