

LINFOMA NO HODGKIN

1. INTRODUCCIÓN

El linfoma no-Hodgkin (LNH) es un conjunto de trastornos malignos derivados de las células del sistema inmune, que se manifiesta, fundamentalmente, como linfadenopatía o presencia tumores sólidos. El LNH se diferencia del linfoma Hodgkin porque suele afectar a muchos ganglios linfáticos, no se disemina por contigüidad, afecta al anillo de Waldeyer y ganglios mesentéricos y es frecuente la afectación extraganglionar. En general, se considera de peor pronóstico y tiene mayor incidencia (70% vs. 30%).

La clasificación del LNH es compleja y está en continuo cambio. La OMS incluye más de 50 subtipos diferentes de LNH. Se pueden clasificar como linfomas de bajo grado o indolentes o de alto grado o agresivos, en función de su curso evolutivo y manejo terapéutico.

El LNH afecta el sistema linfático del cuerpo y pueden empezar en cualquier lugar del cuerpo donde se encuentra el tejido linfático. Las principales localizaciones son los ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, timo, adenoides, amígdalas y tracto digestivo.

La incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres. Ocupa el séptimo lugar en incidencia por tipo de cáncer tanto en hombres como mujeres. La probabilidad de desarrollar un LNH a lo largo de la vida es de 1 de cada 43 hombres y 1 de cada 51 mujeres. En España

se diagnostican unos 6000 pacientes nuevos/año. Siendo la tasa ajustada por edad de 15,25 y 8,19 respectivamente.

En cuanto a la mortalidad, ocupa el noveno puesto de causa de muerte por tumor en ambos sexos, representando un 3% del total de muertes por cáncer. La mortalidad por este tumor ha ido disminuyendo desde finales de los años noventa, a un ritmo de un 3% menos de mortalidad anual reflejando una mejora clara en la eficacia de los tratamientos.

La sintomatología puede ser muy variada y dependerá del subtipo histológico, la rapidez de crecimiento del tumor, la localización inicial, la edad del paciente y sus circunstancias particulares. Normalmente, se presenta como un ganglio aumentado de tamaño, palpable (linfadenopatía) o esplenomegalia, con fiebre, pérdida de peso o sudoración profusa, no explicable por otras causas. No obstante, más de la tercera parte de los LNH puede ser de localización extranodal y afectar, prácticamente a cualquier órgano. Los órganos más afectados son el tracto gastrointestinal, anillo de Waldeyer, piel, glándulas salivares y sistema nervioso central. Son indicativos de enfermedad avanzada los denominados síntomas B (la fiebre superior a 38°C, sudoración nocturna y pérdida de peso de más del 10%). Están presentes en el 47% de los linfomas agresivos, pero también pueden aparecer (<25%) en pacientes con linfoma indolente. Otros síntomas, menos frecuentes, son astenia, anorexia, malestar general, prurito, cefalea, tos, dificultad para respirar y dolor óseo o abdominal.

2. ETIOLOGÍA

Un 85% de los LNH se originan a partir de linfocitos B maduros, con una minoría derivada de los linfocitos T o células natural killer (NK). La tabla 1 muestra la clasificación por subtipos del LNH. Se han incorporado nuevas entidades provisionales pendientes de una definitiva categorización futura. La clasificación reconoce entidades bien definidas mutuamente excluyentes y estratificadas de acuerdo a la estirpe celular de procedencia. Un concepto básico, además, es la distinción de neoplasias derivadas de blastos y las derivadas de células maduras. También se incluyen anomalías genéticas como reordenamientos de MYC y BCL2 o BCL6 (linfomas doble-hit), con mal pronóstico.

NEOPLASIAS DE CELULAS B MADURAS

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA/LINFOMA LINFOCITICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS B

LEUCEMIA PROLINFOCITICA

LINFOMA ESPLENICO MARGINAL (LINFOCITOS VELLOSO)

LEUCEMIA DE CELULAS PELUDAS

LINFOMA/LEUCEMIA ESPLENICO INCLASIFICABLE (PROVISIONAL)

- LINFOMA ESPLENICO DE LINFOCITOS PEQUEÑOS DE LA PULPA ROJA (PROVISIONAL)
- LEUCEMIA VARIANTE DE CELULAS PELUDAS (PROVISIONAL)

LINFOMA LINFOPLASMATICICO

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

ENFERMEDAD DE LAS CADENAS PESADAS (ALFA, GAMMA, MU)

MIELOMA

PLASMOCITOMA OSEO SOLITARIO

PLASMOCITOMA EXTRAOSEO

LINFOMA DE ZONA MARGINAL EXTRANODAL (MALT)

LINFOMA DE ZONA MARGINAL NODAL

LINFOMA DE ZONA MARGINAL NODAL PEDIATRICO (PROVISIONAL)

LINFOMA FOLICULAR

LINFOMA FOLICULAR PEDIATRICO (PROVISIONAL)

LINFOMA CUTANEO PRIMARIO CENTROFOLICULAR

LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO

LINFOMA DE CELULAS B GRANDES DIFUSO, NO ESPECIFICADO

- LINFOMA CELULAS GRANDES B RICO EN CELULAS T/HISTIOCITOS
- LINFOMA DE CELULAS GRANDES PRIMARIO DE SNC
- LINFOMA DE CELULAS GRANDES CUTANEO PRIMARIO, DE EXTREMIDADES
- LINFOMA DE CELULAS GRANDES EBV+ DEL ANCIANO (PROVISIONAL)

LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES ASOCIADO CON INFLAMACION CRONICA

GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE

LINFOMA DE CELULAS GRANDES B MEDIASTINICO PRIMARIO (TIMICO)

LINFOMA DE CELULAS GRANDES INTRAVASCULAR

LINFOMA DE CELULAS GRANDES B ALK+

LINFOMA PLASMABLASTICO

LINFOMA DE CELULAS GRANDES B EN ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICENTRICA (HHV8)

LINFOMA PRIMARIO DE CAVIDADES

LINFOMA BURKITT

LINFOMA B, INCLASIFICABLE, CON CARACTERES INTERMEDIOS ENTRE LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B Y LINFOMA DE BURKITT.

LINFOMA B, INCLASIFICABLE, CON CARACTERES INTERMEDIOS ENTRE LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B Y LINFOMA DE HODGKIN CLASICO.

NEOPLASIAS DE CELULAS T y NK MADURAS

LEUCEMIA PROLINFOCITICA T

LEUCEMIA T DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA CRONICA DE CELULAS NK (PROVISIONAL)

LEUCEMIA DE CELULAS NK AGRESIVA

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA DE CELULAS T SISTEMICA EBV+ DE LA INFANCIA

LINFOMA VACCINIFORME-LIKE

LEUCEMIA/LINFOMA T ADULTO

LINFOMA EXTRANODAL NK/T (NASAL)

LINFOMA DE CELULAS T ASOCIADO A ENTEROPATIA

LINFOMA DE CELULAS T HEPATOESPLENICO

LINFOMA DE CELULAS T PANICULITIS SUBCUTÁNEA

MICOSIS FUNGOIDE

SINDROME DE SEZARY

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA DE CELULA T PRIMARIA CUTANEA CD30+

- *PAPULOSIS LINFOMATOIDE*
- *LINFOMA ANAPLASICO DE CELULAS GRANDES CUTÁNEO PRIMARIO*

LINFOMA DE CELULAS T CUTÁNEO PRIMARIO GAMMA-DELTA

LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO CD8+ AGRESIVO CITOTOXICO EPIDERMOTROPICO
(PROVISIONAL)LINFOMA PRIMARIO CUTANEO CD4+ DE CELULAS T PEQUEÑAS/MEDIANAS
(PROVISIONAL)

- LINFOMA T PERIFÉRICO, NO ESPECIFICADO
- LINFOMA DE CELULAS T ANGIOINMUNOBLASTICO
- LINFOMA ANAPLASICO DE CELULAS GRANDES, ALK+

LINFOMA ANAPLASICO DE CELULAS GRANDES, ALK- (PROVISIONAL)

Tabla 1: Clasificación de linfomas no Hodgkin (OMS, 2016)

La figura 1 muestra la frecuencia de los principales subtipos de LNH. Dentro de las neoplasias de células B maduras, el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma folicular son los más frecuentes. La supervivencia a 5 años del linfoma difuso de células grandes B es del 46%, pero es superior al 70% para el linfoma folicular y el linfoma MALT. En el grupo de neoplasias de células T maduras, el linfoma anaplásico de células grandes, ALK positivo representa el 15-20%, también con una supervivencia de un 77%.

