



# Consenso

## 25 Aniversario de la Cátedra de Hematología Pautas de diagnóstico y tratamiento 2005 Clínica Hematológica

Universidad de la República. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".  
Dpto. Clínico de Medicina.  
Coordinadora general: Prof. Dra. Martha Nese

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

### Elaboración pre consenso:

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

## Introducción

Los LNH constituyen un grupo heterogéneo de cánceres que tienen diferentes modelos de comportamiento y diversas respuestas al tratamiento<sup>(1,2)</sup>. Se originan generalmente en los tejidos linfoides y pueden diseminarse a otros órganos.

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

## Diagnóstico y estadificación

Historia y examen clínico completos.

### 1. Estudios indispensables

#### 1.1 Laboratorio

Hemograma con índices corpusculares y clasificación

Funcional y enzimograma hepático (bilirrubina total, directa, indirecta, gamma-glutamil-transpeptidasa, GOT, GPT, Fosfatasa alcalina)

LDH

VES

PEF

Azoemia, Creatinina, Ionograma

Uricemia

Glicemia

Serología: VIH, Hepatitis B y C, E Barr.

Ex. de Orina

#### 1.2 Biopsia de ganglio con inmunohistoquímica

Inmunohistoquímica

Linfoma Folicular CD20, CD3, CD10, CD 79 a, CD19, CD5, bcl-2, cyclina D1, CD 23,

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

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

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

#### 1.3 Biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica

#### 1.4 Mielograma con Inmunofenotipo, eventual citogenética

#### 1.5 Imagenología

RxTx

TAC TX-Abd-Pelvis

Ecografía de abdomen, pelvis, testículo según caso clínico

#### 1.6 Valoración cardiovascular

ECG

Ecocardiograma

## 2. Estudios opcionales (según caso clínico)

#### 2.1 Biopsia de ganglio con inmunofenotipo por Citometría de flujo (esencial sino se cuenta con inmunohistoquímica)

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

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

En los procesos de línea B se continúa con un segundo paso según los hallazgos con CD5, CD22, CD23, FMC7, CD10, CD38, y Bcl-2. Si se sospecha una Tricoleucosis o un Linfoma Velloso de Zona Marginal se agregan CD11c, CD103 y CD25.

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

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

Panel característico de linfoproliferativos:

Linfoma folicular: CD19+, CD20+, CD5-, bcl 2++, CD 23-/+ , CD10+

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

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

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

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

#### 2.2 Citogenética/FISH

Linfoma folicular: t(14;18)

Linfoma del manto: t(11;14)

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

#### 2.4 Consulta con ORL

#### 2.5 Punción lumbar (inmunofenotipo)

#### 2.6 Beta 2 microglobulina

#### 2.7 Centellograma óseo

#### 2.8 PET

#### 2.9 Galio 67

#### 2.10 RMN (cráneo, ósea)

## GANGLIO LINFÁTICO ALGORITMO DE ESTUDIO

### Introducción

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

La buena obtención de las muestras por parte del cirujano con un método riguroso y manipuleo adecuado del ganglio linfático (GL), son elementos determinantes en el diagnóstico lesional. El Cirujano debe estar familiarizado con este tipo de biopsia quirúrgica y los métodos de fijación correctos.

Debe enviarse al Patólogo una ficha Clínica donde conste el sexo, la edad del paciente, la topografía del ganglio o conglomerado seleccionado para biopsiar. Deben consignarse los datos clínicos.

### Manejo del ganglio linfático

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

#### Se recomienda:

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

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

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

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

En formalina buferada (FB) para estudio morfológico e inmunohistoquímica.

En SF para realizar, según caso clínico:

Citometría de Flujo  
Citogenética  
FISH  
Inmunología  
PCR  
Cultivo de tejido y microbiología.  
Bacteriología y virología

Realizará improntas por aposición y raspado

Es imprescindible la comunicación de todos los integrantes del equipo diagnóstico, Cirujano, Hematólogo, Patólogo, Oncólogo, Bacteriólogo, Virólogo y Biólogo Molecular.

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

#### IHQ cuantitativa en los linfomas

Tejidos congelados.  
Tejidos parafinados.

Métodos: utilizando software de Análisis de Imágenes.

- Medición de la densidad óptica de las células individuales.
- Medición de la densidad óptica en secciones de tejido.
- Conteo de células blásticas.

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

Muestras de sangre y médula ósea: se recogen en tubos conteniendo EDTA (tubo de hemograma). Opción: recoger en heparina evitando su exceso.

Plazos de conservación y traslado: La muestra debe llegar al laboratorio antes de 24 horas (no refrigerar y evitar fuentes de calor cercanas).

Muestras de LCR: se recogerán en tubo estéril, sin anticoagulantes en tubo con tapa rígida. Otros líquidos Biológicos, LÍQUIDO PLEURAL o de ASCITIS en tubos con EDTA.

