



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA EN EL PERÍODO 2007 – 2012.

Marcos Arango Barrientos

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2014

Características clínicas de los pacientes con linfoma de células del manto atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología en el período 2007 – 2012.

Marcos Arango Barrientos

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Hematología

Director (a): Leonardo José Enciso Olivera, MD.

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2014

La brevedad es la hermana del talento.

Anton Pavlovich Chekhov

Resumen

El objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas y los resultados del tratamiento inicial de los pacientes con linfoma de células del manto atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2007 y 2012. Se llevó a cabo un estudio tipo serie de casos. Se incluyeron 41 pacientes, con una edad promedio de 60.5 años (DE \pm 10.5). La mayor parte de ellos tenían enfermedad avanzada al momento de la presentación (85%). El compromiso de la médula ósea y la afectación extranodal fueron frecuentes, encontrándose en 73% y 39% de los casos, respectivamente. Los esquemas de quimioterapia de primera línea empleados con mayor frecuencia fueron R CHOP y R HyperCVAD, en 37% y 29% de los pacientes, respectivamente. Tras la quimioterapia de primera línea se logró alcanzar una respuesta completa en 64% de los pacientes. La neutropenia febril fue una complicación común, presentándose en 42% de los casos. Dieciocho individuos recibieron quimioterapia de segunda línea por progresión de la enfermedad o recaída.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin, linfoma de células B, linfoma de células del manto.

Abstract

The aim of this study was to describe the clinical characteristics as well the treatment results among patients with mantle cell lymphoma treated in the Instituto Nacional de Cancerología in the period between the years 2007 and 2012. A case series study was performed. Forty-one patients were included; mean age of the individuals was 60.5 years (SD \pm 10.5). Most of them had advanced disease at the time of initial presentation (85%). Bone marrow affection and extranodal involvement were frequently seen, in 73% and

39% of the cases respectively. First line chemotherapy regimens that were used most frequently were R CHOP and R HyperCVAD, in 37% and 29% of the patients, respectively. A complete response was achieved in 64% of the patients after first line chemotherapy. Febrile neutropenia was a frequent complication, it was found in 42% of the cases. A second line of chemotherapy was needed in 18 individuals due to disease progression or relapse.

Keywords: Non-Hodgkin's lymphoma, B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras.....	XI
Lista de tablas	XII
Lista de abreviaturas	XIII
Introducción	1
1. Marco teórico	3
1.1 Origen de la neoplasia y fisiopatología	4
1.2 Manifestaciones clínicas	5
1.3 Tratamiento	6
1.4 Pronóstico	9
2. Metodología.....	11
2.1 Pregunta de investigación.....	11
2.2 Objetivos	11
2.2.1 Objetivo general	11
2.2.2 Objetivos específicos	11
2.3 Tipo de estudio.....	12
2.4 Población de estudio.....	12
2.5 Criterios de selección.....	12
2.5.1 Criterios de inclusión	12
2.5.2 Criterios de exclusión	12
2.6 Variables del estudio.....	13
2.7 Plan de análisis	19
2.8 Aspectos éticos	20
3. Resultados.....	23
3.1 Características de la población	23
3.2 Presentación clínica y hallazgos paraclínicos.....	23
3.3 Características histopatológicas	25
3.4 Tratamiento de primera línea y toxicidad asociada.....	26
3.5 Estrategias de consolidación de la respuesta	28
3.6 Tratamiento de segunda línea	28
3.7 Seguimiento de los pacientes	29
4. Discusión.....	31

5. Conclusiones y recomendaciones.....	39
5.1 Conclusiones	39
5.2 Recomendaciones	40
A. Anexo: Formato de recolección de los datos	41
Bibliografía	46

Lista de figuras

	Pág.
Figura 3-1: Supervivencia libre de evento de los pacientes del estudio.	29

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2-1: Definición operacional de las variables del estudio	13
Tabla 3-1: Características de los pacientes del estudio	24
Tabla 3-2: Características inmunofenotípicas de las muestras de los pacientes.....	26
Tabla 3-3: Esquemas de quimioterapia de primera línea utilizados en los pacientes.....	27
Tabla 3-4: Respuesta lograda tras la administración del primer esquema de quimioterapia en los pacientes	27
Tabla 3-5: Probabilidad de logro de una respuesta óptima tras recibir la primera línea de quimioterapia.....	27
Tabla 3-6: Esquemas de quimioterapia de segunda línea utilizados en los pacientes	28

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>ADN</i>	Ácido desoxirribonucleico
<i>CDK</i>	Cinasa dependiente de ciclina
<i>CHOP</i>	Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
<i>DHL</i>	Deshidrogenasa láctica
<i>DE</i>	Desviación estándar
<i>ECOG</i>	<i>Eastern cooperative oncology group</i>
<i>FISH</i>	Hibridación in-situ fluorescente
<i>IMC</i>	Índice de masa corporal
<i>INC</i>	Instituto Nacional de Cancerología
<i>LCM</i>	Linfoma de células del manto
<i>MCL II</i>	<i>Mantle cell lymphoma II</i> (protocolo nórdico de quimioterapia)
<i>MIPI</i>	<i>Mantle cell lymphoma international prognostic index</i>
<i>RIQ</i>	Rango intercuartil
<i>RIT</i>	Radioinmunoterapia
<i>R ASHAP</i>	Rituximab, doxorubicina, metilprednisolona, citarabina, cisplatino
<i>R CHOP</i>	Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
<i>R ChI</i>	Rituximab y clorambucilo
<i>R CVP</i>	Rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona
<i>R DHAP</i>	Rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino
<i>R ESHAP</i>	Rituximab, etoposido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino
<i>R FCM</i>	Rituximab, fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona
<i>R HyperCVAD</i>	Rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona
<i>R ICE</i>	Rituximab, ifosfamida, carboplatino y etoposido
<i>R MetilPDN</i>	Rituximab y metilprednisolona

Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) es una enfermedad neoplásica que representa entre 4% y 9% de todos los casos de linfoma no Hodgkin y cuya frecuencia de presentación aumenta a medida que la población envejece [1]. Tiene además una importante tendencia a presentarse inicialmente en estadios avanzados, lo cual tiene un impacto adverso en el pronóstico de los individuos afectados [1,2]. Recientemente se han planteado nuevas estrategias de tratamiento con quimioterapia intensiva para mejorar el pronóstico de los pacientes [3,4]. Estos regímenes intensivos frecuentemente requieren ser administrados en el ámbito hospitalario, lo cual proporciona una oportunidad óptima para realizar estudios relacionados con esta neoplasia.

Las características clínicas de los pacientes locales afectados por el LCM no han sido ampliamente descritas, tampoco se dispone de información sobre el grado de implementación de algunas de las nuevas estrategias terapéuticas disponibles para tratar la entidad.

A partir de la información obtenida a través del presente estudio se incrementará el conocimiento disponible en el área y eventualmente se podrá facilitar la realización de guías para el manejo de los pacientes en el ámbito local, específicamente aplicables a los enfermos atendidos en la institución en donde se recolectó la información. De manera adicional, los resultados de la investigación podrían ser utilizados para plantear nuevos proyectos relacionados con el mismo tópico, tal como estudios clínicos que evalúen intervenciones en este grupo de pacientes.

1. Marco teórico

El LCM es una neoplasia de células B maduras que presenta características propias de los linfomas indolentes, tal como la resistencia a la erradicación completa de las células neoplásicas unidas a un comportamiento clínico agresivo, lo cual confiere un mal pronóstico a aquellos individuos afectados por la entidad [1]. Se estima que el LCM representa aproximadamente entre 4% y 9% de todos los casos nuevos de linfoma no Hodgkin, lo cual equivale a una incidencia aproximada de 2500 a 3500 nuevos casos cada año según datos de series europeas y estadounidenses [5,6]. La mayoría de estos casos ocurren en personas mayores de 60 años y se ha demostrado claramente un incremento en la frecuencia de presentación de la entidad a medida que la población envejece [6]. Aunque la enfermedad pareciera ser más frecuente en personas de género masculino y de raza blanca, las diferencias respecto a otros grupos poblacionales no son muy marcadas [1,5]. En nuestro país no se dispone de información sólida sobre la frecuencia de esta neoplasia. Desde el punto de vista histopatológico, el LCM tiene un perfil de expresión antigénica característico, el cual permite que se realice un diagnóstico preciso a partir de la valoración inmunohistoquímica [1]. Este perfil incluye la expresión de los marcadores de célula B madura CD19, CD20 y CD22 acompañados de CD5, CD43 y de la expresión en superficie de inmunoglobulina. Típicamente, los antígenos CD10, CD23 y BCL6 no se expresan en niveles significativos. Además de lo anterior, la detección de la expresión de la Ciclina D1 por técnicas inmunohistoquímicas es altamente sugestiva de esta entidad, encontrándose en más del 90% de los casos [7]. En cuanto a la morfología de las lesiones, se han caracterizado tres tipos de patrones; uno nodular, uno difuso y uno mixto. Se describen también una serie de variantes citológicas propias de esta malignidad, la clásica y la agresiva (esta a su vez incluye las variantes blastoide y pleomórfica) [7,8].