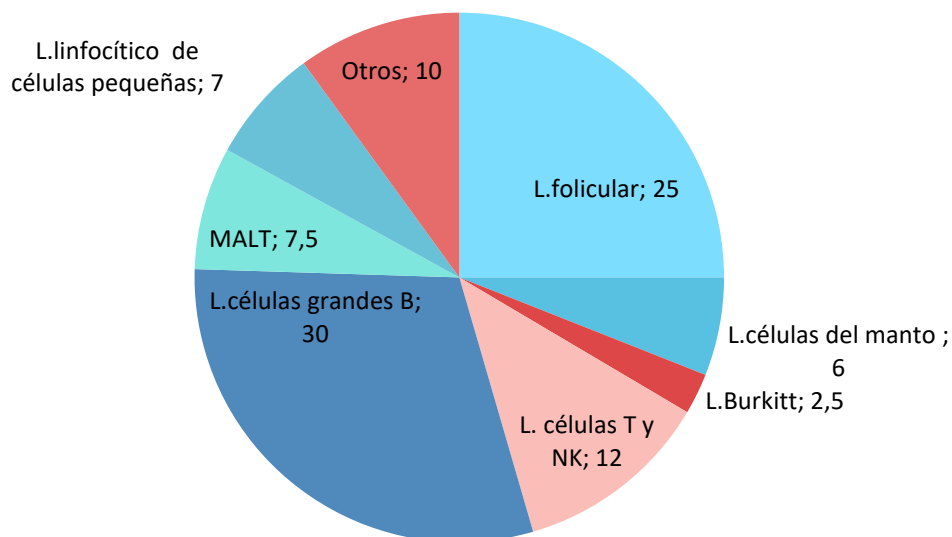


Figura 1. Distribución de frecuencias de los principales subtipos de linfoma no Hodgkin.

El linfoma se desarrolla por la adquisición progresiva de alteraciones del ADN, que incluyen mutaciones genéticas, amplificación, eliminación o traslocación cromosómica. Por ejemplo, el linfoma folicular se produce por una traslocación del

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

oncogén BCL2, o la translocación del oncogén MYC se observa en el linfoma de Burkitt.

Diversos factores de riesgo han sido asociados al desarrollo del LNH, como enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, síndrome de Sjogren, etc.), pacientes inmunodeprimidos (VIH+ o receptores de trasplante de órganos), exposición a fármacos, estilo de vida, genética, raza, antecedentes familiares, obesidad y factores ocupacionales. Algunos subtipos de LNH se han asociado a infecciones bacterianas (*Helicobacter pylori* y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas – MALT) o virales (Epstein-Barr y linfoma de Burkitt o el virus de la hepatitis C y el linfoma DLBCL). No obstante, en muchos casos no es posible identificar la etiología.

3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante biopsia. En general el diagnóstico correcto, salvo localizaciones extranodales, vendrá del estudio de un ganglio linfático. En ocasiones, si no es posible, se puede hacer por una punción aspiración con aguja fina (PAAF). Se suelen realizar estudios inmunológicos, citogenéticos o moleculares para completar el diagnóstico o disponer de un pronóstico adecuado. En general, para este tipo de estudios se precisa de un ganglio completo y puede que el material obtenido por PAAF resulte insuficiente para ellos.

Otro tipo de pruebas diagnósticas utilizadas son la biopsia de médula ósea, que se encuentra infiltrada en el 30-50% de todos los LNH, estudios de imagen (radiografía simple de tórax, TAC toraco-abdominal y pélvico o en función de la sintomatología del paciente o localización del tumor, resonancia magnética nuclear del sistema nervioso central). El estudio óseo se realizará si hay dolor óseo o sospecha de fractura patológica. La mayoría de las lesiones óseas en el LNH serán osteolíticas, en contraste con las provocadas por el linfoma de Hodgkin que son predominantemente osteoblásticas. Los análisis sanguíneos son inespecíficos, y suelen presentar valores elevados de LDH.

Una vez realizado el diagnóstico definitivo, se realiza la estadificación tumoral. Suele utilizarse, para ello, TAC y PET. Se emplea el sistema de clasificación Ann Arbor. En este sistema, el estadio I, estadio II, estadio III y estadio IV del linfoma no Hodgkin en adultos pueden subclasificarse en categorías A, B y E.

Los pacientes suelen recibir una puntuación pronóstica previa al tratamiento. El Índice Pronóstico Internacional (IPI) se basa en la edad del paciente, estadio, valor

de LDH, afectación extranodal y estado funcional y fue desarrollado para predecir la supervivencia y la supervivencia libre de progresión en linfoma DLCLB (tabla 3). Cuanto más alto es el valor obtenido (0-5), peor es el pronóstico del paciente. Los LNH agresivos con IPI alto (4-5) se asocian a una supervivencia global a los 5 años del 26% con esquemas tipo CHOP y del 59% a los tres años, cuando se aplicó a pacientes tratados con rituximab más quimioterapia con CHOP/similar a CHOP.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
Estadio I	Afectación de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionar (I-E)
Estadio II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un sitio extraganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
Estadio III	Afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano

extraganglionar (III-E) o
esplénica (IIIS) o de ambas
(III-ES)

Estadio IV

Afectación difusa o
diseminada de uno o más
órganos extraganglionares
distantes, con o sin
afectación asociada de los
ganglios linfáticos.

-A: sin síntomas B

-B: presencia de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos

-X: Masa Bulky >10 cm (*ganglio o masa ganglionar > de 10 cm de diámetro de cualquier localización excepto mediastino, donde el criterio es que la masa sea > de 1/3 del diámetro torácico interno*)

Tabla 2. Estadiaje del LNH basado en la clasificación de Ann Arbour

FACTOR DE RIESGO	0	1
Edad	<60 años	>60 años
Estadio Ann Arbor	I, II	III, IV
ECOG	0-1	≥2
Nº áreas extraganglionares	0-1	≥2
LDH	Normal	Superior a valor normal

GRUPO DE RIESGO	IPI	Supervivencia a los 5 años
Bajo	0-1	73%
Intermedio-bajo	2	51%
Intermedio-alto	3	43%
Alto	4-5	26%

Tabla 3. Índice pronóstico internacional para linfoma no Hodgkin

En linfomas foliculares se utilizan otros índices pronósticos, como el FLIPI o el R-IPI. No obstante, un TAC-PET al final del tratamiento, asociado a la escala de Deauville, en linfomas agresivos y foliculares, es mejor para evaluar la respuesta completa y predecir la supervivencia. La escala de Deauville de cinco puntos fue creada como un método simple de puntuación reproducible y se basa en la interpretación visual de la absorción de fluorodesoxiglucosa, tomando en cuenta dos órganos de referencia que son el bazo y el hígado..Esta escala ha sido validada para cuantificar la respuesta durante el tratamiento y al final del mismo.