Muestras biopsicas de ganglios. La muestra se coloca en suero fisiológico estéril, si puede procesarse antes de las 6 horas, de lo contrario, ponerla en una solución de RPMI y procesarla antes de 24 horas.

Envío y conservación. Es conveniente una refrigeración indirecta (poner el frasco con la muestra dentro de otro recipiente de plástico y por fuera de este los refrigerantes). El medio debe cubrir por completo la pieza.

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

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

### Clasificación recomendada para el Diagnóstico Histológico

Clasificación de la OMS o clasificación REAL/ WHO<sup>(1)</sup>.

### Imagenología

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

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

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

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

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

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

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

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

### GANGLIOS TORÁXICOS

Externales: mamarios internos y parietales anteriores: 6 mm.

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

Subcarinales y precarinales: entre 8 y 10 mm.

### GANGLIOS ABDOMINALES

Ganglios del ligamento gastro hepático: 8 mm.

Ganglios retrocraurales y porta hepáticos: 6 mm.

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

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

#### 1) ADENOMEGALIAS

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

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

#### 2) ÍNDICE ESPLÉNICO

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

## Linfoma difuso a grandes células B

### Factores pronósticos

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

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

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

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

### Tratamiento

#### Linfoma no Hodgkin agresivo en estadio I y II contiguos en adultos

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

*Dos grandes ensayos, documentan mejores resultados con una combinación de CHOP y radioterapia que con CHOP solamente<sup>(6,7)</sup>.*

El SOG randomizó en dos grupos a 401 pacientes con LNH agresivos localizados (estadios I o II): tres ciclos de CHOP y Rt del campo afectado u ocho ciclos de CHOP. La SG general a los 5 años favoreció la combinación de tratamientos (82% contra 72%,  $P = 0,02$ )<sup>(8)</sup>.

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

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

### **Recomendación de tratamiento estándar:**

#### **Estadios I, II**

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

- 6-8 CHOP +/- Rituximab + Rt loco-regional (categoría 2B para RT de NCCN)

No Bulky sin factores de riesgo

- 3-4 CHOP +/- Rituximab + Rt loco regional (categoría 1 de NCCN)

Bulky > 10 cm

- 6-8 CHOP +/- Rituximab + Rt loco-regional (categoría 1 de NCCN)

### **Evaluación de la respuesta pre Rt**

Remisión completa (RC): continuar con Rt.

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

Ausencia de respuesta o enfermedad progresiva: trasplante autólogo, alogénico o semiablatoivo, nuevas quimioterapia sin resistencia cruzada

### **Linfoma no Hodgkin agresivo en estadios II, III y IV no contiguos en adultos**

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

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

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

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

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

### **Recomendaciones de tratamiento estándar:**

- ❖ 6-8 CHOP + rituximab (R-CHOP) (categoría 1 de NCCN)

- ❖ Quimioterapia en combinación solamente: CHOP 14, m BACOD, CHOP-E +/- R (2B de NCCN)

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

### **Linfoma no Hodgkin agresivo y recurrente en adultos**

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

National Cancer Institute 06.2005: *En el ensayo (PARMA), se les administró a 215 pacientes en primera o segunda recaída de linfoma agresivo, < 60 años, sin compromiso de médula o SNC, dos ciclos de quimioterapia intensiva. Los 109 pacientes que respondieron fueron divididos al azar para recibir cuatro ciclos más de quimioterapia y RT de los campos implicados o para recibir TMO autólogo seguido de RT de los campos implicados. Con un seguimiento medio de 5 años, la supervivencia sin*



complicación mejoró considerablemente con el trasplante (46% contra 12%). La supervivencia en general también mejoró considerablemente con el trasplante (53% contra 32%)<sup>(21)</sup>.

Los pacientes que respondieron a la terapia inicial y que han respondido a la terapia convencional para recaída antes del TMO han tenido los mejores resultados<sup>(22,23)</sup>. El anticuerpo monoclonal anti-CD20, puede inducir a una respuesta a un tercio de los pacientes con linfoma agresivo recidivante de fenotipo apropiado (CD20 positivo)<sup>(24)</sup>.

Los pacientes que presentaron recaída tardía, (más de 12 meses del diagnóstico) tuvieron mejor sobrevida que los pacientes que tuvieron una recaída temprana (la sobrevida a 8 años fue de 29% versus 13%,  $P = 0,00001$ )<sup>(25)</sup>. Aun aquellos pacientes que nunca tuvieron una remisión total con la quimioterapia convencional podrían prolongar la sobrevida sin enfermedad (31% a los 5 años) después del tratamiento con dosis altas de quimioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas si mantienen quimiosensibilidad a la terapia de reinducción<sup>(26)</sup>.

## Recomendaciones:

### 1. Candidatos a altas dosis de quimioterapia

Dos o tres ciclos de quimioterapia intensiva previa al trasplante. El plan de elección dependerá del o los tratamientos previos y la duración de la remisión.