1.1 Origen de la neoplasia y fisiopatología

El origen celular de la neoplasia parece estar en una pequeña población de linfocitos B maduros, los cuales producen anticuerpos de baja afinidad pero de alta reactividad contra múltiples antígenos. Estos linfocitos colonizan la zona del manto de los folículos linfoides normales y no han sido expuestos a la reacción centro-germinal en la gran mayoría de casos [9,10]. No se ha identificado un agente infeccioso ni algún tipo de exposición ambiental o laboral que aumente significativamente el riesgo de desarrollar la entidad [6]. Se han propuesto como elementos patogénicos básicos una serie de alteraciones en los mecanismos moleculares que regulan la proliferación y la supervivencia celular. Específicamente, se describe un evento oncogénico inicial que ocurre en el estadio Pre-B de diferenciación linfoide en la médula ósea cuando se lleva a cabo el proceso de recombinación de los genes de las cadenas de inmunoglobulinas, la translocación (11;14)(q13;q32) [9]. Esta translocación se encuentra en el 95% de los casos de LCM y conduce a una yuxtaposición de los genes *IGH* y *CCND1*, permitiendo que se presente una expresión incrementada del producto del segundo gen, la Ciclina D1 [11]. Esta proteína se une a dos cinasas dependientes de ciclinas (CDK4 y CDK6) y este complejo a su vez fosforila la proteína pRB1 evitando su funcionamiento normal como supresor de la progresión del ciclo celular y permitiendo la entrada de la célula a la fase S. La proteína p27, la cual se comporta como un inhibidor de la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular tampoco puede funcionar en forma usual pues es atrapada por los complejos formados entre la Ciclina D1 y CDK4 [7]. En el esquema patogénico clásico se describen una serie de alteraciones cromosómicas secundarias que se asocian a pérdida de material genético, están presentes hasta en 80% de los pacientes y tienen como denominador común la capacidad de afectar otros elementos de control del ciclo celular y algunos componentes que hacen parte de la respuesta normal al daño del ADN. Los cromosomas más frecuentemente involucrados en forma secundaria son el 13 y el 17, los cuales contienen los genes de la proteína pRB1 y la proteína p53 respectivamente [12]. En forma paralela a la alteración de la regulación del ciclo se describe un incremento de la proliferación celular que es el reflejo de la disfunción de varias vías de señalización intracelular y que ha sido medido en forma indirecta a través de índices histopatológicos, permitiendo establecer una correlación entre estos últimos con el pronóstico de los individuos afectados [9].

A partir de lo antes expuesto, el LCM puede entenderse como una entidad en la cual ocurren una serie de eventos patogénicos sucesivos con un efecto acumulativo que llevan a un cambio progresivo en las características de las células malignas, las cuales aumentan su grado de proliferación y pueden modificar sus características citomorfológicas.

1.2 Manifestaciones clínicas

Cerca del 90% de los pacientes con LCM se presentan inicialmente en estadios avanzados de la enfermedad [13,14]. Pese a lo anterior, hasta una tercera parte de estos mismos individuos no tendrán compromiso de la médula ósea por la neoplasia [8,13]. Es entonces el compromiso extranodal encontrado en cerca de la mitad de los pacientes el principal elemento que influencia la estadificación [8,14]. La esplenomegalia es relativamente frecuente en estos individuos, encontrándose al momento del diagnóstico de la entidad en una proporción cercana al 30% [8,13,14]. La enfermedad puede tener una expresión leucémica en un 20 a 60% de los pacientes, haciendo necesario establecer un diagnóstico diferencial con leucemias de linaje linfóide [15,16]. En cuanto a la sintomatología inicial se refiere, se debe destacar la ausencia de síntomas B en más de la mitad de afectados [6,13,14]. Aunque se mencionó previamente que esta entidad afecta principalmente a individuos de edad avanzada, la funcionalidad de los mismos parece ser buena, pues cerca del 80% de los pacientes son clasificados como altamente funcionales al momento de su presentación inicial [5,13,14]. Hay dos manifestaciones clínicas del LCM que merecen especial atención, la primera es el compromiso del tracto gastrointestinal [1]. En la serie de mayor relevancia, la cual es recopilada por Romaguera y cols se describe una cohorte de 68 individuos con compromiso demostrado por técnicas de imagen, endoscopia o histopatología. De estos, solo una cuarta parte tenían algún tipo de sintomatología gastrointestinal que pudiese ser atribuida a la enfermedad de base. El compromiso del colon se encontró en 88% de los casos, mientras la afectación del tracto digestivo superior se identificó en aproximadamente 40% de los pacientes. Sin embargo, el compromiso superior casi siempre estuvo acompañado en forma simultánea de enfermedad colónica [17]. La otra manifestación clínica particular es la afectación del sistema nervioso central por la neoplasia [1]. Aunque las consecuencias de este compromiso son usualmente devastadoras para el paciente, su frecuencia de aparición es relativamente baja, en especial si se toma en cuenta que al momento del

diagnóstico inicial estará presente en menos de 2% de los enfermos. El escenario clínico típico de aparición de esta complicación es dentro del marco de una enfermedad avanzada y en progresión sistémica, con múltiples focos neoplásicos activos y con prominente sintomatología neurológica, que usualmente corresponderá a irritación meníngea y a compromiso de los pares craneanos [18].

1.3 Tratamiento

Un reducido número de individuos se presentará con enfermedad en estadios tempranos, considerando en este grupo a los pacientes con compromiso IA-IIA de acuerdo a la clasificación de *Ann Arbor* [19]. Este grupo parece obtener un sustancial beneficio derivado del tratamiento con radioterapia del campo comprometido, la cual como única terapia logra una respuesta en la mayoría de individuos que la reciben y se asocia con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global de 50% y 70% a los cinco años, respectivamente [20]. El papel que desempeña la quimioterapia en el tratamiento de estos individuos aún no ha sido aclarado.

La mayoría de pacientes con LCM tienen una enfermedad avanzada al momento de la presentación inicial, tal y como ya se mencionó [13,14]. Para ellos hay diferentes regímenes de quimioterapia disponibles, sin haber un estándar definido. La decisión de cual régimen emplear dependerá en gran medida de si el paciente es considerado un potencial candidato a quimioterapia intensiva inicial y manejo posterior con un trasplante autólogo de médula ósea como estrategia de consolidación de la respuesta [19]:

- **Pacientes que no son candidatos a quimioterapia intensiva y a un eventual trasplante de médula ósea:** inicialmente eran tratados con esquemas basados en combinaciones de agentes alquilantes y alcaloides de la vinca con o sin la adición de antracíclicos. Pese a lograr tasas de respuesta total significativas, mayores incluso al 80%, la supervivencia global era baja tras unos periodos de seguimiento relativamente cortos [21]. Otras opciones de tratamiento incluyen la administración de esquemas basados en análogos de las purinas, con los cuales se logran respuestas en más del 60% de los pacientes que las reciben. Nuevamente, la corta duración de la respuesta inicial se convierte en un limitante importante [22]. La adición de la inmunoterapia con rituximab a los regímenes de tratamiento antes mencionados pareciera tener un efecto favorable sobre la tasa

de respuesta y el tiempo libre de progresión y es recomendado por diversos autores [1,2]. El estudio más representativo al respecto fue realizado por un grupo alemán que evaluó la respuesta de los pacientes al esquema CHOP con o sin adición de rituximab. Se logró aumentar la respuesta en forma estadísticamente significativa y más importante aún, se prolongó el tiempo a la falla terapéutica en casi siete meses (21 meses contra 14 meses, $P = 0.01$) [23].

- **Pacientes que son candidatos a quimioterapia intensiva y a un eventual trasplante de médula ósea:** aquellos individuos que se consideren en óptimas condiciones y sin comorbilidades significativas podrían ser tratados con esquemas de quimioterapia de alta intensidad y según el protocolo empleado, luego ser llevados a un trasplante autólogo de médula ósea como parte de una estrategia de terapéutica definida. A partir de la experiencia acumulada con regímenes basados en antracíclicos el grupo nórdico ha diseñado un protocolo de tratamiento que emplea un esquema tipo CHOP modificado, cuya administración se alterna con la de altas dosis de citarabina y además emplea rituximab. Con la combinación anterior se logra alcanzar una respuesta en más del 90% de los pacientes, los cuales posteriormente deberán recibir consolidación con trasplante [4]. Se dispone ya del resultado del seguimiento extendido de este grupo de pacientes en el cual se reporta una mediana de supervivencia libre de evento superior a los siete años y una mediana de supervivencia global mayor a 10 años [24]. Mención aparte merece el esquema R HyperCVAD para LCM implementado por el grupo del *MD Anderson*, el cual también incluye un tratamiento combinado con un antracíclico, un agente alquilante y dosis altas de citarabina. Este esquema a diferencia del antes mencionado no considera el trasplante como un componente intrínseco del tratamiento del paciente, sin embargo por la toxicidad del mismo solo debe ser administrado a personas menores de 65 años y sin comorbilidades previas significativas. Se reportan en el estudio original y en el de extensión resultados muy alentadores, los pacientes incluidos logran una respuesta completa en 87% de los casos, la mediana del tiempo a la falla del tratamiento es de 4.6 años y tras una mediana de seguimiento de ocho años, más de la mitad del total de los pacientes aún están vivos [3,25]. Sin embargo, se debe tener presente que cerca de un tercio de los pacientes originalmente incluidos en el estudio no pudieron recibir la totalidad de ciclos de quimioterapia del esquema

por toxicidad [3], cifra que contrasta con la reportada por el grupo nórdico según la cual más del 90% de los pacientes completaron todos los ciclos de terapia pautados [4,24]. A la luz de los resultados anteriores se puede concluir que la utilización simultánea de altas dosis de citarabina y rituximab adicionados a esquemas con combinaciones variables de antracíclicos y alquilantes constituyen la mejor opción de tratamiento a largo plazo de los pacientes con LCM que se consideren en capacidad de tolerar la potencial toxicidad asociada con la quimioterapia.