PUNTUACIÓN	CRITERIO (GRADO DE CAPTACIÓN)
1	Sin captación
2	Captación \leq el mediastino
3	Captación $>$ el mediastino pero \leq el hígado
4	Captación moderadamente mayor comparada con el hígado
5	Captación marcadamente mayor comparada con el hígado
X	Nuevas áreas de captación, probablemente sin relación con el linfoma

Tabla 4. Escala de Deauville de cinco puntos

4. TRATAMIENTO Y MANEJO DEL LINFOMA NO HODGKIN

El tratamiento del LNH varía entre los linfomas de bajo grado y alto grado. Dentro de los linfomas de bajo grado se encuentran el linfoma folicular, el linfoma de células del manto, el linfoma de zonas marginales (MALT), linfoma de linfocitos pequeños, micosis fungoide, linfomas cutáneos y la macroglobulinemia de Waldenström. Respecto a los de alto grado, destacan el linfoma difuso de células grandes B, el linfoma de Burkitt, el linfoma de células T periférico y el linfoma linfoblástico.

4.1. LINFOMAS DE ALTO GRADO

Son linfomas agresivos, que se caracterizan por una rápida progresión y tratamiento inmediato. No obstante, responden bien al tratamiento, y un 60-70% de los pacientes se curan y no sufren recidivas. El tratamiento se basa en quimioterapia que puede combinarse con rituximab (inmunoquimioterapia), en tumores de células B, por su unión al antígeno de superficie CD20 presente en estas células. En ocasiones, tras finalizar el tratamiento se utiliza radioterapia local. Los pacientes que recidivan tienen mal pronóstico, pero si responden a la segunda línea de tratamiento son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

4.1.1. LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LDCGB)

Es el más frecuente (30-35%) y una enfermedad potencialmente curable. Es posible diferenciar dos genotipos diferentes de LDCGB, el

subtipo “germinal” (germinal center B cell-like - GCB) y el “no germinal” (non-GCB/activated B cell-like – ABC), con resultados diferentes al tratamiento. Sin embargo, la diferenciación genotípica no se realiza en la práctica clínica por su dificultad técnica. El IPI es el indicador más importante para establecer el pronóstico en los pacientes de nuevo diagnóstico. Otros indicadores como el R-IPI o el E-IPI no han sido validados y no se utilizan en la práctica clínica. En general, el tratamiento estándar es el esquema R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab), administrado cada tres semanas, 6 ciclos. La adición de rituximab a los esquemas basados en antraciclinas ha mejorado significativamente los resultados obtenidos. No obstante, en pacientes jóvenes con IPI bajo-intermedio o IPI bajo con masa bulky el esquema R-ACVBP (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina, prednisona y rituximab) representa una alternativa que ha mejorado los resultados de supervivencia libre de enfermedad respecto al R-CHOP, o la combinación de R-CHOP con radioterapia. En enfermedad localizada el pronóstico es bueno, con una supervivencia a 5-10 años superior al 80%, con tres-cuatro ciclos de R-CHOP y radioterapia o seis ciclos de R-CHOP. En estadios más avanzados (Ann Arbor II con masa bulky >10 cm o estadios III/IV), se administran 6-8 ciclos de R-CHOP, sin radioterapia, pero la supervivencia a los 5 años se reduce al 70%. Los estudios comparativos R-CHOP c/14 días y R-CHOP c/21 días no han demostrado ventaja del primero. El tratamiento de los pacientes entre 60 y 80 años debe tener en

cuenta las posibles comorbilidades. En general, se utiliza el R-CHOP c/21 días, 8 ciclos o R-CHOP c/14 días, 6 ciclos más dos dosis de rituximab. Si el paciente alcanza respuesta completa después de 4 cuatro ciclos de R-CHOP, puede ser suficiente con tan sólo dos ciclos adicionales. En pacientes ancianos (>80 años) se recomienda el esquema R-Mini CHOP, 6 ciclos, y si existe deterioro de la función cardíaca (fracción de eyección ventricular <50%), la utilización de R-CEOP ó R-COMP.

Los pacientes en recaída o refractarios son candidatos a terapia intensiva basada en cisplatino (ESHAP, DHAP) con o sin rituximab, pues su inclusión no ha demostrado un beneficio significativo en pacientes que lo recibieron como primera línea, recomendándose en el resto de pacientes. Ningún esquema ha demostrado superioridad, por lo que la selección se realizará en función de las características del paciente, perfil de toxicidad, etc. En los pacientes con respuesta completa a la segunda línea de tratamiento se procederá posteriormente a TAPH. Los esquemas de acondicionamiento más utilizados son el BEAM (carmustina 300 mg/m² día -6, citarabina 100 mg/m² c/12 h., días -5 a -2; etopósido 100 mg/m² c/12 h., días -5 a -2, melfalán 140 mg/m² día -1) o BCV. Si se obtiene una buena respuesta parcial con poca enfermedad residual, se podría valorar radioterapia pretrasplante y posterior TAPH. En los pacientes en respuesta parcial es posible valorar un trasplante alogénico. Aquellos pacientes que no son candidatos a TPH, resistencia a segunda línea de tratamiento, tienen un mal pronóstico y una supervivencia reducida.

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

Recientemente, ha surgido una nueva alternativa terapéutica para estos pacientes, el tisagenlecleucel, basada en la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T). El tisagenlecleucel es una terapia génica que contiene linfocitos T extraídos del propio paciente. Estos linfocitos han sido reprogramados genéticamente ex vivo usando un vector viral. De esta forma se introduce un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR), el cual permite a estos linfocitos T identificar y eliminar células que expresen el antígeno CD19. Dichas células no solo incluyen los linfocitos malignos, sino también los linfocitos B normales. El transgén contiene un fragmento de cadena única de la región variable de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD19 unido a los dominios intracelulares 4-1BB y CD3zeta. El procedimiento de uso de tisagenlecleucel se establece en tres etapas: 1) extracción de la sangre del paciente y obtención de las células T mediante leucoaféresis; 2) manipulación celular mediante transducción del vector viral y expansión celular; 3) y perfusión del producto al paciente. El tisagenlecleucel está indicado en pacientes adultos con LDCGB refractarios tras dos o más líneas de tratamiento sistémico. También se ha aprobado en pacientes pediátricos y adultos jóvenes hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior. En cuanto a la seguridad, es un fármaco asociado a efectos adversos específicos graves o incluso potencialmente mortales, destacando el síndrome de liberación de citocinas.

En esta misma indicación también se ha aprobado axicabtagén ciloleucel, un fármaco que presenta una respuesta global que podría ser superior, pero no se dispone de una comparación de la eficacia de ambas alternativas. Tisagenlecleucel se debe administrar en centros acreditados y la terapia se debe iniciar bajo supervisión de un profesional con experiencia en tratamientos de neoplasias malignas hematológicas y formación específica para el uso de este producto.

En los linfomas difuso de células grandes B con reordenamiento de MYC (t(8;14)), BCL2 (t(14;18)) o BCL6 con gen IgH (linfomas doble o triple-hit) no existen recomendaciones claras en cuanto al tratamiento, pero se suele recomendar tratar con R-CHOP ó R-DA-EPOCH. Este subgrupo presenta un curso más agresivo y una supervivencia menor por su alta tasa de refractariedad.

R-CHOP: Rituximab: 375 mg/m^2 i.v. día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m^2 i.v. día 1, Adriamicina: 50 mg/m^2 i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m^2 (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m^2 v.o. días 1-5.

- R-mini-CHOP: Rituximab: 375 mg/m^2 i.v. día 1, Ciclofosfamida: 400 mg/m^2 i.v. día 1, Adriamicina: 25 mg/m^2 i.v. día 1, Vincristina: 1 mg i.v. día 1, Prednisona: 40 mg/m^2 v.o. días 1-5.

- R-CEOP: Rituximab: 375 mg/m^2 i.v. día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m^2 i.v. día 1, Etopósido 50 mg/m^2 i.v. día 1, Etopósido 100 mg/m^2 v.o. días 2-3, Vincristina: 1.4 mg/m^2 (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m^2 v.o. días 1-5.