RICE, RIME, ESHAP, ASHAP, m BACOD, DHAP

### Trasplante de médula ósea autólogo

Fuente de progenitores.

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

#### Recomendaciones: TPHSP

Tratamiento condicionante:

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

BEAC, BEAM

### Trasplante alogénico

En general, el retratamiento con agentes estándares rara vez produce curación en pacientes con linfomas recidivantes

*National Cancer Institute 06.2005: Algunos pacientes que recidivan después de un trasplante autólogo anterior pueden tener remisiones duraderas luego de un trasplante alogénico, mieloablativo o no mieloablativo*<sup>(27,28)</sup>.

*Los anticuerpos monoclonales radiomarcados con anti-CD20 como el tositumomab de yodo-131 y ibritumomab itrium-90, induce una tasa de respuesta de 60% a 80% en los linfomas de células B refractarios o en recaída*<sup>(29,30,31)</sup>.

#### Recomendación:

Pacientes en recaída pos trasplante. Trasplante de médula ósea alogé-

nico, convencional o semiablativo, según caso clínico para pacientes en recaída pos trasplante, pacientes resistentes o refractarios a la terapia convencional.

### 2. Pacientes no elegibles para a altas dosis de quimioterapia

PQT de segunda línea:

RICE

RIME

ESHAP, ASHAP, m BACOD

DHAP

Mini BEAM

Anticuerpos monoclonales radiomarcados.

### Linfomas T agresivos (T periféricos)

Recomendación: En primera línea CHOP

m – BACOD

Consolidación con TMO autólogo  
Mantenimiento: interferón/alemtuzumab (Campath) según caso clínico

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

### Linfomas no Hodgkin agresivo

#### Profilaxis y tratamiento del compromiso del SNC

Los pacientes con LNH agresivo con riesgo de compromiso o recaída en SNC especialmente aquellos con complicación testicular o de los senos paranasales pueden recibir profilaxis con punciones i/t de Mtx 10-12 mg/m<sup>2</sup> más dexametasona 4 mg (total 4-6). Se puede también utilizar citarabina 50 mg/m<sup>2</sup> asociada al Mtx o sola con dexametasona. El tratamiento intratecal se realiza dos veces por semana hasta negativizar el LCR. Luego se continua con una semanal

por uno o dos meses. Si hay signos focales se recomienda asociar Rt holocraneana.

Se están empleando altas dosis de metotrexate intravenoso (casi siempre 4 dosis) como alternativa a la terapia intratecal porque mejora la administración del fármaco y disminuye la morbilidad del paciente<sup>(3,4)</sup>.

## Tratamiento en Linfomas Foliculares

### Introducción

Los LNH foliculares (LF) de acuerdo con el porcentaje de centroblastos, tienen 3 variantes.

G° I (1-5 centroblastos), G° II (6-15 centroblastos) están dentro del grupo de LNH indolentes de la clasificación de la OMS.

G° III (> 15 centroblastos), se subdivide en IIIa (con centrocitos) y IIIb (sin centrocitos) y pertenece al grupo de LNH agresivos<sup>(32)</sup>.

### Factores pronósticos

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

### Factores adversos

Edad > 60 años  
Hemoglobina < 12 g/dl  
LDH elevada  
Ann-Arbor: III-IV  
> 4 sitios ganglionares comprometidos  
De acuerdo al FLIPI en el grupo de alto riesgo > de 3 factores, la supervivencia estimada a 5 y 10 años es del 53% y 36% y en el de riesgo bajo 0-1 factores es del 91% y 71%, respectivamente.

### SPS: Survival predictable score

El SPS determina la supervivencia en forma independiente del pronóstico clínico<sup>(34)</sup>. Se basa en trabajos que demostraron diferentes curvas de supervivencia de acuerdo con los genes expresados. Se identificaron genes de buen y mal pronóstico. Se agruparon 191 pacientes en 4 grupos. En el grupo 1 de buen pronóstico la supervivencia media fue de 13,6 años, en el 2 de 11,1 años, en el 3 de 10,8 años y en el 4 de 3,9 años.

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

### Tratamiento

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

### Linfoma Folicular indolente estadios I-II

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

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

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

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

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

### Recomendación

Radioterapia del campo comprometido +/- PQT

### Linfoma Folicular indolente estadios avanzados (III/IV) asintomáticos

La conducta de "watch and wait" es una alternativa aceptada para estadios avanzados asintomáticos, fundamentalmente en pacientes añosos con estados co-mórbidos y con enfermedad avanzada asintomática<sup>(38)</sup>.

De tratarlos hacerlo como en los sintomáticos.

### **Linfoma Folicular indolente estadios avanzados (III/IV) sintomáticos**

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

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

Los análogos de las purinas, la fludarabina y el claridina propician un nuevo grupo de trabajos con distintas combinaciones de PQT. Flinn et al. en LF previamente no tratados utilizaron ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> por un día y fludarabina 20 mg/m<sup>2</sup> por 5 días. Se obtuvo 60% de RC y 32% de RP<sup>(41)</sup>.

