

Diagnóstico y tratamiento multidisciplinario de linfoma de células del manto

Consenso de expertos • Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)

Multidisciplinary diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma

Expert consensus • Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)

HENRY IDROBO, MATILDE CHINCHÍA, SERGIO CANCELADO, ELIZABETH ARRIETA, FABIÁN AHUMADA, ROBERTO JARAMILLO • CALI (COLOMBIA)
 JUAN ALEJANDRO OSPINA, VIRGINIA ABELLO POLO, GUILLERMO QUINTERO, PAOLA SPIRKO, MARTHA SUÁREZ, MÓNICA ARÉVALO, ISABEL MUNÉVAR, ANDRÉS BORDA, IVÁN PERDOMO, JOSÉ ALEJANDRO ESGUERRA, ROCÍO ORDUZ, MARTHA ROMERO, SANDRA CARO, CARLOS ALBERTO CASTRO • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)
 WILLIAM CASTELLANOS, KENNY GÁLVEZ • MEDELLÍN (COLOMBIA)
 BONELL PATIÑO • SAN FRANCISCO (EUA)
 JORGE J. CASTILLO • BOSTON (EUA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2606>

Resumen

Introducción: dentro de los subtipos de linfoma, el linfoma de células del manto o anteriormente denominado linfoma linfocítico intermedio corresponde a 3-10% de los linfoma no Hodgkin de células B. El tratamiento se enfoca según la clasificación del paciente, edad, estado funcional y comorbilidades, lo cual está directamente relacionado con la capacidad de recibir un tratamiento intensivo o trasplante. Es importante homogeneizar conductas con el fin de ofrecer las mejores alternativas bajo el contexto colombiano, pues actualmente existen diferentes opciones diagnósticas y terapéuticas, financiadas en su mayoría por el sistema de salud colombiano.

Objetivo: estructurar una serie de consideraciones para el diagnóstico y tratamiento para LCM, en el contexto colombiano.

Métodos: se llevó a cabo un consenso formal de expertos, tipo mixto (Delphi/Nominal). Se calificaron las opciones de cada pregunta en dos rondas enmascaradas y una sesión abierta nominal. La información fue consolidada en Excel y analizada en STATA 13.

Resultados: se elaboraron 25 consideraciones para el diagnóstico y tratamiento de LCM. Participaron 22 médicos especialistas: 16 hematólogos y hemato-oncólogos, cuatro hemato-patólogos, un radioterapeuta y un especialista en medicina nuclear de Bogotá, Medellín y Cali, con experticia en la práctica de 10.5 años en promedio y quienes forman parte de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Conclusiones: el consenso definió 26 consideraciones para el diagnóstico y tratamiento de LCM, según el contexto colombiano, dirigidas a profesionales de la salud con relación directa a esta patología. Se espera homogeneizar las conductas clínicas teniendo en cuenta este consenso y la literatura referida. (*Acta Med Colomb* 2022; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2606>).

Palabras clave (DeCS): *linfoma de células del manto, tratamiento, quimioterapia, inmunoterapia, medicina nuclear, radioterapia.*

Dr. Henry Idrobo: Hemato-oncólogo Universidad del Valle, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología ACHO; Dra. Matilde Chinchía: Hemato-oncóloga Clínica Rey David – COSMITET; Dr. Sergio Cancelado: Hematólogo Clínica de Occidente; Hemato-oncóloga Fundación Valle de Lili; Dr. Fabián Ahumada: Hemato-oncólogo Fundación Valle de Lili; Dr. Roberto Jaramillo: Hemato-patólogo Instituto de Oncología, Hemato-Oncólogos. Cali (Colombia).

Dr. Juan Alejandro Ospina: Hematólogo Instituto Nacional de Cancerología, Clínica Cobos; Dra. Virginia Abello-Polo: Hematóloga Hospital de San José, Clínica del Country, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS; Dr. Guillermo Quintero: Hematólogo Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad de los Andes; Dra. Paola Spirko: Hematóloga Instituto Nacional de Cancerología; Dra. Martha Suárez: Hematóloga Clínica Colsubsidio 127; Dra. Mónica Arévalo: Hematóloga Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana; Dra. Isabel Munévar: Hemato-oncóloga Hospital Militar Central, Hemato-oncólogos asociados; Dr. Andrés Borda: Hematólogo, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá; Dr. Iván Perdomo: Hematólogo Clínica Nogales; Dr. José Alejandro Esguerra: Radioterapeuta, Instituto Nacional de Cancerología; Dra. Rocío Orduz: Hemato-patóloga Laboratorio Clínico y de Patología, Grupo de investigación INPAC, Clínica Colsanitas; Grupo Keralty; Dra. Martha Romero: Hemato-patóloga, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá; Dra. Sandra Caro: Medicina nuclear Clínica Los Nogales - Instituto Nacional de Cancerología; Dr. Carlos Alberto Castro: Epidemiólogo SIIES Consultores, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS. Bogotá, D.C. (Colombia).

Dr. Kenny Gálvez: Hematólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín (Colombia); Dr. William Castellanos: Hematólogo Grupo de Trasplante Progenitores Hematopoyéticos Clínica SOMER. Rionegro Servicio Hemato-oncología, Hospital Manuel Uribe Ángel. Envigado (Colombia).