La más reciente novedad en cuanto al tratamiento de los pacientes con LCM consiste en explotar la expresión del antígeno CD20 en las células neoplásicas como un blanco terapéutico que permitiría una terapia de mantenimiento a largo plazo. De hecho, en el protocolo del grupo nórdico mencionado anteriormente se contemplaba el uso de rituximab como estrategia preventiva para evitar la recaída clínica en el grupo de pacientes que habían recibido trasplante de médula y presentaban marcadores moleculares de la enfermedad positivos [24]. Quizás el contexto clínico en el cual la estrategia preventiva con rituximab sería de mayor utilidad es precisamente en aquellos pacientes que no son candidatos a recibir trasplante como consolidación de la respuesta. Ya se conocen los resultados de dos estudios al respecto, los cuales proporcionan la mejor evidencia disponible de la utilidad del mantenimiento con rituximab en pacientes con LCM. En el primero de ellos, el grupo europeo de LCM realiza una aleatorización inicial de individuos mayores de 60 años a un esquema basado en un análogo de purinas o a uno basado en un antracíclico, aquellos pacientes que respondían al tratamiento inicial se asignaban a una estrategia de mantenimiento con interferón o con rituximab. Se logró demostrar que los individuos que recibían mantenimiento con rituximab tenían un riesgo de morir o de sufrir progresión de la enfermedad 45% menor que el encontrado en los pacientes del grupo que recibía interferón, sugiriendo incluso un potencial beneficio en la mortalidad global [26]. El segundo estudio, realizado por el grupo finlandés utiliza un régimen de inducción prolongado compuesto por diez ciclos totales, que incluye la administración de esquemas tipo CHOP, citarabina en dosis altas, rituximab y fludarabina. Tras finalizar la inducción los pacientes recibían mantenimiento bimensual con rituximab. Los autores informan una tasa de respuesta global del 95%, una supervivencia libre de evento y una supervivencia global de 70% y 72% respectivamente tras cuatro años de seguimiento [27]. Pese a estos resultados prometedores, la

estrategia de mantenimiento con rituximab no está plenamente incorporada en la práctica clínica hasta la fecha [1,19].

Las opciones para el tratamiento de los pacientes que recaen o que son refractarios a la quimioterapia inicial son múltiples y no se cuenta con estudios de alta calidad que favorezcan la utilización de una estrategia en particular. Se ha demostrado la utilidad del rituximab, bien sea como monoterapia o como parte de esquemas combinados junto a otros agentes antineoplásicos en más de la tercera parte de los individuos que lo reciben, sin embargo la duración de la segunda repuesta usualmente es corta [28,29]. Otros agentes como el bortezomib o el temsirolimus han sido propuestos como opciones de tratamiento para estos pacientes, sin embargo la experiencia con ellos es limitada [30,31]. Probablemente la mejor opción sea asociar rituximab con un esquema de medicamentos a los cuales el paciente no ha sido expuesto previamente [1,2,19].

Mención aparte merece la radioinmunoterapia como opción terapéutica para los pacientes afectados por el LCM, la cuál ha sido empleada en dos contextos diferentes [32]. En el primero de ellos, se administra de forma similar a lo que constituiría un régimen de consolidación de la respuesta inicial tras recibir tratamiento con un esquema de quimioterapia [33]. En el segundo escenario clínico es empleada como una estrategia de rescate para los pacientes que no responden o recaen [34]. Los resultados son prometedores y esta podría llegar a ser una importante herramienta terapéutica futura para el tratamiento de los afectados por este tipo linfoma, sin embargo hasta la fecha no se dispone de ensayos clínicos de alta calidad metodológica que permitan extraer conclusiones definitivas al respecto [32].

1.4 Pronóstico

Aunque algunos consideran el LCM una enfermedad incurable y con un reservado pronóstico, se han realizado una serie de esfuerzos para tratar de identificar a los individuos que tienen un mayor riesgo de morir o de sufrir progresión de la enfermedad [2]. Sin embargo, la frecuente presencia de compromiso extranodal impide la utilización de herramientas pronósticas convencionalmente utilizadas en otros tipos de linfomas en este grupo de pacientes [35].

A partir del modelo patogénico básico de la entidad y de la correlación de las alteraciones genéticas con algunas características morfológicas el grupo europeo de estudio del LCM ha internado determinar cuáles parámetros histopatológicos podrían ser de utilidad para

la evaluación pronóstica, encontrando correlación entre el patrón arquitectónico difuso de la neoplasia, un índice mitótico elevado y una alta actividad proliferativa celular con una peor supervivencia global tras un periodo de seguimiento superior a cinco años [8]. Aunque el estudio antes citado incluye un gran número de pacientes la relevancia clínica de este modelo es incierta, pues no incluye otras variables que parecieran tener importancia. Para tratar de mejorar este aspecto dos grupos de trabajo europeos han desarrollado un índice pronóstico exclusivo para los pacientes con LCM, conocido como MIPI (a partir de las siglas en inglés *Mantle cell lymphoma International Prognostic Index*). El índice se deriva de un grupo de más de 400 pacientes y busca identificar a los individuos con mayor riesgo de morir por la enfermedad, para tal fin emplea cuatro variables básicas; la edad, el estado funcional, el valor de deshidrogenasa láctica (DHL) y el conteo de glóbulos blancos del paciente. A los parámetros básicos puede adicionarse el valor del antígeno Ki 67 como marcador de proliferación celular para incorporar al modelo parte del poder discriminativo de los parámetros de histopatología. Con estos elementos se identifican tres grupos claramente separados de pacientes con diferencias en la supervivencia global [14]. Algunos grupos de trabajo han intentado establecer perfiles de expresión genética en los pacientes afectados por la neoplasia para definir grupos con pronósticos divergentes, de forma similar a lo que ya se viene realizando en los casos de linfoma B difuso de célula grande [36,37]. Desafortunadamente la aplicación de las técnicas necesarias para obtener esta información es limitada en nuestro medio, ante lo cual la reproducibilidad de los resultados no puede ser establecida.

Pese a que el MIPI y las características mencionadas son herramientas útiles para clasificar a los individuos en grupos con diferentes probabilidades de presentar desenlaces adversos su principal limitación radica en que por sí mismos no permiten realizar una terapia adaptada al riesgo de cada paciente en particular [1].

2. Metodología

2.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas, los esquemas de tratamiento de primera línea administrados con mayor frecuencia y la respuesta a los mismos, en los pacientes con linfoma de células del manto atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), en Bogotá, Colombia, entre el año 2007 y el año 2012?

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo general

Describir las características clínicas y los resultados del tratamiento inicial de la cohorte de pacientes con linfoma de células del manto atendidos en el INC en el período comprendido entre los años 2007 y 2012.

2.2.2 Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas y antropométricas básicas de los pacientes al momento de la primera evaluación.
2. Caracterizar el estadio clínico, el estado funcional y el valor de algunos parámetros de laboratorio de los pacientes.
3. Describir las características histopatológicas e inmunofenotípicas de las muestras de los pacientes.
4. Describir los regímenes de tratamiento de primera línea utilizados y la respuesta lograda.
5. Cuantificar la frecuencia de neutropenia febril en los pacientes tras la administración de los regímenes de tratamiento de primera línea.
6. Medir la frecuencia de utilización de las estrategias de consolidación de la respuesta inicial.

7. Describir cuáles son las alternativas terapéuticas empleadas con mayor frecuencia en los pacientes que recaen o son refractarios tras el tratamiento inicial, cuál es la respuesta lograda y si la toxicidad asociada permitió su aplicación.
8. Calcular la supervivencia global y libre de evento de los pacientes del estudio.

2.3 Tipo de estudio

Estudio descriptivo y retrospectivo, tipo serie de casos.

2.4 Población de estudio

Pacientes consecutivos con diagnóstico de LCM valorados por el Servicio de Hematología del INC atendidos en el período antes mencionado y que sean identificados a partir de los registros disponibles de los servicios de patología, hospitalización y consulta externa.

2.5 Criterios de selección

2.5.1 Criterios de inclusión

- Individuos mayores de 18 años de edad independientemente del estado funcional de acuerdo a la clasificación ECOG al momento de la evaluación.
- Diagnóstico histopatológico confirmado de LCM a partir de los reportes de patología disponibles en el INC.
- Tener al menos una valoración clínica por miembros del Servicio de Hematología del INC que este registrada en la historia clínica.
- Haber recibido al menos un ciclo de quimioterapia en la institución.

2.5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que tengan diagnóstico de otra neoplasia hematológica diferente al LCM, bien sea en forma concomitante o como antecedente previo.
- Individuos con histopatologías no concluyentes en forma inicial, en los cuales se requirió una revisión del material para lograr establecer un diagnóstico.

- Pacientes que pese a haber sido evaluados por el Servicio de Hematología, no tengan un registro básico de datos clínicos que incluya el estadio de la enfermedad al momento de la presentación inicial.

2.6 Variables del estudio

Las variables del estudio y su definición operacional pueden encontrarse en la Tabla 2-1.

TABLA 2-1: DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

Objetivo	Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel	Valor
1	Sexo	Sexo biológico de pertenencia	Cualitativa	Nominal	1= Hombre 2= Mujer 9= Sin dato
1	Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Abierta
1	Peso	En kilogramos al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Abierta
1	Talla	En centímetros al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Abierta
1	IMC	Índice de masa corporal (IMC en kg/m ²)	Cuantitativa	Continua	Abierta
2	ECOG	Clasificación de la funcionalidad del paciente de acuerdo a la escala ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)	Cualitativa	Ordinal	1= Estadio 0 2= Estadio 1 3= Estadio 2 4= Estadio 3 5= Estadio 4 9= Sin dato

Objetivo	Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel	Valor
2	Estadio clínico de la patología	Por la clasificación de <i>Ann Arbor</i> al momento del diagnóstico	Cualitativa	Ordinal	1= Estadio I 2= Estadio II 3= Estadio III 4= Estadio IV 9= Sin dato
2	Síntomas B al diagnóstico	Pérdida de peso significativa, fiebre o diaforesis	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato
2	Compromiso de la médula ósea	Afectación de la médula ósea evidenciada por patología	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato
2	Compromiso extranodal digestivo	Lesión evidenciada por estudios endoscópicos, de imagen o patológicos	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato
2	Otro compromiso extranodal	Lesión en otro órgano evidenciada por estudios endoscópicos, de imagen o patológicos	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato
2	Esplenomegalia	Evidenciada por estudios de imagen, patológicos o al examen físico	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato
2	Fase leucémica	Más de 5000 linfocitos por mm ³ en sangre y atipia morfológica	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato

Objetivo	Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel	Valor
2	DHL	Valor de deshidrogenasa láctica sérica (UI/L)	Cuantitativa	Continua	Abierta
2	Leucocitos	Valor de leucocitos por mm ³	Cuantitativa	Continua	Abierta
2	MIPI	Puntaje del MIPI en valor absoluto	Cuantitativa	Continua	Abierta
2	MIPI categoría	Categoría de riesgo según el MIPI	Cualitativa	Ordinal	1= Riesgo bajo 2= Riesgo intermedio 3= Riesgo alto 9= Sin dato
2	FISH t (11:14)	Positividad de la translocación valorada por técnica de FISH	Cualitativa	Nominal	1= Positivo 2= Negativo 9= Sin dato
3	Sitio del diagnóstico	Procedencia de la muestra de patología con la cual se establece el diagnóstico	Cualitativa	Nominal	1= Ganglio 2= Médula ósea 3= Otro
3	Ki 67	Índice proliferativo informado en histopatología (%)	Cuantitativa	Continua	Abierta
3	Número de mitosis por campo	Informadas en por campo de alto poder (número absoluto)	Cuantitativa	Continua	Abierta
3	Patrón histológico de crecimiento	Informado en histopatología	Cualitativa	Nominal	1= Nodular 2= Difuso 3= Mixto 9= Sin dato

Objetivo	Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel	Valor
3	Variante morfológica	Informada en histopatología	Cualitativa	Nominal	1= Clásica 2= Blastoide 3= Pleomórfica 9= Sin dato
3	CD20	Positividad de la tinción inmunohistoquímica	Cualitativa	Nominal	1= Positivo 2= Negativo 9= Sin dato
3	CD5	Positividad de la tinción inmunohistoquímica	Cualitativa	Nominal	1= Positivo 2= Negativo 9= Sin dato
3	Ciclina D1	Positividad de la tinción inmunohistoquímica	Cualitativa	Nominal	1= Positivo 2= Negativo 9= Sin dato
4	Esquema de tratamiento	Esquema de quimioterapia de primera línea	Cualitativa	Nominal	1= R CVP 2= R CHOP 3= MCL II 4= R HyperCVAD 5= R Chl 6= R FCM 7 = Otro esquema 9= Sin dato
4	Respuesta al tratamiento de primera línea	Respuesta de acuerdo a criterios estándar tras el primer esquema	Cualitativa	Nominal	1= Completa 2= Completa no confirmada 3= Parcial 4= Enfermedad estable 5= Progresión 9= Sin dato

Objetivo	Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel	Valor
4	Terminó el esquema inicial	Completó el paciente todos los ciclos de quimioterapia	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato
4	Causa de la no terminación	Motivo que impidió la administración de todos los ciclos de quimioterapia	Cualitativa	Nominal	1 = Toxicidad 2 = Progresión 3 = Otra causa
5	Desarrollo de neutropenia	Neutropenia febril tras la administración de al menos uno de los ciclos de primera línea	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato
6	Manejo de consolidación	Utilizado tras el logro de una respuesta completa o una respuesta completa no confirmada	Cualitativa	Nominal	1= Trasplante 2= RIT 3= Ninguna 9= Sin dato
7	Recaída	Reaparición de la enfermedad tras logrado respuesta completa o respuesta completa no confirmada	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato
7	Nuevo tratamiento, segunda línea	Administración de una segunda línea de tratamiento por recaída o fallo tras el tratamiento inicial	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato

Objetivo	Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel	Valor
7	Esquema de rescate	Esquema de quimioterapia formulado	Cualitativa	Nominal	1= R CVP 2= R CHOP 3= MCL II 4= R HyperCVAD 5= R ChI 6= R DHAP 7= R ICE 8= R ASHAP 9= R FCM 10= R ESHAP 11= R-MetilPDN 12= Otro esquema 13= Sin dato
7	Terminó el esquema de rescate	Completó el paciente todos los ciclos pautados de quimioterapia de segunda línea	Cualitativa	Nominal	1 = Si 2 = No 9 = Sin dato
7	Causa de la no terminación	Motivo que impidió la administración de todos los ciclos de quimioterapia de segunda línea	Cualitativa	Nominal	1 = Toxicidad 2 = Progresión 3 = Otra causa
7	Respuesta al tratamiento de segunda línea	Respuesta de acuerdo a criterios estándar tras el segundo esquema de tratamiento	Cualitativa	Nominal	1= Completa 2= Completa no confirmada 3= Parcial 4= Enfermedad estable 5= Progresión 6= Sin dato

Objetivo	Nombre	Definición	Naturaleza	Nivel	Valor
7	Nuevo tratamiento, tercera línea	Administración de una tercera línea de tratamiento por recaída o fallo	Cualitativa	Nominal	1 = Si 2 = No 9 = Sin dato
8	Muerte	Documentación por registros de fallecimiento	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato
8	Evento	Falla para lograr respuesta óptima con el tratamiento inicial, progresión, recaída o muerte.	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato
8	Perdida del seguimiento	Falta de registros de atención del paciente por un periodo superior a 90 días en aquellos pacientes que no han sido consignados como fallecidos	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato
8	Respuesta completa al final	Al momento del último contacto estaba en respuesta completa o en respuesta completa no confirmada	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No 9= Sin dato

2.7 Plan de análisis

Las variables cuantitativas continuas se presentarán como medianas con su respectivo rango intercuartil (RIQ, percentil 25 - percentil 75), o como medias con desviación

estándar (DE), de acuerdo con la distribución de los datos. La prueba de Shapiro-Wilks fue empelada para la valoración formal de la distribución normal de los datos. Las variables cualitativas se presentarán como frecuencias absolutas y proporciones.

Se definió como evento a la falla para lograr una respuesta completa o una respuesta completa no confirmada con el esquema de tratamiento inicial, la progresión de la enfermedad, la recaída o la muerte por cualquier causa. La supervivencia libre de evento se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico confirmado de la neoplasia y la fecha de presentación del primero de los eventos antes mencionados y se determinó mediante el método de Kaplan-Meier. Su resultado se informará como mediana acompañada del intervalo de confianza del 95% (IC 95%). En los casos en los cuales un paciente del estudio no presentó ninguno de los eventos en cuestión, la última fecha de valoración se empleó como fecha final para el análisis.

Se utilizaron la prueba de Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher según fuese necesario para comparar variables categóricas. En los casos en los cuales se aplicaron pruebas de hipótesis, las diferencias obtenidas se consideran estadísticamente significativas si el valor de p era menor a 0.05.

La respuesta de los pacientes al tratamiento fue extraída de la historia clínica de acuerdo a lo considerado por los médicos tratantes, quienes a su vez siguieron los lineamientos del grupo de trabajo internacional [38]. Se hace la salvedad de que en ningún caso la definición de la respuesta incorporó la tomografía de emisión de positrones. Para mayor facilidad en el análisis de los datos y en la presentación de la información la respuesta completa y la respuesta completa no confirmada fueron agrupadas y catalogadas en algunos apartados del trabajo bajo el calificativo de respuesta óptima.

Para el cálculo del puntaje de riesgo MIPI se utilizó la calculadora virtual disponible en la dirección electrónica del Grupo Europeo de Estudio del Linfoma del Manto (http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php).

La información de los pacientes se registró en un formato de recolección diseñado en el programa Pages^R, luego se transcribió a una base de datos diseñada en el programa SPSS^R versión 17.0, con este mismo se realizaron los análisis estadísticos.

2.8 Aspectos éticos

Esta es una investigación sin riesgo dentro de las categorías consignadas en el artículo 11 de la resolución No. 008430 de 1993, establecida por La República de Colombia, a

través del Ministerio de Salud; ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental y en el cual no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de la conducta de ninguna de las personas incluidas.

3. Resultados

3.1 Características de la población

Se incluyeron en el presente estudio 41 pacientes con LCM que cumplieron con los criterios de inclusión. El promedio de edad de estos individuos fue de 60.5 años (DE \pm 10.5), los cuales en su mayoría eran de sexo masculino (70.7%). En 28 pacientes se pudo calcular el índice de masa corporal (IMC) al momento de la valoración inicial, su valor promedio fue de 23.7 kg/m² (DE \pm 3.2). La funcionalidad de los individuos del estudio era buena, pues 40 de ellos tenían un puntaje de la clasificación ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de dos o menos.

3.2 Presentación clínica y hallazgos paraclínicos

La gran mayoría de pacientes tenían una enfermedad avanzada al momento de la presentación, es así como 35 de los 41 individuos del estudio estaban en los estadios III y IV de la clasificación *Ann Arbor*. La presencia de síntomas B y el compromiso de la médula ósea por el linfoma fueron frecuentes, se documentaron en 78% y 73.2% de los casos respectivamente. Solamente se realizó una valoración endoscópica formal del tracto gastrointestinal en 19 pacientes y en siete de ellos se identificó compromiso secundario por el LCM. La afectación extranodal diferente a la del tracto gastrointestinal y la esplenomegalia se encontraron mediante diferentes técnicas de evaluación en 39% y 56.1% de los pacientes respectivamente. El compromiso leucémico por la malignidad se reportó en 36.6% de los casos. Se disponía del valor de DHL al momento de la presentación inicial en 32 pacientes, la mediana de este fue 639 UI/L (RIQ 508 - 852.5). El conteo total de leucocitos al momento de la presentación estuvo disponible en 93% de los casos y su mediana fue de 9275 células por mm³ (RIQ 6800 - 18910). A partir de los datos disponibles de DHL, edad, ECOG y conteo total de leucocitos se pudo calcular el puntaje de riesgo MIPI en 32 pacientes, la mediana del mismo fue de 6.05 (RIQ 5.74 - 6.53). Otros datos adicionales se encuentran en la Tabla 3-1.