En 2003 el M.D. Anderson publica una serie de 78 pacientes no tratados con LNH indolentes en estadios avanzados. Reciben mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup> por un día y fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> por 3 días cada 28 días. Se obtuvo 44% de RC y 53% de RP. La media de progresión libre de enfermedad fue de 32 meses con 38% de progresión libre de enfermedad a 4 años<sup>(42)</sup>.

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

En los linfomas indolentes CD20 (+) en recaída, luego de los estudios

iniciales fase II que demuestran la viabilidad de la asociación de los anticuerpos monoclonales a la PQT, surgen varios trabajos fase III.

*El Grupo de Estudio Alemán de Linfomas de Bajo Grado (GLSG) compararon CHOP (n=272) contra R-CHOP (n=284) en primera línea en LF en estadio avanzado. El rango de respuesta fue de 90% para CHOP y 97% para R-CHOP (p=0,011). La media de tiempo al fracaso del tratamiento (TFT) fue de 31 meses para CHOP y aún no se logró para R-CHOP (p<0,0001)<sup>(43)</sup>.*

*Marcus R et al., demostraron la ventaja de R-CVP (n=159) comparado con CVP (n=162) en pacientes con LF avanzado; la tasa de respuesta fue de 80% contra 57% (p<0,0001) y la media del TFT 27 meses contra 7 meses (p<0,0001)<sup>(44)</sup>.*

*Herold et al., comparan MCP (mitoxantrona clorambucil prednisona) + R (n=105) contra MCP (n=96). La tasa de respuesta total fue 92% contra 75% (p<0,001), el TFT no se ha alcanzado en el grupo que asoció rituximab, fue de 19 meses en el otro grupo<sup>(45)</sup>.*

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

Estos cuatro estudios prospectivos dejan establecida la utilidad de adicionar rituximab en la primera línea de tra-

tamiento de los LF en estadio avanzado. No se ha determinado cual es el plan de PQT mejor. Zinzani et al., del Grupo Cooperativo Italiano de Linfomas, evaluaron FM-R contra CHOP-R. Se obtuvo diferencias en lo que se refiere a la negativización del rearreglo bcl-2/IgH, 71% contra 44%<sup>(46)</sup>.

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

### **Mantenimiento**

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

*El Eastern Oncology Cooperative Group evaluó mantenimiento con rituximab en LF luego de CVP contra observación. Se obtuvo una media de progresión libre de enfermedad de 4,2 años en el grupo con rituximab contra 1,5 años en el grupo control en observación (p=0,00003). No se lograron diferencias de supervivencia global a 2 años<sup>(50)</sup>.*



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

Se ha utilizado también el interferón alfa en inducción y mantenimiento, se ha demostrado mayor duración de la progresión libre de enfermedad, es controversial si esto se acompaña de un aumento de la sobrevida global<sup>(51)</sup>.

### TAMO en primer remisión

Los estudios randomizados fase III, muestran diferencias significativas en lo referido a sobrevida libre de eventos (SLE). Lenz et al del GLSG compara, trasplante autólogo con quimioterapia, la SLE es del 67% contra 33%. ( $p < 0,001$ ), Deconinck et al en el estudio multicentrico del GOELAMS encuentra una SLE del 60%, comparada con 40% con quimioterapia ( $p < 0,005$ ), Sebban et al. GEL94, una SLE del 45% con SG del 86% comparado con 36% y 74%, respectivamente<sup>(52,53,54,55)</sup>.

### Recomendación

PQT + Rituximab  
CVP + R  
FCM+ R  
FM + R  
FC + R  
CHOP + R  
CHVP-Inf + R

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

### Mantenimiento:

Según caso clínico y protocolo del

centro:

No tratamiento  
Rituximab +/- Interferón alfa  
Interferon

### Linfoma Folicular indolente en recaída o respuesta parcial o resistencia

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

Los trabajos ya mencionados sobre resultados de **negativización molecular del rearreglo bcl-2 con planes de PQT con rituximab**, y los trabajos de Gribben sobre la importancia de esta negativización en la evolución del TAMO<sup>(48)</sup>, sugieren que, una PQT con rituximab sería la aproximación ideal para el trasplante autólogo de progenitores periféricos. Se podría asociar la purga *in vivo* con anti CD20 en la estimulación previa a la movilización de progenitores.

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

*Khouri et al., utilizaron en 20 pacientes (media 51 años) con linfomas indolentes luego de recaída,*

*fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/5 días o 30 mg/m<sup>2</sup>/3días con ciclofosfamida 1 g/m<sup>2</sup>/2 días o 750 mg/m<sup>2</sup>/3días, 7/20 asociaron rituximab. 9/20 estaban en RC preTMO, 20/20 están en RC con un seguimiento medio de 21 meses<sup>(59)</sup>.*

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

### Recomendación

Trasplante autólogo de progenitores periféricos precedido de PQT+R

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

Anticuerpos monoclonales radioconjugados en pacientes no elegibles para TMO.