Dr. Bonell Patiño, San Francisco: Department of Laboratory Medicine, University of California (EUA); Dr. Jorge J. Castillo, Boston: Senior Physician, Clinical Director, Bing Center for Waldenström Macroglobulinemia, Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School. Dana-Farber, Cancer Institute. Boston (EUA).

Correspondencia: Dr. Carlos Alberto Castro
 E-Mail: siiesconsultoressas@gmail.com
 Recibido: 14/III/2022 Aceptado: 24/I/2023

Abstract

Introduction: among the sub-types of lymphoma, mantle cell lymphoma, or what was previously known as intermediate lymphocytic lymphoma, accounts for 3-10% of B-cell non-Hodgkin lymphomas. Treatment is directed according to the patient's classification, age, functional status and comorbidities, and is directly related to the ability to receive intensive treatment or transplantation. It is important to homogenize treatments to offer the best alternatives in the Colombian context, as there are different diagnostic and therapeutic options today, most of which are financed by the Colombian healthcare system.

Objective: to structure a series of considerations for the diagnosis and treatment of MCL within the Colombian context.

Methods: a formal, mixed (Delphi/nominal) expert consensus was developed. The options for each question were scored in two masked rounds and an open nominal session. The information was consolidated in Excel and analyzed using STATA 13.

Results: 25 considerations were developed for the diagnosis and treatment of MCL. Twenty-two specialists participated: 16 hematologists and hematologist-oncologists, four hematopathologists, one radiation therapist and one nuclear medicine specialist from Bogotá, Medellín and Cali, with an average of 10.5 years' of practical experience and who were members of the Asociación Colombiana de Hematología y Oncología [Colombian Association of Hematology and Oncology].

Conclusions: the consensus established 26 considerations for the diagnosis and treatment of MCL, according to the Colombian context, aimed at healthcare professionals with a direct relationship with this disease. It is expected that clinical management will be homogenized by a consideration of this consensus and the referenced literature. (*Acta Med Colomb* 2022; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2606>).

Keywords (DeCS): mantle cell lymphoma, treatment, chemotherapy, immunotherapy, nuclear medicine, radiation therapy.

Introducción

El linfoma no Hodgkin (LNH) es la neoplasia hematológica más frecuente, con una incidencia de 5 - 7 casos por 100 000 habitantes a nivel mundial y una incidencia acumulada de 544 352 para el 2020 (1). Actualmente, se han descrito más de 40 subtipos, con características morfológicas, clínicas y genéticas diferentes, convirtiéndose en un reto diagnóstico, en el cual un tratamiento adecuado y oportuno tiene impacto en el pronóstico del paciente (2).

Dentro de estos subtipos, el linfoma de células del manto (LCM) o anteriormente denominado linfoma linfocítico intermedio, corresponde a 3-10% de los LNH de células B, se caracteriza por ser agresivo y usualmente debuta en estadios avanzados (3-5). Se ha descrito una incidencia de un caso por cada 200 000 habitantes, la cual se incrementa con la edad, siendo más frecuente en caucásicos, hispanos blancos y en menor proporción asiáticos, con un promedio de edad de presentación entre los 60 y 70 años, siendo más frecuente en hombres con una relación hombre: mujer de 3 a 1 respectivamente, y una mediana de supervivencia de 8 - 10 años (4, 6, 7). Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, sin embargo, se describe un compromiso en ganglios (75%), médula ósea (60-80%), bazo (45 - 60%), y localizaciones extra ganglionares, como el tracto gastrointestinal, mama, pleura, y órbita (8-11). Adicionalmente en 33% de los pacientes se evidencia la presencia de síntomas constitucionales o síntomas sistémicos B como diaforesis nocturna, pérdida de peso y fiebre (12, 13).

Una vez se presentan los síntomas, el diagnóstico se fundamenta en la biopsia de ganglio o de médula ósea. El estudio histopatológico evalúa las características fenotípicas de las células donde usualmente se observan linfocitos pequeños o intermedios, núcleos en muesca y células de variante blastoide, sin embargo, pueden tener una cromatina fina que simula una leucemia aguda; adicionalmente, el índice de proliferación y la mitosis puede ser variable (7, 14). El LCM puede tener dos divisiones, uno denominado "clásico" que afecta ganglios y localizaciones extra ganglionares con expresión frecuente de SOX11 y frecuentemente cadenas pesadas de las Inmunoglobulinas (IGHV) no mutadas. La segunda o variante "leucémica" compromete predominantemente sangre y médula ósea, pero con SOX11 usualmente negativo e IGHV hipermutado, más agresiva y de mal pronóstico (15, 16). Se describe la presencia de marcadores inmunohistoquímicos como CD5, CD10, CD19, CD23, CD22 y CD25 y otras como la expresión de la ciclina D1. Las pruebas genéticas se consideran como parte del proceso diagnóstico donde la más frecuentes es la traslocación 11;14 que se presenta en 40-70% en citogenética usual (cariotipo para estados leucémicos) y en hibridación *in situ* fluorescente (FISH) en 95%, con una menor frecuencia de otras deleciones como 11q22 y 13q14 (14, 17-19). Adicionalmente el uso de imágenes diagnósticas se ha convertido en una herramienta fundamental, tanto para definir la estadificación del compromiso, como también para definir el pronóstico

de la enfermedad; es así que la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) hoy en día tiene un papel en la estadiación inicial y en el seguimiento durante el tratamiento (20, 21). Como un instrumento adicional de clasificación inicial y que evidencia pronóstico, está la escala Mantle International Prognostic Index (MIPI) desarrollada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) que agrupa 3 estadios de riesgo: riesgo bajo (supervivencia mediana a 60 meses), riesgo intermedio (supervivencia mediana a 50 meses) y riesgo alto (supervivencia mediana de 29 meses), actualmente se incluye el marcador Ki-67 (proliferación celular) como parte de esta escala, sin embargo es operador dependiente (14, 22, 23).