TABLA 3-1: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Característica	Número de pacientes	Media (DE) Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)
Sexo			
Hombre	29		70.7
Mujer	12		29.3
Edad (años)	41	60.5 (DE ± 10.5)	
Seguimiento (meses)	41	18.4 (RIQ 7.9 - 27.9)	
Clasificación ECOG			
Estadios 0 - 2	40		99.5
Estadios 3 - 4	1		0.5
IMC (Kg/m²)	28	23.7 (DE ± 3.2)	
Estadio clínico			
Estadios I y II	6		14.6
Estadio III	3		7.3
Estadio IV	32		78.1
Síntomas B			
Presentes	32		78
Ausentes	9		22
Compromiso médula			
Presente	30		73.2
Ausente	11		26.8
Compromiso digestivo			
Presente	7		17
Ausente	12		29.3
Sin dato	22		53.7
Compromiso extranodal			
Presente	16		39
Ausente	24		58.5
Sin dato	1		2.5
Esplenomegalia			
Presente	23		56.1
Ausente	18		43.9

Característica	Número de pacientes	Media (DE) Mediana (RIQ)	Frecuencia (%)
Fase leucémica			
Presente	15		36.6
Ausente	20		48.8
Sin dato	6		14.6
Sitio del diagnóstico			
Ganglio	23		56.2
Médula ósea	9		21.9
Sin dato	9		21.9
DHL , valor inicial (UI/L)	32	639 (RIQ 508 - 852.5)	
Leucocitos, valor inicial (células/ mm³)	38	9275 (RIQ 6800 - 18910)	
MIPI, valor absoluto	32	6.05 (RIQ 5.74 - 6.53)	
MIPI, categorías			
Riesgo bajo	6		14.6
Riesgo intermedio	12		29.3
Riesgo alto	14		34.1

3.3 Características histopatológicas

El diagnóstico histopatológico de la malignidad se realizó en tejido ganglionar en 56.2% de los casos, mientras en los restantes se realizó en medula ósea (21.9%) o en otros tejidos diferentes (21.9%). Los valores del índice de proliferación celular Ki 67 y del número de mitosis por campo de alto poder estuvieron disponibles en 32 y 24 pacientes respectivamente, sus medianas fueron 30% (RIQ 20 - 50) y 9.5 mitosis por campo (RIQ 3.5 - 24). El patrón morfológico más frecuentemente encontrado en los pacientes que tenían información disponible fue el difuso (once pacientes, 26.8%), seguido por el nodular (diez pacientes, 24.4) y el mixto (tres pacientes, 7.3%). La variante citológica clásica (veintiocho pacientes, 68.3%) fue la más comúnmente hallada, seguida de la variante pleomórfica (cuatro pacientes, 9.7%) y la blastoide (un solo paciente, 2.4%). Las características inmunofenotípicas de las muestras de los pacientes se encuentran resumidas en la Tabla 3-2. Solamente en 13 pacientes se realizó estudio mediante

hibridación in-situ fluorescente (FISH) en el tejido del diagnóstico para la detección de la translocación entre los cromosomas 11 y 14, en 10 de estos casos la prueba fue positiva.

TABLA 3-2: CARACTERÍSTICAS INMUNOFENOTÍPICAS DE LAS MUESTRAS DE LOS PACIENTES

Característica	Muestras disponibles	Positividad (número)	Positividad (%)
CD20	41	41	100
CD5	38	34	89.4
Ciclina D1	35	34	97.1

3.4 Tratamiento de primera línea y toxicidad asociada

Como parte del tratamiento de primera línea de los pacientes se utilizaron cinco esquemas de quimioterapia diferentes, entre estos el R CHOP y el R HyperCVAD fueron los más frecuentes, se aplicaron en 36.6 y 29.3% de los casos respectivamente (Tabla 3-3). La frecuencia del logro de una respuesta óptima tras la primera línea de tratamiento fue del 63.8% (23 pacientes de los 36 que tenían información disponible). La mediana de duración de la primera remisión fue de 8.9 meses (RIQ 0.9 - 15). Otros resultados referentes a la respuesta de los pacientes a la quimioterapia pueden ser encontrados en la Tabla 3-4. En forma exploratoria se determinó si había diferencia respecto a la probabilidad de lograr una respuesta óptima según el esquema de quimioterapia recibido. Esta comparación se realizó entre el esquema R HyperCVAD, el cual se considera por algunos autores como el tratamiento estándar para aquellos pacientes que puedan tolerar la toxicidad asociada, y los todos los demás esquemas de quimioterapia como un solo grupo. El 81.8% de los pacientes que recibieron tratamiento con el esquema R HyperCVAD y el 56% de los individuos que recibieron otros esquemas de quimioterapia lograron una respuesta óptima. La diferencia no logró ser estadísticamente significativa pese a la tendencia en favor del esquema R HyperCVAD ($P = 0.25$). De manera similar, se valoró la relación entre diversas características clínicas y el logro de una respuesta óptima. En la Tabla 3-5 se encuentran algunos de estos resultados.

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes no completaron el total de ciclos de quimioterapia pactados como parte del tratamiento de primera línea. De estos quince individuos, cuatro suspendieron el esquema por toxicidad, cuatro lo hicieron por

progresión de la enfermedad y siete por otras causas (incluidos en este apartado los problemas administrativos). Durante el curso de los ciclos de quimioterapia de primera línea 41.5% del total de los pacientes del estudio desarrollaron al menos un episodio de neutropenia febril que ameritó atención intrahospitalaria. Esta complicación se presentó todos los individuos que recibieron el esquema R HyperCVAD.

TABLA 3-3: ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA UTILIZADOS EN LOS PACIENTES

Esquema	Frecuencia (número)	Frecuencia (%)
R CHOP	15	36.6
R HyperCVAD	12	29.3
MCL II	10	24.4
R CVP	3	7.3
R DHAP	1	2.4

TABLA 3-4: RESPUESTA LOGRADA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL PRIMER ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA EN LOS PACIENTES

Tipo de respuesta	Frecuencia (número)	Frecuencia (%)*
Completa	16	44.4
Completa no confirmada	7	19.4
Parcial	2	5.5
Enfermedad estable	7	19.4
Progresión	4	11.1

* Se incluyen solamente 36 pacientes con información disponible

TABLA 3-5: PROBABILIDAD DE LOGRO DE UNA RESPUESTA ÓPTIMA TRAS RECIBIR LA PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA

Característica		Logro de respuesta óptima (%)	Valor de p
Compromiso de la médula	Presente vs ausente	61.5 vs 70	0.71
Compromiso extranodal	Presente vs ausente	61.5 vs 68.1	0.72
Categoría de riesgo MIPI	Alto vs intermedio vs bajo	60 vs 81.8 vs 58.3	0.49

3.5 Estrategias de consolidación de la respuesta

Los 14 pacientes que lograron una respuesta completa o una respuesta completa no confirmada con esquemas de quimioterapia diferentes al R HyperCVAD se consideraban candidatos potenciales para recibir manejo de consolidación. Cuatro fueron sometidos a trasplante autólogo de la médula ósea y dos recibieron radioinmunoterapia. Un paciente adicional logró una respuesta completa no confirmada tras seis ciclos de R HyperCVAD y fue llevado a trasplante autólogo.

3.6 Tratamiento de segunda línea

Dieciocho pacientes (43.9%) requirieron la administración de una segunda línea de quimioterapia pues recayeron o no lograron una respuesta óptima tras el primer esquema de tratamiento. Los protocolos de quimioterapia de segunda línea más frecuentemente empleados se encuentran en la Tabla 3-6, se destacan el R DHAP y el R HyperCVAD como los principales. Doce de los enfermos no lograron completar el número de ciclos de quimioterapia propuestos como parte de la segunda línea de tratamiento, las causas principales de la no terminación fueron la progresión de la malignidad y la toxicidad, encontrándose en ocho y uno de los casos respectivamente. Otros motivos fueron responsables de la no terminación en tres individuos. La información sobre la respuesta lograda en los pacientes con los esquemas de segunda línea es limitada pues solo hay datos de trece de ellos, de estos cuatro lograron algún grado de respuesta (completa, completa no confirmada o parcial).

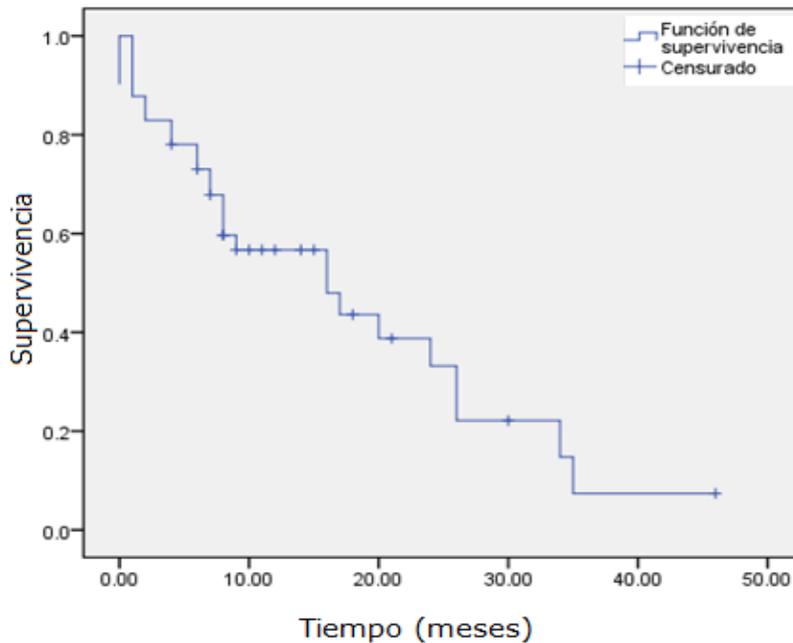
TABLA 3-6: ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA UTILIZADOS EN LOS PACIENTES

Esquema	Frecuencia (número)	Frecuencia (%)
R DHAP	6	33.3
R HyperCVAD	3	16.7
R CHOP	2	11.1
R FCM	2	11.1
Otros	5	27.8

3.7 Seguimiento de los pacientes

La mediana del tiempo de seguimiento del grupo de individuos del estudio fue de 18.4 meses (RIQ 7.9 - 27.9) y la mediana de la supervivencia libre de evento de los pacientes fue de 16 meses (IC 95% 5.4 - 26.6), tal y como se aprecia en la Figura 3-1. Durante el periodo de seguimiento once pacientes fallecieron y nueve individuos se consideraron como pérdidas, la mediana de supervivencia global fue de 38.7 meses (IC 95% 29.9 - 47.4). Al momento de la última valoración por miembros del Servicio de Hematología, 14 pacientes se encontraban en respuesta completa o en respuesta completa no confirmada.