### Linfoma del Manto

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

**Linfomas Extranodales**

R FCM cada 28 días

## ❖ SNC

Dexametazona + Mtx a altas dosis 3,5 g/m<sup>2</sup>

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

Recaída:

Altas dosis de ARA – C

## ❖ Gástrico

Erradicación de HP con triple plan ATB

- Formas indolentes

Localizados: Rt  
Diseminado: PQT + Rt

- Formas agresivas: igual a LDGCB

**Anexo 1**

R CHOP cada 21 días x 6 series

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/día iv: día 1  
Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>/día iv: día 1  
Doxorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup>/día iv: día 1  
Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup>/día iv (max 2mg): día 1  
Prednisona 100 mg vo día 1-5

R- CVP cada 21 días x 6 series

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/día iv: día 1  
Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>/día iv: día 1  
Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup>/día iv (máx. 2 mg): día 1  
Prednisona 100 mg día 1-5

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/día iv: día 1  
Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/día iv días 1-3  
Ciclofosfamida 200 mg/m<sup>2</sup>/día iv: día 1-3  
Mitoxantrona 6 mg/m<sup>2</sup>/día iv Día 1

R FM cada 28 días

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/día iv: día 1  
Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/día iv días 1-3  
Mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup>/día iv día 1

R-FC cada 28 días

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/día iv: día 1  
Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/día iv días 1-3  
Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup>/día iv: día 1-3

ESHAP

Etoposido 60 mg/m<sup>2</sup> Días 1-4 iv  
Methylprednisolona 500 mg/m<sup>2</sup> Días 1-4 iv  
Citarabina 2 gr/m<sup>2</sup> en 2 horas inf iv  
Día 5  
Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> Días 1-4 inf. cont.

ASHAP

Doxorrubicina 10 mg/m<sup>2</sup>/día iv: Día 1-4 inf. cont.  
Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> Días 1-4 inf. Cont.  
Citarabina 1.5 gr/m<sup>2</sup> en 2 horas inf. iv Día 5  
Methylprednisolona 500 mg/m<sup>2</sup> Días 1-5 iv

**Nota.** Los criterios de evidencia se basaron en los empleados por el Instituto Nacional del Cancer USA (NCI) y del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

**Bibliografía**

1. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al.** World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematologic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-airlis house, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835.
2. **Müller MB, Christensen BE, Pedersen NT.** Prognosis of localized diffuse large B-cell lymphoma in younger patients. *Cancer* 98(3): 516-21, 2003.
3. **Glantz MJ, Cole BF, Recht L, et al.** High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 16(4): 1561-7, 1998
4. **Van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al.** Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 91(4): 1178-84, 1998
5. **Kaminski MS, Coleman CN, Colby TV, et al.** Factors predicting survival in adults with stage I and II large-cell lymphoma treated with primary radiation therapy. *Ann Intern Med* 104(6): 747-56, 1986
6. **Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, et al.** Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. *J Clin Oncol* 7(9): 1295-302, 1989.
7. **Jones SE, Miller TP, Connors JM.** Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with

- initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 7(9): 1186-91, 1989
8. **Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al.** Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339(1): 21-6, 1998.
  9. **Glick JH, Kim K, Earle J, et al.** An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs. CHOP + radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma (NHL). [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 14: A-1221, 391, 1995.
  10. **Horning SJ, Weller E, Kim K, et al.** Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 22(15): 3032-8, 2004.
  11. **Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al.** Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 20(1): 197-204, 2002.
  12. **Tondini C, Zanini M, Lombardi F, et al.** Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 11(4): 720-5, 1993.
  13. **Gordon LI, Harrington D, Andersen J, et al.** Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 327(19): 1342-9, 1992.
  14. **Cooper IA, Wolf MM, Robertson TI, et al.** Randomized comparison of MACOP-B with CHOP in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. The Australian and New Zealand Lymphoma Group. *J Clin Oncol* 12(4): 769-78, 1994.
  15. **Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al.** Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). *J Clin Oncol* 21(13): 2466-73, 2003.
  16. **Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al.** CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346(4): 235-42, 2002.
  17. **Pfreundschuh MG, Trümper D, Ma A, et al.** Randomized intergroup trial of first line treatment for patients  $\leq 60$  years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab-early stopping after the first interim analysis. [Abstract] *J Clin Oncol* 22 (Suppl 14): A-6500, 558s, 2004
  18. **Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al.** International Consensus Conference on high-dose therapy with hematopoietic stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury. *Ann Oncol* 10(1): 13-9, 1999.
  19. **Freedman AS, Takvorian T, Anderson KC, et al.** Autologous bone marrow transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: very low treatment-related mortality in 100 patients in sensitive relapse. *J Clin Oncol* 8(5): 784-91, 1990.
  20. **Phillips GL, Fay JW, Herzig RH, et al.** The treatment of progressive non-Hodgkin's lymphoma with intensive chemoradiotherapy and autologous marrow transplantation. *Blood* 75(4): 831-8, 1990.
  21. **Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al.** Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333(23): 1540-5, 1995.
  22. **Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al.** Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 71(1): 117-22, 1988.
  23. **Rodriguez MA, Cabanillas FC, Velasquez W, et al.** Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 13(7): 1734-41, 1995.
  24. **Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al.** Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 92(6): 1927-32, 1998
  25. **Guglielmi C, Gomez F, Philip T, et al.** Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol*