El tratamiento se enfoca de acuerdo a la clasificación del paciente según la edad, el estado funcional y las comorbilidades, lo cual está directamente relacionado con la capacidad de recibir un tratamiento intensivo / trasplante. Se evalúa el inicio con inmunoterapia, para posteriormente consolidar con trasplante. Dentro de las opciones de tratamiento se encuentran protocolos con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona (R-CHOP), rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino (R-DHAP), ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dexametasona (Hyper-CVAD) y bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VcR-CAP), entre otros. Su uso depende de la clasificación del LCM y las características del paciente (14, 24). Posteriormente, el tratamiento debe ser evaluado tempranamente, re-evaluando los síntomas del paciente, hemograma, lactato deshidrogenasa (LDH) y marcadores de respuesta inflamatoria, con el fin de evidenciar indirectamente la actividad de la enfermedad; también debe considerarse la evaluación de los lugares extra ganglionares que inicialmente evidenciaron compromiso como el tracto gastrointestinal por métodos endoscópicos (25, 26). Finalmente, la consolidación del tratamiento culmina con el trasplante para aquellos que obtuvieron una respuesta parcial o completa, el cual puede ser autólogo o alogénico, y que de acuerdo a los tratamientos farmacológicos recibidos dependerá la selección del origen del trasplante (27). Un aspecto que aún genera discusión es la consolidación con radioterapia, la cual sugiere un control local de la enfermedad, sin embargo, los efectos secundarios sugieren una evaluación de balance para el uso de esta herramienta terapéutica. Estas conductas clínicas actualmente vienen siendo permeadas por nuevos tratamientos donde la terapia dirigida al blanco es ahora una alternativa, con estudios clínicos que evidenciaron la efectividad en este tipo de pacientes.

Esta descripción del abordaje de un paciente con diagnóstico de LCM, implica una serie de retos tanto diagnósticos como terapéuticos, que han permitido una variedad de alternativas las cuales tienen ventajas y desventajas, de acuerdo a las características del paciente y las propias de la enfermedad, lo que obliga a los médicos tratantes a realizar un abordaje adecuado e iniciar un tratamiento oportuno individualizado. Estas opciones también están ligadas de

acuerdo a la disponibilidad de recursos diagnósticos en los distintos centros.

De acuerdo a lo anterior, y teniendo en cuenta la relevancia de esta patología frente al pronóstico del paciente y los costos relacionados a su atención, es importante considerar la homogeneización de conductas con el fin de ofrecer las mejores alternativas bajo el contexto colombiano, pues hoy en día se cuenta con alternativas tanto diagnósticas como terapéuticas, siendo estas financiadas en su gran mayoría por el sistema de salud colombiano. En consecuencia, la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) en la que convergen un importante número de profesionales implicados en el manejo de los pacientes con LCM, ha generado espacios para orientar la actividad clínica en la vida real, por lo cual consensos de expertos multidisciplinares como este, se han convertido en una herramienta de fácil acceso y lectura, dejando claro que estas iniciativas no pretenden reemplazar las guías de práctica clínica, sino presentar la experiencia clínica en un contexto exclusivamente colombiano en esta patología (28).

Este consenso de expertos en LCM tuvo en cuenta la normatividad vigente y las consideraciones de los entes reguladores, frente a la disponibilidad y acceso de las alternativas diagnósticas y terapéuticas. Es importante mencionar que este proyecto, es una iniciativa enmarcada en el contexto científico-académico y no de orden regulatorio. Finalmente, en este documento se presentan algunas sugerencias de medicamentos que a pesar que existe la evidencia científica, no están aprobadas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, lo cual podría considerarse para que en el futuro una vez se avalen, puedan utilizarse de acuerdo a la indicación y criterio clínico de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) (29).

En concordancia, el objetivo de este proyecto fue consensuar por común acuerdo de expertos, sugerencias para el diagnóstico y tratamiento de LCM con base en el contexto colombiano.