- R-COMP: Rituximab: 375 mg/m^2 i.v. día 1, Ciclofosfamida: 750 mg/m^2 i.v. día 1, Adriamicina liposomal: 50 mg/m^2 i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m^2 (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m^2 v.o. días 1-5.

- R-DHAP: Rituximab: 375 mg/m^2 i.v. Día 1, Citarabina 2 g/m^2 c/12h, día 2, Cisplatino 100 mg/m^2 PIV día 1, Dexametasona 40 mg, días 1-4

R-ESHAP: Rituximab: 375 mg/m^2 i.v. día 1, Etopósido: 40 mg/m^2 i.v. días 2-5, Cisplatino: 25 mg/m^2 i.v. días 2-5 en infusión de 24 horas, Metilprednisolona: 250 mg/m^2 i.v. días 2-5, Citarabina: 2 g/m^2 día 6.

- DA-EPOCH: Rituximab 375 mg/m^2 i.v. día 1, Etopósido 50 mg/m^2 días 1-4 en infusión de 24 horas, Adriamicina 10 mg/m^2 días 1-4 en infusión de 24 horas, Vincristina $0,4 \text{ mg/m}^2$ días 1-4 en infusión de 24 horas, ciclofosfamida 750 mg/m^2 día 5, Prednisona $60 \text{ mg/m}^2/12$ horas días 1-5. G-CSF a partir del día 6.

Esquemas terapéuticos más frecuentes en LNH

4.1.2. LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt es quizás el tumor proliferativo más rápido y con una elevada tendencia a difundir al SNC. Suele acompañarse de síndrome de lisis tumoral. Por ello, un diagnóstico rápido y la instauración precoz del tratamiento son importantes. La terapia profiláctica del SNC debe incluirse en cualquier régimen de tratamiento.

La administración de esquemas de tratamientos cortos e intensivos, sin terapia de mantenimiento, o la incorporación de trasplante de médula ósea puede curar a la mayoría de los pacientes (80-90%). Los esquemas más habituales son: CODOX-M-IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y metotrexato con etopósido, ifosfamida y citarabina), hiper CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina), y otros similares. La adición de rituximab al tratamiento parece mejorar el resultado. La tasa de supervivencia entre los adultos con linfoma de Burkitt a los que se les administra el régimen de quimioterapia de infusión R-EPOCH es más del 90% y es mejor tolerado. Los pacientes que no responden a los esquemas presentan un mal pronóstico. Se consideran de bajo riesgo los pacientes con estadios localizados I y II, sin masa bulky (> 10 cm), ECOG 0 o 1 y LDH normal, simple masa abdominal o enfermedad abdominal completamente reseca. El resto de pacientes son clasificados como de alto riesgo.

El linfoma de Burkitt-like con aberración 11q es una nueva entidad provisional, morfológica y fenotípicamente similar al linfoma de Burkitt

clásico pero con ausencia reordenamiento MYC, cariotipo más complejo, bajos niveles de expresión MYC y pleomorfismo citológico. La valoración, tratamiento y seguimiento es igual al linfoma de Burkitt.

4.1.3. LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO

Los linfomas de células T maduras, como los linfomas periféricos de células T, son mucho menos comunes que los de células B, e incluye distintos subgrupos lo que dificulta la realización de ensayos clínicos, y los tratamientos se basan en muchas ocasiones en la opinión de expertos. En esta sección, nos centramos en el manejo de los linfomas de células T periféricas agresivas, aunque también incluye subtipos de linfomas indolentes, que suelen afectar a la piel, como la micosis fungoide, linfoma anaplásico de células T grandes o la papulosis linfomatoide.

El diagnóstico preciso sigue siendo un problema en la atención de los pacientes con linfomas periféricos de células T, y en, aproximadamente el 30% de los pacientes se cambia el diagnóstico original. No existe una terapia estándar recomendada. Generalmente se utiliza el esquema CHOP y con frecuencia reciben un TAPH durante la fase de remisión.

No obstante, algunos subtipos específicos de linfoma periférico de células T tienen tratamientos específicos. Por ejemplo, en los pacientes con linfoma anaplásico de células T grandes se recomienda un esquema que contenga antraciclina tales como CHOP o CHOP más etopósido. Los pacientes con linfoma extranodal localizado de células T-NK que se

presentan en la nariz o los senos nasales se curan en más del 50% de los casos con radioterapia. Estos pacientes parecen ser particularmente sensibles a los esquemas de quimioterapia que incluyen la L-asparaginasa y metorexate a altas dosis (esquema SMILE) y radioterapia local.

Muchos pacientes con linfoma de células T son refractarios a las primeras líneas de tratamiento y recaen con un curso más agresivo. En estos casos es recomendable la caracterización histológica y el nivel de expresión de los marcadores con relevancia terapéutica (CD30, CD52, CD4, etc.). Debido al mal pronóstico, en los pacientes de alto riesgo, es posible considerar un TAPH.

Actualmente hay dos medicamentos aprobados para el tratamiento del linfoma periférico de células T recidivante / refractario:

- Pralatrexato, antifolato con una elevada afinidad por RFC-1 (portador de folato reducido) y un aumento de la poliglutamación, que resulta en una mayor internalización y retención del fármaco en los tumores.
- La romidepsina, un inhibidor de la histona desacetilasa (HDACi), siguió un patrón similar al pralatrexato con una actividad temprana observada en el linfoma periférico de células T cutáneo.

Otras alternativas que se están ensayando son:

- el brentuximab vedotin se ha evaluado en linfomas periféricos de células T que expresen CD30, y se está incorporando en los tratamientos de primera línea, sustituyendo a la vincristina en los esquemas CHOP. El linfoma anaplásico de células T ALK positivo también responde al tratamiento con

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

crizotinib. El LNH anaplásico ALK positivo es el de mejor pronóstico dentro de los linfomas T, sin embargo los pacientes con IPI elevado tienen peor pronóstico. Otros fármacos, como belinostat, alisertib, nelarabina y clofarabina también han demostrado actividad en los linfomas periféricos de células T y pueden usarse en pacientes con enfermedad recidivante o refractaria.

4.2. LINFOMAS INDOLENTES O DE BAJO GRADO

Este tipo de linfomas no se consideran curables, y el objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente. Únicamente aquellos pacientes con linfomas indolentes y linfadenopatías localizadas pueden ser curados con éxito mediante cirugía o radioterapia, pero representan un muy pequeño porcentaje respecto al total.

El manejo de los linfomas indolentes es similar al de una enfermedad crónica. No suele tratarse hasta que no aparecen los primeros síntomas. El tratamiento precoz no ha demostrado mejorar las expectativas de supervivencia.

4.2.1. LINFOMA FOLICULAR

Es el segundo subtipo más frecuente (10-20%). En el linfoma folicular (LF), además, de la valoración establecida para el resto de los linfomas, y especialmente en estadios localizados candidatos a tratamiento radioterápico se recomienda la realización de PET/TAC.

La clasificación de la OMS de linfoma folicular subdivide los linfomas grado 3 en 3A y 3B. Los linfomas foliculares de grado 3B deben tratarse de la misma manera que la LDCGB y los 3A como linfomas indolentes.

La supervivencia de los pacientes con linfoma folicular de bajo grado era de 10 años antes de la disponibilidad de rituximab. La inclusión de rituximab en los esquemas de tratamiento ha mejorado la duración de la

supervivencia a 15 años o más. Incluso así, los pacientes que recaen en los primeros 1 a 2 años continúan teniendo una peor supervivencia que los pacientes que recaen más tarde, y los pacientes con recaída temprana podría requerir un enfoque de tratamiento diferente. Las indicaciones para iniciar tratamiento quimioterápico se basan en la progresión tumoral, afectación de órganos vitales, desarrollo de citopenias, presencia de masa bulky, progresión mantenida durante al menos 6 meses y de las preferencias del paciente.