FIGURA 3-1: SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE LOS PACIENTES



4. Discusión

La presente serie de casos de pacientes con LCM es la más grande publicada hasta la fecha en nuestro país. Se incluyeron 41 pacientes y la mediana del tiempo de seguimiento de los mismos fue de 18.4 meses (RIQ 7.9 - 27.9). El objetivo principal del estudio era realizar una descripción general de los pacientes con esta neoplasia que son atendidos y tratados en el INC, el cual es un centro de referencia nacional. A partir de la información obtenida, podemos afirmar que la edad de los pacientes y la frecuencia de afectación de acuerdo al sexo son similares a lo reportado por otros autores, tanto europeos como norteamericanos [3–5,8]. El valor del IMC de los pacientes al momento de la valoración inicial se incluyó en el estudio para tratar de realizar una aproximación a su estado nutricional. La información estuvo disponible solo en 28 de ellos, la mayoría tenían valores dentro de límites normales y solo dos se consideraron con bajo peso (IMC menor a 18.5 kg/m²), mientras siete individuos tenían obesidad o sobrepeso (IMC mayor a 25 kg/m²). Ante la falta de datos de otras series no es posible realizar una comparación al respecto sobre estos hallazgos. En estudios de tipo descriptivo poblacional [5,8,13] y en estudios de intervención [3,4] se ha encontrado que la mayoría de pacientes afectados por este linfoma tienen una adecuada funcionalidad, este hallazgo ha sido igualmente evidenciado en la presente serie donde el 99.5% de los individuos incluidos tenían puntajes de la escala ECOG de 2 o menos. Este último hallazgo es especialmente relevante, pues la funcionalidad aparentemente se conserva pese a la agresividad clínica de la neoplasia.

Las características clínicas de los pacientes con LCM han sido ampliamente descritas en las series reportadas por Tiemann y cols [8], Andersen y cols [13], Zucca y cols [15], y Bosch y cols [16]. De acuerdo a estos autores, entre 78% y 95% de los pacientes con LCM se presentan inicialmente con una enfermedad avanzada, la cual corresponde a estadios III y IV de la clasificación de *Ann Arbor*. En la serie actual 85.4% de los afectados estarían incluidos en estas categorías. La presencia de síntomas B al momento de la primera evaluación de los pacientes fue reportada en 78% de los casos,

cifra mayor a lo reportado previamente por diferentes grupos [8,15,16], donde no superó el 50%. Las causas que explican esta diferencia no son claras. El compromiso de la médula ósea se identificó en 73.2% de nuestros pacientes, mientras la esplenomegalia encontró en 56.1% de ellos. Estas cifras son muy similares al 81% y 44% reportados respectivamente por Bosch y cols [16]. En el INC no se ha protocolizado la valoración del tracto gastrointestinal de los pacientes para buscar afectación por el LCM y en consecuencia esta solo se realizó en 19 de ellos mediante endoscopias digestivas superiores y colonoscopias. En cerca de la tercera parte de los individuos evaluados formalmente se encontró compromiso por la malignidad. La comparación de estos resultados con otras series es difícil, pues aunque el grupo de Dinamarca [13], el de Barcelona [16] y el de Italia [15] han encontrado este compromiso en cerca del 15% de sus pacientes, otras series informan afectación en cerca del 90% de los individuos cuando se someten a un protocolo formal de evaluación que incluye múltiples biopsias de mucosa gastrointestinal aparentemente sana [17]. Debe recordarse sin embargo, que la relevancia clínica de este hallazgo ha sido cuestionada, pues rara vez el compromiso gastrointestinal por el LCM conduce por sí mismo a cambios en las intervenciones terapéuticas aplicadas a los pacientes [1,39]. El compromiso extranodal se encontró en 39% de los pacientes, cifra que es menor a la reportada por otros grupos en donde consistentemente se han reportado valores superiores al 50% [8,15,16]. Las diferencias en los criterios diagnósticos y en el uso de las técnicas de evaluación paraclínica podrían ser parcialmente responsables de este comportamiento, sin embargo diferencias en la biología de la malignidad no pueden ser descartadas como causas de este fenómeno. El compromiso de la sangre periférica por este tipo de linfoma es característico [40], se ha reportado en un porcentaje variable de los pacientes [15,41] e incluso se ha planteado que pudiera tener implicaciones pronósticas, pues en la serie de Ferrer y cols aquellos pacientes que lo presentaron tuvieron una peor evolución [41]. Todas las definiciones del compromiso leucémico asociado a esta neoplasia incorporan algún grado de linfocitosis sumado a características morfológicas o inmunofenotípicas atípicas de las células circulantes [15,40–42]. En este estudio utilizamos una definición de compromiso leucémico similar a la propuesta por el grupo de Barcelona [41], la cual requiere la presencia de más de 5000 linfocitos por mm³ con características morfológicas atípicas. De acuerdo a este criterio, una tercera parte de los tenían compromiso leucémico secundario por el LCM.

En algunos estudios iniciales de pacientes con LCM se había sugerido la posible utilidad del conteo absoluto de leucocitos y el valor de DHL encontrados en los pacientes al momento de la presentación inicial como marcadores pronósticos [7,8,15,16]. A partir de esta información en 2008 el grupo europeo de estudio del LCM propone un nuevo índice pronóstico conocido como MIPI, específicamente desarrollado para identificar a los pacientes con mayor riesgo de morir a causa de este linfoma. Este índice permite clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo diferentes, a partir de un valor derivado de una ecuación que incluye la edad, la relación entre el valor de DHL del paciente y el valor normal de referencia, la cifra de leucocitos totales y la funcionalidad [14]. En 32 de los pacientes de la presente serie se disponía de la información suficiente para calcular el MIPI, pues desde el momento de la publicación del estudio original se ha incorporado esta herramienta al cuidado de los enfermos atendidos en el INC. La distribución de los pacientes en las diferentes categorías de riesgo es completamente opuesta a la reportada en los más recientes estudios a gran escala que involucran esquemas de quimioterapia altamente activos contra esta neoplasia, pues tanto en el estudio de Romaguera y cols [3,25] como en el de Geisler y cols [4,24] más de la mitad de los pacientes incluidos tenían un bajo riesgo de acuerdo al índice MIPI, lo cual contrasta con nuestra población en la cual solo cerca del 15% de los pacientes pertenecían a este mismo grupo de riesgo. La diferencia puede deberse a la alta selección de los individuos incluidos en los estudios antes mencionados, así como al tipo de centro donde se llevó a cabo el presente estudio, el cual es un sitio de referencia para enfermedades malignas hematológicas donde los pacientes frecuentemente son evaluados tras largos periodos de evolución de su enfermedad.

En un poco más de la mitad de los casos se realizó el diagnóstico de la malignidad en tejido ganglionar, el cual es el sustrato ideal para la clasificación del patrón morfológico y la variante citológica de la neoplasia [7]. El patrón morfológico más frecuentemente encontrado fue el difuso, mientras que la variante citológica predominante fue la clásica. Estos hallazgos son similares a lo reportado en una gran serie europea que incluyó a 304 pacientes con LCM y que además exploró eventuales factores pronósticos en los individuos afectados [8]. El valor del índice de proliferación celular Ki 67 estuvo disponible en 32 de los pacientes, mientras los resultados de la cuantificación del número de mitosis por campo de alto poder fueron identificados en 24 de los enfermos. A partir de estos datos se calcularon una mediana de 30% para el índice Ki 67 y una de 9.5 mitosis por campo de alto poder, cifras similares a las reportadas en la serie de Tiemann y cols [8].

Es tranquilizador comprobar que las características inmunofenotípicas encontradas en los pacientes de esta serie corresponden a lo reportado previamente en la literatura médica [1,7]. Aunque ya se cuenta en la institución donde se llevó a cabo este estudio con técnicas de citogenética molecular tipo FISH que permiten detectar en tejido fresco o en muestras parafinadas la translocación que involucra a los cromosomas 11 y 14, solo se realizó esta prueba en 13 pacientes. Lo anterior dificulta la generación de conclusiones al respecto, sin embargo se debe recordar que fue positiva en la mayoría de pacientes evaluados (diez de trece casos).

No existe un consenso vigente en el INC que sirva para guiar la elección del esquema de primera línea a emplear en los pacientes con LCM. El tratamiento más frecuentemente empleado en este grupo de sujetos fue el esquema conocido como R CHOP, seguido de cerca por el R HyperCVAD y el MCL II. Esta distribución es probablemente un reflejo de la gradual transición que se ha experimentado en el manejo de estos pacientes, pues recientemente los esquemas de alta intensidad han sido considerados como alternativas más atractivas ante los mejores desenlaces obtenidos a largo plazo [2,19]. La frecuencia de respuestas óptimas logradas con la primera línea de tratamiento recibida por los pacientes del estudio fue cercana al 60%, cifra difícil de comparar con otras series debido a la heterogeneidad en los tratamientos administrados. Sin embargo, se debe resaltar que 82% de los individuos que se trataron con el esquema R HyperCVAD lograron una respuesta óptima, cifra comparable con el 87% reportado en la serie original publicada en 2005 [3]. En forma exploratoria se realizó una comparación entre la frecuencia de logro de una respuesta óptima con el esquema R HyperCVAD y los demás esquemas de quimioterapia agrupados en conjunto y aunque no se alcanzó una significancia estadística la tendencia en favor del primer esquema es evidente (81.8% vs 56%). De manera similar se realizaron otros análisis exploratorios, buscando características que se encontraran con mayor frecuencia en aquellos pacientes que lograban una respuesta completa. De acuerdo a lo descrito por múltiples autores que han propuesto diferentes factores pronósticos en los pacientes con LCM se evaluaron específicamente el compromiso extranodal [2], el compromiso de la médula ósea [13], la presentación leucémica de la enfermedad [41], la clasificación de riesgo según el MIPI [14], el tipo de patrón arquitectónico de la neoplasia y la variante citológica [8]. Con ninguno de estos se demostró una diferencia estadísticamente significativa, hecho que probablemente sea explicado por el número reducido de pacientes incluidos en esta serie.