Métodos

El grupo desarrollador revisó la literatura más representativa incluyendo estudios primarios y secundarios, como estudios pivótales, revisiones sistemáticas y guías de práctica utilizadas por los expertos clínicos en su quehacer clínico habitual. La ejecución del consenso se describe a continuación:

PROCEDIMIENTO

Las preguntas se fundamentaron en la importancia de homogeneizar la práctica clínica y donde se evaluó la posibilidad de unificar conductas basado en la experiencia y en el contexto del sistema de salud colombiano. De la misma forma el grupo desarrolló las preguntas de acuerdo al papel de cada especialidad con el fin de obtener una posición desde perspectivas diferentes. Con el fin de

calificar las opciones de cada pregunta se usó una escala de 1 - 9, (1 se definió como lo más inapropiado o lo que no se haría en la práctica clínica y 9 lo más apropiado o lo que se haría como primera línea) y se calcularon los rangos intercuartílicos (RIQ) para conocer la dispersión de las calificaciones. Se definió consenso cuando las medianas resultaban entre 1 y 3 con RIQ entre 1 y 3, y medianas de 7 - 9 con RIQ entre 7 y 9. Teniendo en cuenta este procedimiento, se elaboró una matriz para la consolidación y análisis de los resultados. Las preguntas y las opciones fueron construidas en Google-Formularios para el envío a los expertos de manera remota (Figura 1).

Primera ronda: de acuerdo a lo descrito, el grupo desarrollador constituido por cuatro hematólogos envió el cuestionario, el cual fue calificado por los expertos clínicos, y posteriormente la información fue consolidada y analizada. Se identificaron las opciones consensuadas, y las no consensuadas pasaron a la segunda ronda de calificación.

Segunda ronda: se construyó una matriz que evidenciaba los resultados de la primera ronda, donde también se incluyó los comentarios hechos por los expertos, como parte de la calificación. Esta matriz fue enviada a los expertos de manera enmascarada con el fin de retroalimentar a todo el grupo de expertos. Concomitantemente se envió el formulario con las preguntas no consensuadas con el fin de re-evaluar las calificaciones de acuerdo a la retroalimentación esperando lograr consenso. Una vez se recibieron las calificaciones de la segunda ronda, se consolidó la información y lo que definitivamente no consensuó paso a discusión en el consenso nominal.

Consenso nominal: el grupo desarrollador convocó a los expertos para discutir en plenaria abierta, las preguntas y opciones no consensuadas, con el objetivo de conocer las diferentes posiciones y lograr un consenso. En esta etapa se consideró consenso cuando el 80% de los expertos definían una conducta por común acuerdo.

Resultados

Se elaboraron y discutieron 25 preguntas para el diagnóstico y tratamiento de LCM, donde participaron 22 médicos especialistas: 16 hematólogos y hemato-oncólogos, cuatro hemato-patólogos, un radioterapeuta y un especialista en medicina nuclear de Bogotá, Medellín y Cali, y con una mediana de experiencia en la práctica clínica de 10.5 años, quienes forman parte de la ACHO.

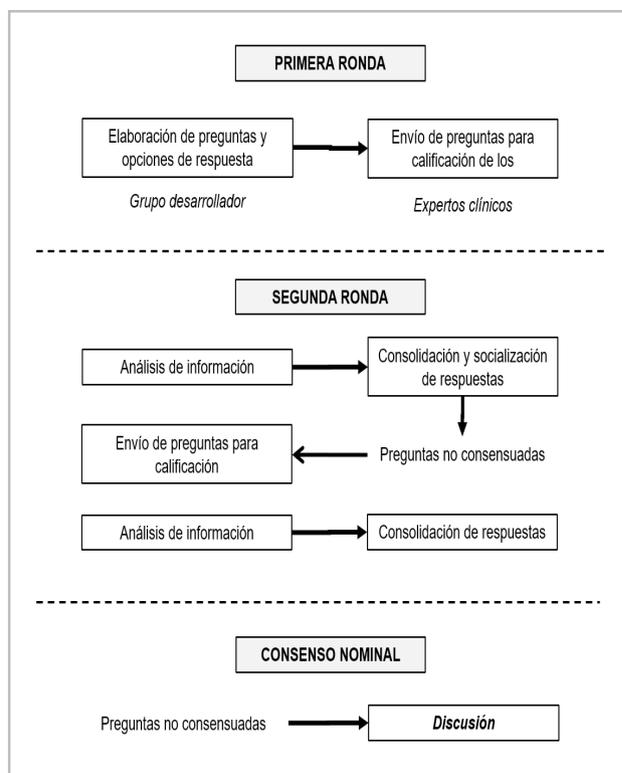


Figura 1. Ejecución.

PREGUNTAS Y SUGERENCIAS

1. ¿CUÁLES SON LOS ESTUDIOS NECESARIOS HISTOPATOLOGÍA/CITOGENÉTICA EN LCM?

Se considera realizar las siguientes pruebas diagnósticas:

- Inmunohistoquímica para CD20, CD3, CD5, CD10, CD21, CD23, BCL2, BCL6, TP53, Ki-67, incluyendo ciclina D1.
- Inmunohistoquímica para SOX11.
- Análisis de marcadores de superficie celular por citometría de flujo para kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.
- Análisis de marcadores de superficie celular por citometría de flujo para CD200.
- Estudio de FISH para t(11;14).

Es importante considerar *Inmunohistoquímica para LFI* en casos poco frecuentes de LCM que se pudiesen llegar a confundir con una Leucemia Linfocítica Crónica de Células B (LLC-B), y en las variantes blastoide o pleomórfica, como diagnóstico diferencial (13, 27, 30, 31).

2. ¿EL CARIOTIPO PARA ESTADOS LEUCÉMICOS SE CONSIDERA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE Rutina PARA DEFINIR PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON LCM?

- Se considera realizar cariotipo para estados leucémicos, teniendo en cuenta su disponibilidad en el contexto colombiano (32).