- 16(10): 3264-9, 1998.
26. **Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al.** Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 19(2): 406-13, 2001.
  27. **Escalón MP, Champlin RE, Saliba RM, et al.** Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: a promising salvage therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma whose disease has failed a prior autologous transplantation. *J Clin Oncol* 22(12): 2419-23, 2004.
  28. **Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, et al.** Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 104(12): 3797-803, 2004.
  29. **Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al.** Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 19(19): 3918-28, 2001.
  30. **Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al.** Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20(10): 2453-63, 2002.
  31. **Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, et al.** Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 99(12): 4336-42, 2002.
  32. **Jaffe E.** Histopathology of the Non-Hodgkin Lymphomas and Hodgkin disease. The Lymphomas. WB Saunders 1998. 5; 77-106.
  33. **Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saenz R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde García E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, García Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeck A, Haioun C, Le Blanc M, Lister AT, López-Guillermo A, Mc. Laughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E.** Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
  34. **Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, Gascoyne RD, Chan WC, Fisher RI, Braziel RM, Rimsza LM, Grogan TM, Miller TP, Le Blanc M, Greiner TC, Weisenburger DD, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Smeland EB, Kvaloy S, Holte H, Delabie J, Connors JM, Iqbal SM, Ouyang Q, Lister TA, Davies AJ, Norton AJ, Muller-Hermelink HK, Ott G, Campo E, Montserrat E, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Yang L, Powell J, Zhao H, Goldschmidt N, Chiorazzi M, Staudt LM, et al.** Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 2159-2169.
  35. **Mac Manus MP, Hoppe RT.** Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996. Apr; 14(4): 1282-90.
  36. **Petersen PM, Gospodarowicz M, Tsang R, Pintilie M, Wells W, Hodgson D, Sun A, Crump M, Patterson B, Bailey D.** Long-term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone. *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post Meeting edition) Vol 22, No 14S (July 15 supplement), 2004: 6521.
  37. **Seymour JF, Pro B, Fuller LM, Mannung JT, Hagemester FB, Romaguera J, Rodriguez MA, Ha CS, Smith TL, Ayala A, Hess M, Cox JD, Cabanillas F, Mc Laughlin P.** Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003 Jun 1; 21(11): 2115-22.
  38. **Ardshna KM, Smith P, Norton A, et al.** Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 362: 516-522.
  39. **Freedman A, Friedberg J.** Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphomas. 2004



- UpToDate
40. **Mc. Laughlin P, Fuller LM, Velasquez WS, et al.** Stage III follicular lymphoma: Durable remissions with combined chemotherapy-radiotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1987; 5: 867.
  41. **Flinn IW, Byrd JC, Morrison C, Jamison J, Diehl LF, Murphy T, Piantadosi S, Seifter E, Ambinder RF, Vogelgsang G, Grever MR.** Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. *Blood* 2000 Jul 1; 96(1): 71-5.
  42. **Mc. Laughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al.** rituximab chimeric anti\_CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-33.
  43. **Hiddemann W, Forstpointner R, Kneba M, Schmitz N, Schmitz R, Metzner B, Reiser M, Lengfelder E, Woermann B, et al.** The addition of rituximab to combination chemotherapy with CHOP has a long lasting impact on subsequent treatment in remission in follicular lymphoma but not in mantle cell lymphoma: Results of two prospective randomized studies of The German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Session type: Oral. Blood* 2004. 104: 50a (abstract 161).
  44. **Marcus J, Imrie K, Belch A, et al.** CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
  45. **Herold M, Pasold R, Srock S, et al.** Results of a prospective randomised open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucile, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 2004; 104: 584a (abstract).
  46. **Zinzani PL, on behalf of an Italian Cooperative Study Group on Lymphoma.** A randomized trial of fludarabine and mitoxantrone plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment in patients with follicular lymphoma. (abstract). *Blood* 2001; 98: 844a.
  47. **Gribben JG, Neuberg D, Freedman AS, Gimmi CD, Pesek KW, Barber M, Saporito L, Woo SD, Coral F, Spector N, et al.** Detection by polymerase chain reaction of residual cells with the bcl-2 translocation is associated with increased risk of relapse after autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *Blood* 1993 Jun 15; 81(12): 3449-57.
  48. **Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, et al.** The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* 1998; 91: 2955.
  49. **Ghielmini M, Schmitz SE, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al.** Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event free survival and response duration compared with standard weekly X 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416-23.
  50. **Hochster H, Weller E, Ryan T, Habermann M, Gascoyne R, Frankel S, Horning S.** Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer and Leukemia Group B. Results of E1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in indolent lymphoma (NHL). *J of Clin Oncol*. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 6502.
  51. **Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Tendler CL, Brice P, Haioun C, Gabarre J, Pignon B, Tertian G, Bouabdallah R, Rossi JF, Doyen C, Coiffier B.** Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa 2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe D'Etudes des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. *J Clin Oncol* 1998 Jul; 16(7): 2332-8.
  52. **Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Grund M, et al.** Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 2667-74.
  53. **Deconinck E, Foussard C, Milpied N, et al.** high dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter trial study by the GOELAMS. *Blood* 2005.
  54. **Sebban C, Belanger C, Brousse N, et al.** Comparison