La mayoría de los pacientes con linfoma folicular tienen enfermedad diseminada, pero la radioterapia loco-regional es el tratamiento estándar en pacientes con linfoma folicular en estadio 1 y 2 (20-30%), alcanzando tasas de supervivencia sin recaídas a los 10 años superiores al 60%. No obstante, en un 20-30% de los pacientes pueden producirse remisiones espontáneas, por lo que la actitud de “esperar y ver” (wait and watch) es una alternativa valorable en casos seleccionados en donde el tratamiento radioterápico pueda tener una importante toxicidad secundaria. En estos casos se puede valorar la monoterapia con rituximab. En un ensayo prospectivo se observó que el 88% de los pacientes que recibieron rituximab no requirió un tratamiento nuevo a los 3 años, y la supervivencia general a los 3 años fue del 97%. El tratamiento secuencial de COP o CHOP-bleomicina seguido de radioterapia no ha demostrado beneficio en la supervivencia global de este grupo de pacientes respecto a la radioterapia sola. No hay datos con la utilización de rituximab.

En los pacientes en estadio más avanzado (estadios II, III y IV) pero asintomáticos y sin factores de riesgo o con criterios de “baja masa tumoral” la opción de “esperar y ver” hasta progresión del LF constituye también una opción válida, teniendo siempre en consideración la opinión y preferencia del paciente.

En el caso de ser pacientes sintomáticos o sin criterios de “baja masa tumoral”, el rituximab asociado al esquema quimioterápico CHOP (R-CHOP) constituye el tratamiento estándar 6-8 ciclos, c/21 días). El esquema rituximab + bendamustina (RB) c/28 días, 6 ciclos constituye una alternativa en la práctica clínica diaria, especialmente en pacientes con cardiopatía donde debe evitarse la utilización de antraciclinas, por lo que es la opción terapéutica de elección. Algunos autores lo recomiendan como primera opción por su eficacia, similar al R-CHOP, y perfil de efectos adversos diferente, con menor toxicidad hematológica y alopecia. En pacientes con cardiopatía y mayores de 75 años se recomienda el esquema R-CVP c/21 días y 6-8 ciclos.

En pacientes con criterios de fragilidad en estadios avanzados (estadios II, III y IV) sintomáticos o sin criterios de “baja masa tumoral” se recomienda la monoterapia con rituximab (375 mg/m² i.v. o 1400 mg. s.c. en pauta semanal, durante 4 semanas), o combinaciones de rituximab + clorambucilo, rituximab + ciclofosfamida o el esquema R-CVP.

El tratamiento de mantenimiento con rituximab a la dosis de 375 mg/m² i.v. ó 1400 mg. s.c, cada 2 meses durante 2 años, en los pacientes

con remisión completa o parcial con los esquemas de inmunoterapia en primera línea, ha demostrado prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de enfermedad.

Los pacientes con LF presentan numerosas recaídas. En estos casos es muy importante excluir histológicamente que no se haya producido una transformación secundaria a una forma más agresiva. Los pacientes con remisiones mantenidas durante más de dos años presentan un buen pronóstico. Los tratamientos de segunda línea son similares a los de primera línea, y el seguimiento y la observación siguen siendo una opción válida en pacientes con recaída asintomática. En pacientes con recaída sintomática los esquemas que se pueden utilizar son el RB, obinutuzumab-bendamustina, R-CHOP y R-CVP. La selección se basará en la respuesta al tratamiento de primera línea y sin resistencias cruzadas. Así, si la recaída se produce antes de los 6 meses de un tratamiento que incluye rituximab, se deben de considerar como refractarios a rituximab y debe utilizarse un esquema sin rituximab.

La utilización de tratamiento de mantenimiento post-inducción en segunda línea con rituximab se debe valorar, en los pacientes que hayan obtenido la 2ª remisión completa o parcial, especialmente en los pacientes que no han recibido rituximab en la inducción o en los que han tenido una remisión superior a 2 años tras haberlo recibido. En los pacientes refractarios a rituximab, tras alcanzar respuesta con el esquema

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

obinutuzumab + bendamustina, se administrará tratamiento de mantenimiento con obinutuzumab en monoterapia, durante 2 años.

Actualmente están apareciendo nuevos tratamientos para pacientes con linfoma folicular recidivante, como posibles opciones en 3ª línea , como el idelalisib y ibrutinib, que se dirigen a la vía del receptor de células B, lenalidomida, venetoclax e inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD1) o PD1 ligando 1 (PDL1.). Otras opciones podrían el ser el trasplante de médula ósea alogénico, la radioinmunoterapia con ibritumomab tiuxetan ó esquemas que contengan fludarabina (como el R-FC ó el R-FCMD).

El TAPH solo se recomienda en aquellos pacientes de mal pronóstico y tras la primera recidiva.

R-CHOP: Rituximab: 375 mg/m² i.v. (ó 1400 mg.s.c. a partir del 2º ciclo) día 1,
Ciclofosfamida: 750 mg/m² i.v. día 1, Adriamicina: 50 mg/m² i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m² v.o. Días 1-5.

R-CVP: Rituximab: 375 mg/m² i.v. día 1 (ó 1400 mg. v.s.c. a partir del 2º ciclo),
Ciclofosfamida: 750 mg/m² i.v. día 1, Vincristina: 1.4 mg/m² (máximo: 2 mg) i.v. Día 1, Prednisona: 60 mg/m² v.o. Días 1-5.

RB: Rituximab: 375 mg/m² i.v. día 1 (ó 1400 mg. s.c. a partir del 2º ciclo),
Bendamustina: 90 mg/m² i.v. días 1-2.

Rituximab en monoterapia: 375 mg/m² i.v. (ó 1400 mg. s.c. a partir de la 2ª dosis) días 1, 8, 15 y 22.

R2: Rituximab: 375 mg/m² i.v. días 1, 8, 15 y 22, Lenalidomida: 15 mg. v.o./día (ciclo 1; 20 mg. v.o./día ciclos 2-12) días 1 a 21 (cada 28 días).

Bendamustina en monoterapia: Bendamustina: 120 mg/m² i.v. Días 1-2.

R-ESHAP: Rituximab: 375 mg/m² i.v. día 1 (ó 1400 mg. s.c. a partir del 2º ciclo),
Etopósido: 40 mg/m²/día i.v. días 1-4, 6-Metilprednisolona: 500 mg./día i.v. Días 1-4,
Cis-Platino: 25 mg/m²/día i.v. en perfusión continua días 1-4 y ARA-C: 2000 mg/m² i.v. día 5

Obinutuzumab + Bendamustina: Obinutuzumab 1000 mg. i.v. días 1, 8 y 15 (el 1º ciclo) y 1000 mg. i.v. día 1 (resto de ciclos), Bendamustina: 90 mg/m² i.v. días 1-2

Esquemas terapéuticos más frecuentes en linfoma folicular

4.2.2. LINFOMA DEL MANTO

El linfoma del manto (LM) es una neoplasia de células B maduras, reconocida como entidad propia desde 1990, que tiene una incidencia del 6-7% de los LNH. Una translocación cromosómica t(11:14) es la causa molecular de aparición del LM, lo que resulta en la sobreexpresión de ciclina D1. Por ello, su diagnóstico requiere la detección de ciclina D1 o de la traslocación t(11:14).

Aparece habitualmente como enfermedad diseminada (>80% de los casos), con un cuadro de inflamación ganglionar, esplenomegalia, infiltración de médula ósea (80-90%) y presencia de células tumorales en sangre (20-30%). Es también muy frecuente la afectación del sistema digestivo en forma de pólipos y del SNC.

Se ha establecido un Índice de pronóstico internacional del linfoma de células de manto (MIPI: MCL International Prognostic Index) (tabla 5). En una serie de ensayos clínicos, que incluían 455 pacientes con LM, el MIPI logró clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo: riesgo bajo (supervivencia media no alcanzada después de la mediana de seguimiento de 32 meses y tasa de SG a 5 años del 60%), riesgo intermedio (supervivencia media de 51 meses) y riesgo alto (mediana supervivencia 29 meses). Además de los cuatro factores pronósticos independientes incluidos en el modelo, también se demostró que el índice de proliferación celular (Ki-67) tiene relevancia pronóstica adicional.