3. ¿CUÁLES SON LOS ESTUDIOS ADICIONALES NECESARIOS PARA HACER UNA ADECUADA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LCM?

Se considera realizar las siguientes pruebas diagnósticas:

- Análisis de mutación de TP53 y/o delección 17P.
- Análisis de mutación de las IGHV (4, 6, 14, 30).

4. ¿SE DEBE REALIZAR LA EVALUACIÓN DE COMPONENTE MONOCLONAL CIRCULANTE?

No se considera realizar de rutina, sin embargo, se puede considerar en pacientes con criterios clínicos y variantes de LCM con componente monoclonal, así como para el diagnóstico diferencial inicial.

5. CON RESPECTO A LA PET/CT DE CUERPO ENTERO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO:

Se considera realizar:

- Estadificación inicial con PET/CT para TODOS los casos, en especial al momento del diagnóstico, si la radioterapia o terapia sistémica acortada es planeada para el tratamiento de los estadios I y II (tempranos), pues puede impactar en la indicación de radioterapia y la duración del tratamiento.

Se debe considerar que la solicitud PET/CT no debe ser un impedimento para iniciar tratamiento médico o quirúrgico, teniendo en cuenta el tiempo para la realización, la entrega de resultados y la disponibilidad (13, 20, 21, 31, 33-36).

6. CON RESPECTO A LA ENDOSCOPIA DE VÍAS DIGESTIVAS ALTAS Y COLONOSCOPIA TOTAL CON BIOPSIA Y SEDACIÓN:

Se considera realizar siempre en TODOS los casos al diagnóstico, siendo sobre todo importante en estadios I y II, presencia de síntomas gastrointestinales y/o sangrado gastrointestinal.

Esta consideración se realizó por común acuerdo de los expertos participantes según su experiencia, coincidiendo en la percepción de una mayor prevalencia del posible compromiso gastrointestinal de este tipo de linfoma en nuestro país, por esta razón se considera realizarlo en TODOS los casos, siempre y cuando se tenga acceso a los estudios endoscópicos, teniendo en cuenta que en algunas zonas geográficas no está disponible el PET/CT. Sin embargo, según lo sugerido por las guías de la NCCN, lo anterior difiere de acuerdo a la situación epidemiológica y de acceso en algunas regiones de Colombia (12, 13, 27, 37).

7. CON RESPECTO A LOS ESTUDIOS DE ASPIRADO / BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

Se considera realizar siempre en todos los casos al diagnóstico, sobre todo en los estadios I y II, en los casos donde exista presencia de compromiso hematológico en el hemograma (13, 27, 38).

8. CON RESPECTO A LA PUNCIÓN LUMBAR PARA ESTUDIOS DE LÍQUIDO CEFALO RAQUÍDEO (LCR) (TALES COMO CITOQUÍMICO, CITOLOGÍA, CITOMETRÍA DE FLUJO EN TUBO TRANSFIX)

Se considera realizar:

- Para los pacientes con riesgo para compromiso de sistema nervioso central (variante blástica y con síntomas del sistema nervioso central, contigüidad a sistema nervioso central, compromiso de anexos oculares, compromiso renal y LDH elevada)
- Se puede considerar en otros casos, teniendo en cuenta el criterio clínico y la disponibilidad de las pruebas diagnósticas (12, 14, 27).

9. CON RESPECTO A LA EVALUACIÓN IMAGENOLÓGICA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se considera que:

- La PET/CT de cuerpo entero, debe considerarse para la valoración final del tratamiento en todos los casos.
- Las Tomografías de tórax, abdomen y pelvis contrastada deben considerarse para TODOS los casos en que no estén contraindicados, de no realizarse PET/CT.

No se considera realizar de rutina PET/CT de cuerpo entero para la valoración intermedia durante el tratamiento, sin embargo, puede considerarse en quienes se les realizó el PET/CT inicial y este haya sido positivo, y para evaluación de compromiso extra nodal.

Es importante mencionar que la solicitud PET/CT no debe ser un impedimento para continuar el tratamiento médico o quirúrgico, teniendo en cuenta el tiempo para la realización, la entrega de resultados y la disponibilidad (13, 20, 21, 31, 33-36).

10. CON RESPECTO A LA SITUACIÓN DE RE-BIOPSIAR Y REPETIR EL ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN PARA TP53/ DELECCIÓN 17P:

Se considera realizar:

- Para la progresión sintomática o aparición de indicaciones de tratamiento en la presentación indolente.
- Para todos los casos de no respuesta o recaída (27).

11. ¿QUÉ OPCIONES DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD TEMPRANA (ESTADIO I/III NO BULKY) CON DIAGNÓSTICO DE LCM CONSIDERA?

Se considera el uso de:

- Quimio-inmunoterapia acertada y consolidar con radioterapia.
- En los casos de enfermedad localizada, en los que no se pueda usar o por preferencias del paciente no desee quimioterapia (no aptos para tratamiento sistémico), la radioterapia exclusiva se considera como una opción (27, 39).

12. ¿PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD TEMPRANA (ESTADIO I/II NO BULKY) CON DIAGNÓSTICO DE LCM, EN CASO DE USAR QUIMIO INMUNOTERAPIA, QUÉ ESQUEMA CONSIDERARÍA?