La probabilidad de éxito en los tratamientos oncológicos está ligada a la administración de los protocolos de quimioterapia en una forma completa y organizada. Quince pacientes de esta serie no recibieron la totalidad de ciclos de quimioterapia que hacían parte de la primera línea de tratamiento, las principales causas identificadas que explican este fenómeno fueron la progresión de la enfermedad y la toxicidad asociada a la quimioterapia. De hecho, un poco más del 40% de los pacientes incluidos presentaron al menos un episodio de neutropenia febril durante el curso de los ciclos de la primera línea de tratamiento. Aunque no es posible establecer una comparación entre la frecuencia de cumplimiento de los esquemas de quimioterapia lograda en estudios controlados y la obtenida en una serie de la vida real como la presente, se puede asumir que la disminución en la densidad de la dosis de quimioterapia recibida puede tener efectos deletéreos en los pacientes. Por otro lado, la frecuencia de neutropenia febril encontrada en este estudio es bastante elevada, pues en las series recientes de pacientes con LCM que reciben quimioterapia intensiva se ha reportado esta complicación en no más de 20% de ellos [4,26,27]. Es especialmente llamativo el desarrollo de al menos un episodio de neutropenia febril en la totalidad de pacientes que recibieron tratamiento con R HyperCVAD, mientras en la serie original descrita por Romaguera y cols la frecuencia de este evento fue del 15% [3]. No hay claridad sobre las causas responsables de este comportamiento pero las diferencias en los tratamientos de soporte pudiesen estar implicadas. Se debe recordar que tal y como se recomienda en el estudio original [3], este esquema no se administró en ningún paciente mayor de 65 años por su toxicidad hematológica asociada, motivo por el cual la avanzada edad de los pacientes no pareciera ser una explicación aceptable.

Las estrategias de consolidación de la respuesta inicial empleadas en estos pacientes fueron evaluadas igualmente. Catorce pacientes eran candidatos a recibir manejo de consolidación, tres de ellos se llevaron a trasplante autólogo de la médula ósea de acuerdo a lo incluido en el protocolo MCL II del grupo nórdico [4], mientras un solo paciente se trasplantó tras recibir manejo con el esquema R CHOP. La radioinmunoterapia con ibritumomab tiuxetan fue utilizada como una estrategia de consolidación en dos pacientes que lograron respuestas óptimas tras la administración de seis ciclos de quimioterapia R CHOP, de forma similar a como ha sido propuesto por Smith y cols [33]. Los datos del seguimiento de estos pacientes son limitados, motivo por el cual no se realizaron análisis adicionales.

Dieciocho pacientes recibieron una segunda línea de tratamiento con quimioterapia por recaída de la enfermedad o por refractariedad. El esquema R DHAP fue el más frecuentemente empleado, se administró en seis casos. El segundo esquema más utilizado fue el R HyperCVAD. La respuesta alcanzada con los esquemas de rescate en los pacientes de esta serie no parece ser adecuada, pues solo cuatro de ellos lograron algún tipo de respuesta (incluidas la respuesta completa, la respuesta completa no confirmada y la respuesta parcial). Además de lo anterior, la progresión de la enfermedad durante el curso del tratamiento de segunda línea impidió que la mayoría de pacientes lograran completar el número total de ciclos de quimioterapia propuestos.

La mediana de supervivencia libre de evento de los pacientes de esta serie fue de 16 meses, cifra considerablemente menor a la reportada por Geisler y cols en un informe reciente del seguimiento de los pacientes tratados con el protocolo MCL II, donde la mediana de supervivencia libre de evento fue de 7.4 años. Aunque la diferencia es grande, se debe hacer la salvedad que dentro del protocolo MCL II además de realizar trasplante como parte del manejo estándar de los pacientes se contemplaba la posibilidad de realizar un monitoreo molecular posterior y en caso de detectar positividad se podía administrar rituximab en manera preventiva, intervención que eventualmente se llevó a cabo en una quinta parte de los pacientes [24]. Como ya se mencionó solo cinco de nuestros pacientes se trasplantaron y ninguno de ellos recibió rituximab como manejo preventivo tras el trasplante. Los datos del seguimiento de los pacientes tratados con R HyperCVAD no son comparables con los de nuestra serie, pues los desenlaces informados son diferentes [25]. Se cuenta sin embargo con información del estudio de Khouri y cols quienes informan su experiencia inicial en el centro *MD Anderson* con el esquema HyperCVAD (sin rituximab) consolidado con trasplante de médula ósea. Tras tres años de seguimiento la supervivencia libre de evento en los 25 pacientes incluidos era del 72% [43]. El valor de la mediana de supervivencia libre de evento de los pacientes del presente estudio solo es comparable con la reportada por Andersen y cols, en la serie danesa de 105 pacientes donde se informó un valor de 15 meses. Sin embargo este estudio publicado en 2002 no es un fiel reflejo del manejo actual que reciben los pacientes con LCM [13]. La mediana de supervivencia global de los pacientes de nuestra serie fue de 38.7 meses, cifra muy similar a los 42 meses informados por Zucca y cols [15] en la era previa al rituximab y algo superior a los 30 meses informados por Andersen y cols [13]. Sin embargo los resultados obtenidos por los pacientes del presente estudio son marcadamente inferiores a los reportados por Geisler y cols [24] y

Romaguera y cols [25], quienes reportan valores de supervivencia global superiores a los 5 años, claro está, dentro del contexto de esquemas intensivos de quimioterapia acompañados de rituximab.

El potencial sesgo derivado de la recolección de inadecuada de los datos, el reducido número de pacientes incluidos en la serie y el seguimiento relativamente corto de los mismos deben ser tenidos en cuenta como las limitaciones principales del presente estudio.

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

Las características demográficas básicas y la funcionalidad basal de los pacientes con LCM incluidos en esta serie son similares a las reportadas por otros autores. Se confirma la tendencia de este grupo de pacientes a presentarse con estadios avanzados de la enfermedad. Así mismo, encontramos una frecuente presencia de compromiso extranodal por el linfoma. De acuerdo al puntaje MIPI, la mayoría de los pacientes de la presente serie tienen un riesgo intermedio o alto de presentar desenlaces adversos por la enfermedad. Las características histopatológicas de los pacientes del estudio son comparables con las reportadas previamente en series internacionales.

El tratamiento con el esquema R HyperCVAD es altamente efectivo para lograr respuestas completas. Sin embargo, la frecuencia de desarrollo de neutropenia febril en quienes lo reciben es alta. La experiencia con las estrategias de consolidación de la respuesta inicial es limitada y es necesario realizar un seguimiento a largo plazo para extraer conclusiones significativas. Es especialmente atractiva la posibilidad de utilizar radioinmunoterapia como estrategia de consolidación en los pacientes con LCM.

La necesidad de administrar una segunda línea de tratamiento en este grupo de pacientes fue frecuente. Los esquemas R DHAP y R HyperCVAD fueron las opciones más empleadas. Los datos que respaldan su utilización son limitados, motivo por el cual el seguimiento de los enfermos debe extenderse en el tiempo para extraer conclusiones adicionales.

La supervivencia libre de evento de los pacientes fue baja respecto a los resultados obtenidos por otros investigadores. La transición en el tratamiento de estos individuos que se ha venido experimentando en el INC pudiese ser parcialmente responsable por

esta diferencia. El seguimiento a largo plazo de un mayor número de casos podrá permitir establecer si estas diferencias persisten.

5.2 Recomendaciones

El seguimiento a largo plazo de este grupo de individuos puede enriquecer la información disponible de esta entidad en el medio local al aportar datos adicionales sobre el comportamiento del LCM.

La administración de quimioterapia de mantenimiento con rituximab a los individuos mayores o con comorbilidades que no son candidatos a recibir un trasplante autólogo de médula ósea se plantea como una estrategia útil, se desconoce si los resultados reportados previamente puedan ser reproducidos en nuestro país.

A. Anexo: Formato de recolección de los datos

Linfoma del Manto - Formato de recolección de la información

1. RA

MODULO 1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN												
2. SEXO	Mujer <input type="radio"/>		Hombre <input type="radio"/>		3. EDAD							
4. PESO			Kilos		5. TALLA						Cms	
6. FECHA REGISTRO DE LA INFORMACIÓN						D	D	M	M	M	A	A
7. ECOG	0 <input type="radio"/>		1 <input type="radio"/>		2 <input type="radio"/>		3 <input type="radio"/>		4 <input type="radio"/>			
MODULO 2. DATOS DEL DIAGNÓSTICO												
8. FECHA DEL DIAGNÓSTICO CONFIRMADO						D	D	M	M	M	A	A
9. ESTADIO												
1. Estadio I												<input type="radio"/>
2. Estadio II												<input type="radio"/>
3. Estadio III												<input type="radio"/>
4. Estadio IV												<input type="radio"/>
10. SINTOMAS B AL DIAGNÓSTICO												
1. Presentes												<input type="radio"/>
2. Ausentes												<input type="radio"/>
3. Sin información												<input type="radio"/>
11. COMPROMISO DE LA MÉDULA ÓSEA AL DIAGNÓSTICO												
1. Presente												<input type="radio"/>
2. Ausente												<input type="radio"/>
3. Sin información												<input type="radio"/>
12. COMPROMISO EXTRANODAL EN TUBO DIGESTIVO AL DIAGNÓSTICO												
1. Presente												<input type="radio"/>
2. Ausente												<input type="radio"/>
3. Sin información												<input type="radio"/>
13. OTRO COMPROMISO EXTRANODAL AL DIAGNÓSTICO												
1. Presente												<input type="radio"/>
2. Ausente												<input type="radio"/>
3. Sin información												<input type="radio"/>