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

Cuando el Ki67 está disponible, se puede calcular un MIPI biológico (MIPIb).

Puntos	Edad (años)	ECOG	LDH	Leucocitos ($\times 10^9/L$)
0	<50	0-1	<0.67	<6.7
1	50-59	-	0.67-0.99	6.7-9.9
2	60-69	2-4	1.00-1.49	10.0- 14.9
3	>70	-	≥ 1.50	≥ 15.0
Puntuación		Grupo de riesgo		
0-3		Bajo riesgo		
4-5		Riesgo intermedio		
6-12		Alto riesgo		

Tabla 5. Índice Pronóstico Internacional para Linfoma de Manto (MIPI). Para cada factor pronóstico (edad, ECOG, LDH, leucocitos) se asignan de 0-3 puntos. La suma total de puntos, hasta un máximo de 12 puntos, clasifica al paciente por grupo de riesgo.

Aproximadamente un 10-15% de los pacientes muestran un curso indolente, pero en ocasiones no son identificables de manera inequívoca en la primera presentación. La mayoría de los pacientes requieren tratamiento poco después del diagnóstico, aunque en LM indolente, pacientes ancianos o con MIPI bajo podría adoptarse una actitud de “esperar y ver”. Suelen ser pacientes asintomáticos que debutan con linfocitosis, esplenomegalia, escasa enfermedad ganglionar y un índice Ki-67 < 10%. Cuando los pacientes se vuelven sintomáticos, las opciones de tratamiento de primera línea incluyen R-bendamustina o R-CHOP. Para pacientes sintomáticos < 65 años se recomienda el esquema R-HyperCVAD con dosis altas de citarabina/metotrexato. Para los pacientes que no son candidatos a estos esquemas las alternativas posibles incluyen R-CHOP, R-CHOP alternando con R-DHAP o R-bendamustina. Además, se están

desarrollando nuevos enfoques de tratamiento que incluyen la combinación de lenalidomida más rituximab, que alcanzó una tasa de supervivencia libre de progresión a los 2 años del 85% y una combinación de ibrutinib con bendamustina y rituximab. Los pacientes que recaen, a veces, responden a ibrutinib, bortezomib, bendamustina más rituximab o lenalidomida. Si el paciente es candidato para el trasplante de células madre, se debe considerar un trasplante autólogo si hubo una primera remisión larga o si se debe administrar un trasplante alogénico de células madre de intensidad reducida.

Se recomienda tratamiento de mantenimiento con rituximab (375 mg/m² cada 2 meses hasta progresión) en los pacientes que han recibido R-CHOP como inducción. El tratamiento de mantenimiento con rituximab en los pacientes que han recibido R-bendamustina como inducción no parece aportar beneficio y no se conoce en el momento actual si aporta beneficio tras VR-CAP.

Durante los últimos años se han producido avances en los aspectos moleculares y en la identificación de nuevas vías de señalización en el LCM que han permitido nuevos enfoques de tratamiento. El temsirolimus (inhibidor de mTOR) ha obtenido tasas de respuesta del 38% al 41% en dos estudios de fase II e incluso hasta el 63% en combinación con rituximab. En el único ensayo aleatorizado realizado logró una tasa de respuesta significativamente mayor y mejor supervivencia libre de

progresión. La dosis recomendada en monoterapia es de 75 mg, mientras que los datos sobre la inducción con 175 mg no son concluyentes.

El bortezomib es un inhibidor del proteasoma con tasas de respuesta del 29% –46% en estudios de fase II que incluyen pacientes con LCM recidivante. La toxicidad es razonable, pero la mediana de la supervivencia libre de progresión es sólo de 6-9 meses. Algunos ensayos han obtenido remisiones de larga duración en combinación con inmunoterapia, con regímenes que contienen citarabina.

La lenalidomida es un fármaco inmunorregulador, que ha logrado tasas de respuesta del 38% al 50% en varios estudios de fase II, incluido un ensayo internacional con 57 pacientes con LCM recidivante. No obstante, faltan datos de ensayos clínicos aleatorios. Tanto temsirolimus, bortezomib como lenalidomida pueden considerarse como alternativas en pacientes con recaídas avanzadas (mayores que la segunda línea).

INDUCCIÓN

- R-CHOP: dosis convencionales, alternando con R-DHAP: Rituximab 375 mg/m² IV d1, Dexametasona 40 mg d1-4 IV ó VO, Citarabina 2000 mg/m²/12h IV d2, Cisplatino 100 mg/m² en infusión continua de 24 horas d1, cada 21 días, 6 ciclos totales (3 de cada régimen).
- VR-CAP: Bortezomib 1.3 mg/m² SC d1, 4, 8, y 11, Rituximab 375 mg/m² IV d1, Ciclofosfamida 750 mg/m² IV d1, Doxorubicina 50 mg/m² IV d1, Prednisona 100 mg/m² VO d1-5, cada 21 días, 6-8 ciclos.
- R-CHOP: dosis convencionales, 6-8 ciclos.
- R-Bendamustina: Rituximab 375 mg/m² IV d1, Bendamustina 90 mg/m² IV d1-2, cada 28 días, 6 ciclos.

MANTENIMIENTO

- Rituximab 375 mg/m² cada 2 meses, 3 años en pacientes trasplantados o hasta progresión en pacientes no trasplantados.

RESCATE

- Ibrutinib: 560 mg diarios VO hasta progresión.
- R-Ibrutinib: Ibrutinib 560 mg diarios VO hasta progresión. Rituximab 375 mg/m² IV, semanal x 4 semanas durante el ciclo 1, luego el día 1 de los ciclos 3-8, posteriormente una vez cada 2 ciclos hasta los dos años.
- R-Bendamustina: Ya descrito.
- R-BAC: Rituximab 375 mg/m² IV d1, Bendamustina 70 mg/m² IV d2-3, Citarabina 800 mg/m² (500 mg/m² en pacientes >65 años) IV d2-4, cada 28 días, entre 4-6 ciclos.

- Lenalidomida: 25 mg VO d1-21, cada 28 días, ciclos hasta progresión de la enfermedad
- R-Lenalidomida: Rituximab 375 mg/m² IV d1, 8, 15 y 22 solo de ciclo 1, Lenalidomida 20 mg VO d1-21, cada 28 días, ciclos hasta progresión de la enfermedad.
- Bortezomib: 1.3 mg/m² SC días 1, 4, 8, y 11 de cada ciclo de 21 días, hasta un máximo de 17 ciclos ó 4 ciclos tras RC.
- CHOP-Bortezomib CHOP a dosis estándar y Bortezomib a dosis de 1.6 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días, 6-8 ciclos

Esquemas terapéuticos más frecuentes en linfoma del manto

4.2.3. LINFOMA DE ZONA MARGINAL

En la última clasificación de la OMS, el linfoma de zona marginal (LZM) que incluye el LZM extranodal de tipo MALT (MALT), el LZM esplénico (LZME) y el LZM nodal (LZMN) son tres entidades con criterios diagnósticos específicos y diferentes comportamientos e implicaciones terapéuticas. El MALT es el más frecuente, y la localización gástrica es la más habitual. En estos casos, casi siempre existe la presencia de *Helicobacter pylori* y su erradicación produce remisión clínica. La traslocación t(11;18) aumenta la probabilidad de no alcanzar remisión clínica y de recaída. Si no se consigue remisión completa después del uso de antibióticos, se recomienda radioterapia. Para el linfoma MALT avanzado, la combinación de quimioterapia más rituximab es superior al uso de monoterapia.

Los pacientes con LZMN, normalmente aparece de forma diseminada, y reciben quimioterapia, anticuerpos monoclonales, o la combinación de estos agentes de manera similar al tratamiento del linfoma folicular de bajo grado.