Se considera realizar:

- R-CHOP.
- R – Bendamustine se considera como una opción en el tratamiento, sin embargo, actualmente no tiene registro INVIMA, a pesar de la evidencia de su uso.
- VcR-CAP, se considera como una opción de tratamiento en estadios II (según criterio clínico). No se sugiere su uso en estadios I y en esquemas acertados.

No se considera el uso de:

- Rituximab + lenalidomida (27).

13. ¿QUÉ OPCIONES DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA USTED CONSIDERARÍA PARA PACIENTES CANDIDATOS PARA TRASPLANTE – TRATAMIENTO INTENSIVO CON ENFERMEDAD AVANZADA (II BULKY – ESTADOS III Y IV), CON DIAGNÓSTICO DE LCM AGRESIVO?

Se considera el uso de:

- R-DHAP / R-CHOP, alternante.
- R – DHAP.
- Hyper-CVAD.
- Esquema NORDIC: MaxiCHOP.

No se considera el uso de:

- R-CHOP.
- VcR – CAP.
- R – Bendamustina (27).

14. ¿QUÉ OPCIONES DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA USTED CONSIDERARÍA PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LCM INDOLENTE ASINTOMÁTICO?

Se considera:

- Observación.

No se sugiere el uso de:

- Esquema de quimioterapia de intensidad reducida (13, 27).

15. ¿QUÉ OPCIONES DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA USTED CONSIDERARÍA PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LCM INDOLENTE, ASINTOMÁTICO, CON INDICACIÓN DE TRATAMIENTO CANDIDATOS A TRASPLANTE – TRATAMIENTO INTENSIVO?

Se consideran como opciones de tratamiento, las siguientes:

- Hyper CVAD modificado.
- R-DHAP / R-CHOP alternante.
- R – DHAP.
- Hyper-CVAD.
- Esquema NORDIC: MaxiCHOP.

En el caso de que alguna de las opciones anteriores no tenga indicación o este contraindicado se sugiere considerar:

- Bendamustina + rituximab.

Es importante tener en cuenta las comorbilidades del paciente y la presencia de mutación tp53.

No se sugiere el uso de:

- Rituximab – lenalidomida.
- VcR-CAP.

Es importante considerar que la definición indolente es: que no sea rápidamente progresivo, sin morfología blastoide, pacientes con biomarcadores negativos para SOX11 y p53, IGHV mutado, presentación clínica de similar a LLC no nodal, con esplenomegalia, baja carga tumoral y Ki-67 <30% (13, 27, 40, 42).

16. ¿QUÉ OPCIONES DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA USTED CONSIDERARÍA PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LCM INDOLENTE, ASINTOMÁTICO NO CANDIDATOS A TRASPLANTE – NI TRATAMIENTO INTENSIVO?

Se considera el uso de:

- R-CHOP.
- R- Bendamustina.
- VcR-CAP
- Rituximab + bendamustine + citarabina (R-BAC 500).

No se sugiere el uso de:

- Rituximab – lenalidomida.
- Observación (13, 27, 40, 41).

17. ¿EN QUÉ PACIENTES ESTÁ INDICADA LA RADIOTERAPIA?

Se considera el uso en:

- Enfermedad bultosa (Bulky), en el paciente que finalizó quimio-inmunoterapia y se indica como consolidación.
- Enfermedad localizada.
- Pacientes con respuesta parcial, no candidatos a trasplante
 - Se debe tener en cuenta que en los casos donde el paciente no obtuvo respuesta de su primera línea y no sea candidato a trasplante, se debe re-biopsiar e iniciar una segunda línea de tratamiento de rescate (27, 39).

18. ¿DEBE REALIZARSE CONSOLIDACIÓN CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EN PRIMERA REMISIÓN EN PACIENTES APTOS?

Se considera realizar consolidación con trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos en primera remisión en pacientes FIT (13, 27).

19. EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS CON LCM CON RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO INICIAL, SE DEBE UTILIZAR ESTRATEGIAS DE MANTENIMIENTO?

Se considera realizar estrategias de mantenimiento en pacientes mayores de 18 años con LCM con respuesta completa al tratamiento inicial.

Es importante mencionar que el mantenimiento aplica tanto para los casos que son sometidos después de dicha respuesta completa a terapia de altas dosis y trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH), así como también a los casos que no son sometidos a TAPH, sobre todo si como tratamiento inicial recibieron protocolo R-CHOP (27).

20. ¿QUÉ TRATAMIENTO SE RECOMIENDA PARA EL MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON LCM?

Se considera el uso de:

- Rituximab en pacientes que obtuvieron respuesta completa.

No se considera:

- Observación, excepto en LCM indolentes (13, 27).

21. ¿QUÉ OPCIONES DE TRATAMIENTO DE LCM CONSIDERARÍA EN PACIENTES CON COMPROMISO EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL?

Se sugiere realizar:

- Quimioterapia intratecal.

- Metrotexate en altas dosis.
- Radioterapia con intención paliativa en pacientes que no tengan otra opción de tratamiento (27, 39, 43).

22. ¿QUÉ OPCIONES DE MANEJO DE RESCATE CONSIDERARÍA EN PACIENTES APTOS PARA MANEJO INTENSIVO CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE LCM EN PRIMERA RECAÍDA?