- of CHVP + Interferon with CHOP Followed by Autologous Stem Cell Transplantation with a TBI Conditioning Regimen in Untreated Patients with High Tumor Burden Follicular Lymphoma: Results of The Randomized GEL94 Trial (G.E.L.A: Study Group) *Blood* 2003; 102: 354a
55. **Freedman AS, Ritz J, Neuberg D, Anderson KC, Rabinowe SN, Mauch P, Takvorian T, Soiffer R, Blake K, Yeap B, et al.** Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1991 Jun 1;77(11): 2524-9.
  56. **Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR, Bishop MR, Kessinger A, Armitage JO.** High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 445-50.
  57. **Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnson HE, Doordijn JK, Sydes MR, Kvalheim G.** High-dose therapy improves progression-free survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003 Nov 1;21(21): 3918-27.
  58. **Magni M, Di Nicola M, Devizzi L, et al.** Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: Evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 2000; 102:2351.
  59. **Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, Lee MS, Okoroji GJ, Hagemester FB, Korbling M, Younes A, Ippoliti C, Gajewski JL, Mc Laughlin P, Anderlini P, Donato ML, Cabanillas FF, Champlin RE.** Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001 Dec 15; 98(13): 3595-9.
  60. **Cheson BD.** Radioimmunotherapy of non-hodgkin lymphomas. *Blood* 2003; 101:391-8.
  61. **Witzig TE, White CA, Gordon LI, et al.** Safety of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular or transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1263.