El LZME generalmente se presenta con esplenomegalia y afectación de sangre y médula ósea, pero sin adenopatías. Los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C presentan remisión, en un 75% de las ocasiones, paralelamente a la erradicación del virus. Si no hay infección por virus de hepatitis C o no responde al tratamiento del VHC y la enfermedad es asintomática se recomienda no iniciar tratamiento. En caso de enfermedad activa o sintomática se trata en monoterapia con

rituximab, quimioterapia con rituximab o esplenectomía, que puede conducir a remisión clínica y supervivencia prolongada. Si hay recaída o progresión se debe considerar la esplenectomía, si no se efectuó en 1ª línea. En caso de esplenectomía previa se utiliza rituximab o R-bendamustina.

4.2.4. LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS

La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico pequeño (LLCP) son la misma enfermedad, pero en la LLC las células cancerosas se encuentran principalmente en la sangre y la médula ósea. En el LLCP, las células cancerosas se encuentran principalmente en los ganglios linfáticos y médula ósea. Los tratamientos son similares en ambos casos y representa un 7% de los LNH.

La llegada de los anticuerpos monoclonales (ofatumumab y obinutuzumab) ha mejorado los esquemas de tratamiento. Los inhibidores de quinasa de molécula pequeña (ibrutinib e idelalisib) son también opciones de tratamiento eficaces para la LLP en pacientes ancianos con tolerancia reducida a los regímenes agresivos y en pacientes con mal pronóstico que no se benefician de los regímenes de quimioinmunoterapia convencionales. La tabla 6 muestra algunos de los esquemas de tratamiento más habituales. La combinación de venetoclax y rituximab ha mostrado resultados superiores a bendamustina más

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

rituximab como segunda línea de tratamiento en pacientes con LLC o LLP
con o sin delección 17p.

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTE FRÁGIL CON COMORBILIDADES

ESQUEMA	DOSIS
Obinutuzumab + clorambucilo	<p>Día 1: Obinutuzumab 100mg IV + clorambucilo 0.5mg/kg, oral.</p> <p>Día 2: Obinutuzumab 900mg IV</p> <p>Día 8: Obinutuzumab 1000mg IV</p> <p>Día 15: Obinutuzumab 1000mg IV + clorambucilo 0.5mg/kg oral.</p> <p>Repetir ciclo c/28 días, 6 ciclos con obinutuzumab 1000 mg IV en el día 1 del los ciclos posteriores.</p>
Ibrutinib	Ibrutinib 420mg oral hasta progresión o toxicidad.
Ofatumumab + clorambucilo	<p>Ciclo 1</p> <p>Día 1: Ofatumumab 300mg IV</p> <p>Días 1–7: Clorambucilo 10mg/m² oral</p> <p>Día 8: Ofatumumab 1000mg IV</p> <p>Ciclos posteriores</p> <p>Día 1: Ofatumumab 1000mg IV</p> <p>Días 1–7: Clorambucilo 10mg/m² oral</p> <p>Repetir c/28 días, máximo 12 ciclos.</p>
Rituximab + clorambucilo	<p>Ciclo 1</p> <p>Días 1–7: Clorambucilo 8mg/m²/día oral</p> <p>Ciclo 3</p> <p>Día 1: Rituximab 375mg/m² IV</p> <p>Días 1–7: Chlorambucil 8mg/m²/día oral</p> <p>Ciclos 4–8</p> <p>Día 1: Rituximab 500mg/m² IV</p> <p>Días 1–7: Clorambucilo 8mg/m²/día oral.</p> <p>Repetir c/28 días; Administrar rituximab 375mg/m² IV/2 meses, durante 2 años como terapia de mantenimiento.</p>

Obinutuzumab

Ciclo 1

Día1: Obinutuzumab 100mg IV

Día 2: Obinutuzumab 900mg IV

Día 3: Obinutuzumab 1000mg IV

Días 8 y 15: Obinutuzumab 2000mg IV

Ciclos 2–8

Día 1: Obinutuzumab 2000mg IV.

Repetir ciclo c/21 días.

Rituximab

Día 1, 8, 15, and 22: Rituximab 375mg/m²/día IV.

Clorambucilo

Días 1–28: Clorambucilo 0.4mg/kg/día con incremento a 0.8mg/kg

Repetir ciclo c/28 días, 12 ciclos.

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES <65 AÑOS CON COMORBILIDADES

Obinutuzumab +
clorambucilo

Ibrutinib

Ofatumumab +
clorambucilo

Rituximab +
clorambucilo

Igual al utilizado en primera línea de tratamiento en paciente frágil con comorbilidades

Obinutuzumab

Clorambucilo

Rituximab

Bendamustine ±
rituximab

Día 1: Rituximab 375mg/m² IV
Días 1 and 2: Bendamustina 70mg/m² IV.
Repetir ciclo c/28 días, 6 ciclos con rituximab 500mg/m² día 1 y bendamustina 90mg/m² en ciclos posteriores.

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES <65 AÑOS SIN COMORBILIDAD

Fludarabina+
ciclofosfamida +
rituximab

Día 1: Rituximab 375mg/m² IV
Días 1–3: Fludarabina 25mg/m²/día IV más ciclofosfamida 250mg/m²/día IV.
Repetir c/28 días, 6 ciclos con rituximab 500mg/m² el día 1 de los ciclos posteriores.

Fludarabina + rituximab

Días 1–5: Fludarabina 25mg/m² IV
Día 1: Rituximab 50mg/m² IV
Día 3: Rituximab 325mg/m² IV
Día 5: Rituximab 375mg/m² IV.
Repetir c/28 días, 6 ciclos con rituximab 375mg/m² el día 1 de los ciclos posteriores.

Pentostatina+
ciclofosfamida +
rituximab

Día 1: Pentostatina 2mg/m² IV más ciclofosfamida 600mg/m² IV, y rituximab 375mg/m² IV.
Repetir c/21 días, 6 ciclos; administrar rituximab 3 veces por semana 100mg/m² el día 1, luego 375mg/m² los días 3 y 5 de la primera semana.

Bendamustina ±
rituximab

Igual al utilizado en primera línea de tratamiento en paciente <65 años con comorbilidades

Ibrutinib

Igual al utilizado en primera línea de tratamiento en paciente frágil con comorbilidades

LLCP CON DELECCIÓN(17p)/TP53

Alemtuzumab ±
rituximab

Día 1: Alemtuzumab 3mg IV
Día 2: Alemtuzumab 10mg IV
Días 3, 10, 12, 17, 19, 24 y 26: Alemtuzumab 30mg IV
Días 1, 8, 15 y 22: Rituximab 375mg/m² IV.
Repetir ciclo según respuesta y toxicidad.

Metilprednisolona a
altas dosis + rituximab

Días 1–3: Metilprednisolona 1g/m² IV
Días 1, 8, 15 y 22: Rituximab 375mg/m² IV.
Repetir c/28 días, 3 ciclos.

Ibrutinib

Obinutuzumab +
clorambucilo

Igual al utilizado en primera línea de tratamiento en paciente frágil con comorbilidades

Tabla 6. Esquemas de tratamiento recomendados en linfoma linfocítico de células pequeñas.

5. INMUNOTERAPIA PARA EL LINFOMA NO HODGKIN

Actualmente se están usando varios anticuerpos monoclonales para tratar el linfoma no Hodgkin. Algunos de ellos se han ido mencionando a lo largo del tema. En este punto se realiza una síntesis y clasificación de los más habituales.

ANTICUERPOS ANTI-CD20

Varios anticuerpos monoclonales actúan sobre el antígeno CD20, que se encuentra en la superficie de los linfocitos B. El rituximab, que se ha comentado anteriormente fue el primero en utilizarse, pero a partir de este se han empleado otros, como:

Obinutuzumab: se usa en combinación con esquemas de quimioterapia como parte del tratamiento para el linfoma linfocítico de células pequeñas y leucemia linfocítica crónica. también se puede administrar junto con quimioterapia en el tratamiento de linfoma folicular.