Se considera el uso de:

- Ibrutinib.
- R-DHAP de no haber sido usado en primera línea de tratamiento.
- Rituximab – ifosfamida, citarabina, etopósido (R-ICE).
- RBAC-500 en pacientes con recaída tardía y en buen estado clínico.
- R-Bendamustina.
- Rituximab – gemcitabina, oxaliplatino (R-GEMOX).
 - Es importante mencionar, que no se debe tener en cuenta como primera línea para terapia intensiva de consolidación).

En pacientes que vayan a ser llevados a trasplante alogénico o llevados a un segundo trasplante autólogo; se debe considerar esquemas más intensivos para el rescate según las condiciones clínicas del paciente.

No se considera el uso de:

- Rituximab + lenalidomida
- R-CHOP (27, 44-46).

23. ¿QUÉ OPCIONES DE MANEJO DE RESCATE CONSIDERARÍA EN PACIENTES NO APTOS PARA MANEJO INTENSIVO CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE LCM EN PRIMERA RECAÍDA?

Se considera el uso de:

- Ibrutinib.
- R-bendamustina.

No se considera el uso de:

- R-DHAP.
- R-ICE.
- R-GEMOX.
- R-CHOP (27, 45, 47).

24. ¿CUÁL ES EL PAPEL DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES EN SEGUNDA REMISIÓN?

Se puede considerar el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos en segunda remisión, en pacientes candidatos (27, 48-50).

Glosario

- **IGHV:** inmunoglobulina heavy variable - inmunoglobulina de cadena pesada
- **PET/CT:** positron emission tomography - tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada
- **R-CHOP:** rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
- **R-Bendamustine:** rituximab - bendamustine
- **VcR-CAP:** rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, bortesomib, y prednisona
- **R-DHAP:** rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino
- **Hyper-CVAD:** ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexate y citarabina
- **MaxiCHOP:** rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona
- **R-BAC 500:** rituximab, bendamustine y citarabina,
- **R-ICE:** rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido
- **R-GEMOX:** rituximab, gemcitabina y oxaliplatino