## Participantes

- Dra. Acosta Giselle, Prof. de Anatomía Patológica
- Dra. Arbes Patricia, Patóloga
- Dr. Baubeta Alberto, Hematólogo FEMI
- Dra. Bonomi Rossana, Hematóloga Esp. en Genética Asoc. Española
- Dra. Beñarán Beatriz, Hematóloga Ex Prof, Adj. Medicina y Asistente de Hematología, CRAMI
- Dr. Bodega Enrique, Ex Prof. Adj. Clínica Hematológica Dir. Serv. Hematología Hospital Maciel
- Dr. Borelli Gabriel, Asistente Clínica Hematológica, Serv. Hematología Hospital Maciel
- Dra. Bruzzone Margarita, Clínica Médica C
- Dr. Camacho Luis, Clínica Médica C
- Dra. Caneiro Ada, Hematóloga Hospital Británico
- Dra. Carnelli Alicia, Oncóloga COMEPA, Hospital Escuela del Litoral Paysandú FEMI
- Dr. Carnelli Américo, Oncología Clínica
- Dra. Carrizo Cecilia, Ex Asistente de Clínica Hematológica, Prof. Adj. Clínica Médica Hosp. Maciel
- Dra. Cawen Laura, Oncología Clínica
- Dra. Ceres Alicia, Ex Prof. Adj. Clínica Hematológica, Hematóloga Círculo Católico
- Dra. Costa Virginia, Ex Asistente de Clínica Hematológica Prof. Adj. Clínica Médica 2 Hospital Pasteur, Hospital Militar
- Dr. Correa Fernando, Ex Asistente de Clínica Hematológica, Prof. Adj. Clínica Médica
- Dr. Cuña Algenor, FEMI
- Dra. Damiano Sandra, Hematóloga INDO
- Dau Carlos, Hematólogo del INDO
- Dra. Delgado Lucía, Prof. Agdo. Oncología Clínica
- Dr. De Bellis Roberto, Prof. de Hematología, Hospital Británico
- Dra. Decola Adriana, Oncología Clínica
- Dra. De Galvez Gabriela, Asistente, Clínica Hematológica
- Dr. Desiervo Andrés, Clínica Hematológica
- Dra. Díaz Andrea, Ex Asistente de Clínica Hematológica
- Dra. Díaz Lilián, Prof. Agdo. Clínica Hematológica
- Dra. Di Matteo Carina, Prof. Adj. Anatomía Patológica
- Dra. Estévez Ana Laura, Hematóloga Hospital de San José, AMSJ, FEMI
- Dr. Gabus Raúl, Ex Asistente de Clínica Hematológica Servicio Hematología Hospital Maciel, Hosp. Evangélico
- Dr. Galeano Sebastián, Hematólogo Servicio Hematología Hospital Maciel
- Dra. García Ana María, Ex Prof. Adj. Clínica Hematológica Prof. Agdo. Laboratorio de Patología Clínica Hospital Pereira Rossell
- Dra. García Fontes Margarita, Prof. Adj. Radiología
- Dra. González Marianela, Hematóloga Hospital de Salto
- Dra. Gossio Elvira, Hematóloga Casa de Galicia, CUDAM, CAMEDUR, Durazno FEMI
- Dr. Giordano Hugo, Esp. en Laboratorio Clínico Asoc. Española
- Dra. Gualco Gabriela Esp Anatomía Patológica
- Dra. Guillermo Cecilia, Ex Prof. Adj. Clínica Hematológica, Hematóloga CITMO
- Dra. Iglesias Teresa, Lab. Central Hospital de Clínicas
- Dr. Isaurralde Hugo, Ex Asistente de Clínica Hematológica, Prof. Adj. Dpto. Emergencia Hospital de Clínicas, CITMO
- Dra. Jordan Ximena, Clínica Hematológica
- Dra. Kescherman Francis, Asistente Clínica Médica A
- Dra. Kollar Patricia, Ex Asistente de Clínica Hematológica, Servicio Hematología Hospital Maciel
- Dra. Lens Daniela, Hematóloga, Prof. Adj. Dpto. Básico de Medicina
- Dra. Lizarralde Adelina, Hematóloga CAMS Soriano, AMEDRIN Fray Bentos, FEMI
- Dr. Lorenzelli Amilcar, FEMI
- Dra. Magariños Alicia, Ex Asistente de Clínica Hematológica, Presidente Soc. Hematología del Uruguay, Serv. Hematología Hospital Maciel, CASMU, Casa de Galicia
- Dr. Marchetti Nicolás, Hematólogo Maldonado
- Dra. Mariño Ana, Prof. Agda. Anatomía Patológica
- Dra. Martínez Claudia, Clínica Hematológica, Casa de Galicia
- Dr. Martínez Lem, Ex Asistente de Clínica Hematológica, Director Serv. Hematología Hospital Militar, Asoc. Española
- Dr. Méndez Manuel, Anatomía Patol.
- Dra. Moirano Claudia, Hematóloga Hospital Rivera
- Dra. Monteserin Noela, Clínica Hematológica
- Dra. Moro Isabel, Clínica Hematológica
- Dra. Motta Gabriela, CH Pereira Rossell, MUCAM
- Dra. Murieda Berta, Hematóloga INDO
- Dra. Musto Ma Luisa, Anatomía Patológica

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

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

Dr. Noble Marcelo, Hospital de Florida, FEMI

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

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

Dra. Parodi Mónica, Clínica Hematológica, SMI, CUDAM

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

Dra. Piriz Beatriz, Hematóloga Hospital Lavalleja- FEMI

Robinsón Ma. Isabel, Residente Anatomía Patológica

Dr. Rodríguez Robinsón, Prof. Agdo. Oncología Clínica

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

Dr. Daniel Porta

Dra. Rettig Karen, Clínica Hematológica

Dra. Rocca Alejandra, Clínica Hematológica

Dra. Rojo Ana Luz, Hematóloga Hospital Policial

Dr. Sclavi Jorge, Hospital de Rivera

Dr. Fernando Sempol.

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

Dra. Stevenazzi Mariana, Asistente Clínica Hematológica

Dra. Suárez Liliana, Asistente Ontología Clínica

Dra. Sundberg Florencia, CH Pereira Rossell, CRAMI

Dra. Tejeira Natalia, Clínica Hematológica

Dra. Testa Graciela, Hematóloga Hospital Salto-FEMI

Dra. Topolansky Laura, Asistente Clínica Hematológica, CITMO

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

Dra. Uriarte Rosario Licenciada en Ciencias Soc. Española

Dra. Uturbey Faride, Asistente de Citogenética Hematóloga

Dr. Varela Daniel, Prof. Agdo. de Clínica Quirúrgica

Dr. Vázquez Alberto, Serv. Hematología Hospital Maciel

## Obituario

Nómina de colegas fallecidos en el mes de noviembre de 2005  
Dr. Roberto Freijeiro Cotelo  
Falleció el 04.11.05.  
Radicado en Montevideo. Ejerció Neumología.

Nómina de colegas fallecidos en el mes de octubre de 2005  
Dr. Ricardo Vivas Bordoni.  
Falleció el 27.10.05.  
Radicado en Canelones. Ejerció Medicina General.

Dr. Milton Faravelli Mora.  
Falleció el 26.10.05.  
Radicado en Montevideo. Ejerció Medicina General.

Dr. Sergio Ximénez Sobrero.  
Falleció el 17.10.05.  
Radicado en Montevideo. Ejerció Cirugía.