Ofatumumab: se usa principalmente en pacientes con linfoma linfocítico de células pequeñas que ya no responden a otros tratamientos.

Ibritumomab tiuxetan: está compuesto por un anticuerpo monoclonal que está adherido a una molécula radioactiva. El anticuerpo lleva radiación directamente a las células del linfoma.

ANTICUERPOS ANTI-CD52

El **alemtuzumab** es otro anticuerpo dirigido al antígeno CD52. Resulta útil en algunos casos de linfoma linfocítico de células pequeñas y en algunos tipos de

linfoma periférico de células T. Este medicamento se administra por infusión intravenosa, tres veces a la semana por un máximo de 12 semanas. Los efectos secundarios más comunes son fiebre, escalofríos, náusea y sarpullidos. Además puede causar recuentos bajos de glóbulos blancos, lo que aumenta el riesgo de infecciones graves. Aunque se presentan pocas veces, los efectos secundarios graves pueden incluir accidentes cerebrovasculares, así como fisuras en los vasos sanguíneos de la cabeza y el cuello.

ANTICUERPOS ANTI-CD30

El **brentuximab vedotin** es un anticuerpo conjugado que libera un fármaco antineoplásico que origina selectivamente la muerte celular apoptótica de las células que expresan CD30. El anticuerpo actúa como una señal buscadora de blancos, llevando el medicamento de quimioterapia a las células del linfoma para ingresar en ellas y matarlas.

ANTICUERPOS ANTI-PD1

.**Pembrolizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. Pembrolizumab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

El pembrolizumab tiene aprobada, en España, la indicación en linfoma de Hodgkin, pero en EEUU se ha expandido su utilización a pacientes con formas agresivas de LNH, como el linfoma mediastínico de células grandes B que no responden a los tratamientos estándar o que han recidivado después de dos o más tratamientos.

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA
PARA FARMACÉUTICOS
ESPECIALISTAS EN
FARMACIA HOSPITALARIA

MEDICAMENTOS INMUNOMODULADORES

Se cree que medicamentos como talidomida y lenalidomida actúan contra ciertos cánceres al afectar partes del sistema inmunitario, aunque no está claro cómo exactamente funcionan. Algunas veces se usan para ayudar a tratar ciertos tipos de linfoma, usualmente después de haber intentado otros tratamientos.

Estos medicamentos pueden causar graves defectos congénitos si se toma durante el embarazo. Debido a este riesgo, la empresa farmacéutica que los produce ha establecido restricciones de acceso para prevenir que las mujeres que estén embarazadas o que pudieran estarlo se expongan a estos medicamentos.

6. BIBLIOGRAFIA

General

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\):32407-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16):32407-2).
2. B-cell lymphomas. NCCN evidence Blocks ver.2.2019. March 6, 2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). NCCN Org.
3. Bowzyk A, Naeef-Al, Ajithkumar T, et al. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ* 2018; 362:k3204. Doi: 10.1136/bmj.k3204
4. Buske C, Hutchings M, Ladetto M et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma. *Ann Oncol* 2017; 28: 2633–2651.
5. Guía de linfomas 2017. Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia, 2017. https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2017/11/13/GUIA_DE_LINFOMAS_CyL_2017.pdf
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. . The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90.
7. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–94.
8. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol* 2017;92(8):806-813. doi: 10.1002/ajh.24797.

Linfoma difuso de células grandes B

1. Coiffier B, Lepage E, Breire 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: 235–42.
2. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E et al. ESMO Consensus Conference: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24 (3): 561-576.
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tisagenlecleucel (Kymriah®) en el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria, en recaída post-trasplante, o en segunda recaída o posterior; y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario tras dos o más líneas de

tratamiento sistémico IPT, 7/2019. V1 Fecha de publicación: 25 de febrero de 2019... Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. Kumar A, Lunning MA, Zhang Z, Miglaiacci JC, Moskowitz CH, Zeleneta AD. Excellent outcomes and lack of prognostic impact of cell of origin for localized diff use large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol* 2015; 171: 776–83.
5. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, et al. Young patients with non-germinal center B-cell-like diff use large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis for data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/Lymphoma Study Association Phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3996–4003.
6. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 251–57.
7. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1858–67.
8. Rosenberg SA. Karnofsky memorial lecture. The low-grade non-Hodgkin's lymphomas: challenges and opportunities. *J Clin Oncol* 1985; 3: 299–310.
9. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5027–33.
10. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–94.
11. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 1046–52
12. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and postgerminal center biomarkers. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2717–24.

Linfoma de Burkitt

1. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; 124: 3870–79.
2. Jacobson C, LaCasce A. How I treat Burkitt lymphoma in adults. *Blood* 2014; 124: 2913–20.
3. 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: 925–34.
4. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomized, controlled, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2402–11.
5. Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC, et al. Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy for filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas: cancer and leukemia group B study 10 002. *Br J Haematol* 2014; 165: 102–11.

Linfoma de células T periférico

1. Briski R, Feldman AL, Bailey NG, et al. The role of front-line anthracycline-containing chemotherapy regimens in peripheral T-cell lymphomas. *Blood Cancer J* 2014; 4: e214.
2. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses. *J Hematol Oncol* 2014; 7: 11.
3. D'Amore F, Gaulard P, Trumper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v108–15.
4. El-Asmar J, Reljic T, Ayala E, et al. Efficacy of high dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in peripheral T-cell lymphomas as front-line consolidation or in the relapsed/refractory setting: a systematic review/meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 802–14.
5. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, *Annals of Oncology*, 2013; 24(4): 857–77, <https://doi.org/10.1093/annonc/mds643>.
6. O'Connor OA, Horwitz S, Maszi T, et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2492–99.

7. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL Study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1182–89.
8. Passerini CG, Farina F, Stasia A, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: djt378.
9. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2190–96.

Linfoma folicular

1. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90.
2. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, et al. Follicular lymphoma International prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International follicular lymphoma prognostic factor Project. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4555-62
3. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E et al. ESMO Consensus Conference: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24 (3): 561-576.
4. Hiddemann W, Kneba M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106:3725.
5. MacManus 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: 1282–90.
6. Van Oers MH, Klasa R, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295.
7. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 1282–303.

Linfoma de células de manto

1. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, *Annals of Oncology*, 2013; 24(4): 857–77, <https://doi.org/10.1093/annonc/mds643>
2. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014; 123: 2944–52.
3. 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.
4. Maddocks K, Christian B, Jaglowski S, et al. A phase 1/1b study of rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 125: 242-48
5. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 944–53.
6. Romaguera JE, Fahyad LE, Feng L, et al. Ten year follow up after intense chemoimmunotherapy with rituximab-hyper CVAD alternating with rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010; 150: 200–08.
7. Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1835-4.

Linfoma de zona marginal

1. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, *Annals of Oncology*, 2013; 24(4): 857–77, <https://doi.org/10.1093/annonc/mds643>
2. Teckie S, Qi S, Lovie S, et al. Long-term outcomes and patterns of relapse of early-stage extranodal marginal zone lymphoma treated with radiation therapy with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 130–37.

3. Windisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2016; 23: 8018–24.
4. 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: 575–77.
5. Xing KH, Kahlon A, Skinnider BF, et al. Outcomes in splenic marginal zone lymphoma: analysis of 107 patients treated in British Columbia. *Br J Haematol* 2015; 169: 520–27.

Linfoma linfocítico de células pequeñas

1. Byrd JC, Jones JJ, Woyach JA, Johnson AJ, Flynn JM. Entering the era of targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia: impact on the practicing clinician *J Clin Oncol* 2014; 32: 3039–47.
2. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E et al. ESMO Consensus Conference: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24 (3): 561-576.
3. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(3):326–362.