Referencias

1. **GLOBOCAN.** Non-Hodgkin Lymphoma. EE.UU. 2020 [Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/34-Non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf>].
2. **Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR.** New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;**15**(5):531-44.
3. **J. Enciso L, L. Suarez M, Arango M.** Resultados del tratamiento del linfoma de células del manto con varios regímenes de inmunoterapia: estudio retrospectivo. *Revista Colombiana de Cancerología.* 2015;**19**(2):71-81.
4. **Jain P, Wang M.** Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol.* 2019;**94**(6):710-25.
5. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al.** World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;**17**(12):3835-49.
6. **Wang Y, Ma S.** Racial differences in mantle cell lymphoma in the United States. *BMC Cancer.* 2014;**14**:764.
7. **Lynch DT, Acharya U.** Mantle Cell Lymphoma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
8. **Yoon DH, Cao J, Chen TY, Izutsu K, Kim SJ, Kwong YL, et al.** Treatment of mantle cell lymphoma in Asia: a consensus paper from the Asian Lymphoma Study Group. *J Hematol Oncol.* 2020;**13**(1):21.
9. **Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD.** Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood.* 1997;**89**(6):2067-78.
10. **Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemaster FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, et al.** Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer.* 2003;**97**(3):586-91.
11. **Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Beà S, et al.** Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer.* 2007;**109**(12):2473-80.
12. **Freedman AS, Lister AJ, Rosmarin A.** Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of mantle cell lymphoma. 2021 [Disponible en [https://www-up-to-date.com/fucsalud.basesdedatoszproxy.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-mantle-cell-lymphoma?search=Mantle%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~89&usage_type=default&display_rank=1](https://www.up-to-date.com/fucsalud.basesdedatoszproxy.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-mantle-cell-lymphoma?search=Mantle%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~89&usage_type=default&display_rank=1)].
13. **Instituto Nacional de Cancerología.** Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años. Colombia 2017 [Disponible en: https://intranet.cancer.gov.co/Guias_y_%20Protocolos/GUIAS/linfomas_Hodgkin_y_No_Hodgkin/GPC_profesionales_de_la_salud.pdf].
14. **Navarro Matilla B, García-Marco JA.** Linfoma de células del manto: ¿hacia una estrategia terapéutica individualizada? *Medicina Clínica.* 2015;**144**(12):553-9.
15. **Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, Roué G, Castellano G, Navarro A, et al.** SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood.* 2013;**121**(12):2175-85.
16. **Maddocks K.** Update on mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018;**132**(16):1647-56.
17. **Dorfman DM, Pinkus GS.** Distinction between small lymphocytic and mantle cell lymphoma by immunoreactivity for CD23. *Mod Pathol.* 1994;**7**(3):326-31.
18. **Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris MA, et al.** Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer.* 1998;**82**(3):567-75.
19. **DiRaimondo F, Albitar M, Huh Y, O'Brien S, Montillo M, Tedeschi A, et al.** The clinical and diagnostic relevance of CD23 expression in the chronic lymphoproliferative disease. *Cancer.* 2002;**94**(6):1721-30.
20. **Yang S, Fu L, AbuduRxiti M, Wu J, Wang Q, Qin Y, et al.** Application of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography in mantle cell lymphoma. *Nucl Med Commun.* 2020;**41**(5):477-84.
21. **Albano D, Ferro P, Bosio G, Fallanca F, Re A, Tucci A, et al.** Diagnostic and Clinical Impact of Staging (18F-FDG PET/CT) in Mantle-Cell Lymphoma: A Two-Center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;**19**(8):e457-e64.
22. **Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Rätty R, Jerkeman M, Eriksson M, et al.** The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood.* 2010;**115**(8):1530-3.
23. **Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al.** A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008;**111**(2):558-65.
24. **Klener P.** Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci.* 2019;**20**(18).
25. **Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM, Eber D, Chapman JR, Serafini AN, et al.** Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2011;**86**(10):841-5.
26. **Seam P, Juweid ME, Cheson BD.** The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood.* 2007;**110**(10):3507-16.
27. **Oncology.** Non-Hodgkin's Lymphoma Version 3.2021 EE.UU. 2021 [Disponible en: <https://www.nccn.org/nccn/guideline/hematologic/nhl/english/foll.pdf>].
28. **Ospina AV, Contreras F, Yepes A, Lehmann C, Bobadilla IA, Lema M, et al.** Diagnóstico y tratamiento multidisciplinario de melanoma temprano y localmente avanzado. Consenso de expertos. Asociación Colombiana de Hemato-Oncología (ACHO). *Rev Col Can.* 2021;**25**(2):1-10.
29. **Ospina AV, Brugués R, Lema M, De Lima Lopes Jr. G, Gómez G, Lombana M, et al.** Tratamiento de cáncer de pulmón metastásico (estadio IV) de célula no pequeña. Consenso de expertos. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO). *Rev Col Hem Onc.* 2018;**5**(1):61-71.
30. **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**(20):2375-90.
31. **Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, Sahin M, Moreau A, Maisonneuve H, et al.** Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;**37**(9):1633-42.
32. **Greenwell IB, Staton AD, Lee MJ, Switchenko JM, Saxe DF, Maly JJ, et al.** Complex karyotype in patients with mantle cell lymphoma predicts inferior survival and poor response to intensive induction therapy. *Cancer.* 2018;**124**(11):2306-15.
33. **Albano D, Laudicella R, Ferro P, Allocca M, Abenavoli E, Buschiazzo A, et al.** The Role of 18F-FDG PET/CT in Staging and Prognostication of Mantle Cell Lymphoma: An Italian Multicentric Study. *Cancers (Basel).* 2019;**11**(12).
34. **Albano D, Treglia G, Gazzilli M, Cerudelli E, Giubbini R, Bertagna F.** (18) F-FDG PET or PET/CT in Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;**20**(7):422-30.
35. **Alavi A, Shrikanthan S, Aydin A, Talanow R, Schuster S.** Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography findings in mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;**11**(3):261-6.
36. **Jeon YW, O JH, Park KS, Min GJ, Park SS, Yoon JH, et al.** Prognostic impact of interim positron emission tomography in mantle cell lymphoma patients treated with frontline R-CHOP. *Br J Haematol.* 2020;**188**(6):860-71.
37. **Iwamura M, Okada H, Kawahara Y, Shinagawa K, Morito T, Yoshino T, et al.** Endoscopic features and prognoses of mantle cell lymphoma with gastrointestinal involvement. *World J Gastroenterol.* 2010;**16**(37):4661-9.
38. **Clement PW, Salama ME.** Early bone marrow involvement by mantle cell lymphoma. *Blood.* 2015;**126**(6):825.

39. **Ben Barouch S, Kuruvilla J, Tsang RW, Yashphe E, Sarid N.** Radiotherapy in mantle cell lymphoma: A literature review. *Hematol Oncol.* 2020;**38**(3):223-8.
40. **Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al.** First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2019;**37**(12):984-91.
41. **Martin P, Ghione P, Dreyling M.** Mantle cell lymphoma - Current standards of care and future directions. *Cancer Treat Rev.* 2017;**58**:51-60.
42. **Aukland P, Lando M, Vilholm O, Christiansen EB, Beier CP.** Predictive value of the Status Epilepticus Severity Score (STESS) and its components for long-term survival. *BMC Neurol.* 2016;**16**(1):213.
43. **Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, et al.** Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol.* 2013;**24**(8):2119-23.
44. **McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, et al.** Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol.* 2020;**189**(4):684-8.
45. **Merryman RW, Edwin N, Redd R, Bsai J, Chase M, LaCasce A, et al.** Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;**4**(5):858-67.
46. **Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, et al.** Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol.* 2020;**38**(3):248-56.
47. **Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al.** Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;**377**(13):1250-60.
48. **Robak T, Smolewski P, Robak P, Dreyling M.** Mantle cell lymphoma: therapeutic options in transplant-ineligible patients. *Leuk Lymphoma.* 2019;**60**(11):2622-34.
49. **Hanel W, Epperla N.** Emerging therapies in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2020;**13**(1):79.
50. **Sawalha Y, Radivoyevitch T, Tullio K, Dean RM, Pohlman B, Hill BT, et al.** The Role of Upfront Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Mantle Cell Lymphoma, a Population Based Study Using the National Cancer Data Base (NCDB). *Blood.* 2017;**130**(Supplement 1):2009.