Linfoma del Manto - Formato de recolección de la información

14. ESPLENOMEGALIA															
1. Presente					<input type="radio"/>										
2. Ausente					<input type="radio"/>										
3. Sin información					<input type="radio"/>										
15. FASE LEUCÉMICA (más de 5000 linfocitos/mm ³ y de aspecto tumoral en el extendido)															
1. Presente					<input type="radio"/>										
2. Ausente					<input type="radio"/>										
3. Sin información					<input type="radio"/>										
MODULO 3. DATOS DE LABORATORIO AL DIAGNÓSTICO															
16. DHL					NORMAL										
17. LEUCOCITOS					VALORES EN MILES										
MODULO 4. DATOS DE PATOLOGÍA															
18. KI 67					EN PORCENTAJE										
19. NÚMERO DE MITOSIS POR CAMPO					EN NÚMEROS ABSOLUTOS										
20. PATRÓN					Nodular <input type="radio"/>		Difuso <input type="radio"/>		Mixto <input type="radio"/>						
21. VARIANTE		Clásica	<input type="radio"/>		Agresiva		Blastoide	Pleomórfica	<input type="radio"/>						
22. CD20		POSITIVO <input type="radio"/>		NEGATIVO <input type="radio"/>		SIN INFORMACIÓN <input type="radio"/>									
23. CD5		POSITIVO <input type="radio"/>		NEGATIVO <input type="radio"/>		SIN INFORMACIÓN <input type="radio"/>									
24. CICLINA D1		POSITIVO <input type="radio"/>		NEGATIVO <input type="radio"/>		SIN INFORMACIÓN <input type="radio"/>									
25. FISH t(11;14)		POSITIVO <input type="radio"/>		NEGATIVO <input type="radio"/>		NO SE REALIZÓ <input type="radio"/>									
26. SITIO DEL DIAGNOSTICO		GANGLIO <input type="radio"/>		MEDULA OSEA <input type="radio"/>		OTRO <input type="radio"/>									
MODULO 5. DATOS DEL TRATAMIENTO															
27. FECHA DE INICIO DEL PRIMER CICLO DE QUIMIOTERAPIA							D	D	M	M	M	A	A	A	A
28. PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO															
1. R-CVP					<input type="radio"/>										
2. R-CHOP					<input type="radio"/>										
3. MAXI-CHOP / HDARaC (MCL II)					<input type="radio"/>										
4. R-Hyper-CVAD					<input type="radio"/>										
5. R-Clorambuclo					<input type="radio"/>										
6. R-FCM					<input type="radio"/>										

Linfoma del Manto - Formato de recolección de la información

MODULO 5. DATOS DEL TRATAMIENTO									
7. Otro esquema de tratamiento	<input type="radio"/>								
29. TERMINÓ EL PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO	SI <input type="radio"/>	NO <input type="radio"/>	SIN INFORMACIÓN <input type="radio"/>						
30. SI LA RESPUESTA ANTERIOR FUE NO, INDIQUE LA CAUSA	TOXICIDAD <input type="radio"/>	PROGRESIÓN <input type="radio"/>	OTRA CAUSA <input type="radio"/>						
31. DESARROLLÓ NEUTROPENIA FEBRIL DURANTE ALGUNO DE LOS CICLOS	SI <input type="radio"/>	NO <input type="radio"/>	SIN INFORMACIÓN <input type="radio"/>						
32. FECHA DE INICIO DEL ÚLTIMO CICLO DEL PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO	D	D	M	M	M	A	A	A	A
33. ¿ CUÁL FUE LA RESPUESTA AL PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO ?									
1. RESPUESTA COMPLETA	<input type="radio"/>								
2. RESPUESTA COMPLETA NO CONFIRMADA	<input type="radio"/>								
3. RESPUESTA PARCIAL	<input type="radio"/>								
4. ENFERMEDAD ESTABLE	<input type="radio"/>								
5. PROGRESIÓN	<input type="radio"/>								
6. SIN INFORMACIÓN	<input type="radio"/>								
34. FECHA DE VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL PRIMER ESQUEMA	D	D	M	M	M	A	A	A	A
35. SÓLO PARA PACIENTES EN RC o RCu. ¿FUE LLEVADO A TRASPLANTE AUTÓLOGO?	SI <input type="radio"/>		NO <input type="radio"/>						
36. FECHA DE TRASPLANTE	D	D	M	M	M	A	A	A	A
37. SÓLO PARA PACIENTES EN RC o RCu. ¿RECIBIÓ RADIOINMUNOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN?	SI <input type="radio"/>		NO <input type="radio"/>						
38. FECHA DE LA RADIOINMUNOTERAPIA	D	D	M	M	M	A	A	A	A
39. SÓLO PARA PACIENTES EN RC o RCu. ¿RECAYÓ?	SI <input type="radio"/>		NO <input type="radio"/>						
40. SI LA RESPUESTA A LA PREGUNTA ANTERIOR FUE "SÍ", ¿CUÁL FUE LA FECHA DE LA RECAÍDA?	D	D	M	M	M	A	A	A	A
41. ¿HA INICIADO SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO ?	SI <input type="radio"/>		NO <input type="radio"/>						
42. SI LA RESPUESTA A LA PREGUNTA ANTERIOR FUE "SÍ", ¿CUÁL FUE LA FECHA DE INICIO DEL NUEVO TRATAMIENTO?	D	D	M	M	M	A	A	A	A
43. SÓLO PARA PACIENTES CON FALLA DEL TRATAMIENTO O RECAÍDOS. ¿CUÁL FUE LA QUIMIOTERAPIA DE RESCATE?									
1. R-CVP	<input type="radio"/>								
2. R-CHOP	<input type="radio"/>								
3. MAXI-CHOP / HDARaC (MCL II)	<input type="radio"/>								
4. R-Hyper-CVAD	<input type="radio"/>								
5. R-Clorambucilo	<input type="radio"/>								

Linfoma del Manto - Formato de recolección de la información

6. R-DHAP	<input type="radio"/>		
7. R-ICE	<input type="radio"/>		
8. R-ASHAP	<input type="radio"/>		
9. R-FCM	<input type="radio"/>		
10. R-ESHAP	<input type="radio"/>		
11. R-Metilprednisolona	<input type="radio"/>		
12. Otro esquema	<input type="radio"/>		
44. TERMINÓ EL SEGUNDO ESQUEMA DE TRATAMIENTO	SI <input type="radio"/>	NO <input type="radio"/>	SIN INFORMACIÓN <input type="radio"/>
45. SI LA RESPUESTA ANTERIOR FUE NO, INDIQUE LA CAUSA	TOXICIDAD <input type="radio"/>	PROGRESIÓN <input type="radio"/>	OTRA CAUSA <input type="radio"/>
46. CUÁL FUE LA RESPUESTA AL ESQUEMA DE RESCATE			
1. RESPUESTA COMPLETA	<input type="radio"/>		
2. RESPUESTA COMPLETA NO CONFIRMADA	<input type="radio"/>		
3. RESPUESTA PARCIAL	<input type="radio"/>		
4. ENFERMEDAD ESTABLE	<input type="radio"/>		
5. PROGRESIÓN	<input type="radio"/>		
6. SIN INFORMACIÓN	<input type="radio"/>		
47. ¿HA INICIADO TERCERA LINEA DE TRATAMIENTO ?	SI <input type="radio"/>		NO <input type="radio"/>
48. SI LA RESPUESTA A LA PREGUNTA ANTERIOR FUE "SÍ", ¿CUÁL FUE LA FECHA DE INICIO DEL NUEVO TRATAMIENTO?	D	D	M M M A A A A
MODULO 6. DATOS DEL SEGUIMIENTO			
49. ¿HUBO PERDIDA DEL SEGUIMIENTO?	SI <input type="radio"/>		NO <input type="radio"/>
50. ¿MURIÓ?	SI <input type="radio"/>		NO <input type="radio"/>
51. ¿ ESTABA EN RC O RCu AL ULTIMO CONTACTO ?	SI <input type="radio"/>		NO <input type="radio"/>
52. FECHA DE MUERTE O ULTIMO CONTACTO VIVO	D	D	M M M A A A A

Bibliografía

1. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American journal of hematology* 2012; 87(6): 604–609.
2. Dreyling M, Hiddemann W; European MCL Network. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 2009: 542-551.
3. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemester FB, Pro B, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *Journal of clinical oncology* 2005; 23(28):7013–7023.
4. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112(7): 2687–2693.
5. Velders GA, Kluin-Nelemans JC, De Boer CJ, Hermans J, Noordijk EM, Schuurin E, et al. Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *Journal of clinical oncology* 1996; 14(4): 1269–1274.
6. Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguera JE, Zhang Y, Delasalle KB, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer* 2008; 113(4): 791–798.

7. Swerdlow S. From centrocytic to mantle cell lymphoma: A clinicopathologic and molecular review of 3 decades. *Human Pathology* 2002; 33(1): 7–20.
8. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, Dreyling MH, Campo E, Norton A, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *British journal of haematology* 2005; 131(1): 29–38.
9. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nature reviews. Cancer* 2007; 7(10): 750–762.
10. Pittaluga S, Tierens A, Pinyol M, Campo E, Delabie J, De Wolf-Peeters C. Blastic variant of mantle cell lymphoma shows a heterogenous pattern of somatic mutations of the rearranged immunoglobulin heavy chain variable genes. *British journal of haematology* 1998; 102(5): 1301–1306.
11. Bosch F, Jares P, Campo E, Lopez-Guillermo A, Piris MA, Villamor N, et al. PRAD-1/cyclin D1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: a highly specific marker of mantle cell lymphoma. *Blood* 1994; 84(8): 2726–2732.
12. Espinet B, Salaverria I, Bea S, Ruiz-Xiville N, Balagué O, Salido M, et al. Incidence and Prognostic Impact of Secondary Cytogenetic Aberrations in a Series of 145 Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2010; 49:439–451.
13. Andersen NS, Jensen MK, de Nully Brown P, Geisler CH. A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients: incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. *European journal of cancer* 2002; 38(3): 401–408.
14. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluijn-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2): 558–565.

15. Zucca E, Roggero E, Pinotti G, Pedrinis E, Cappella C, Venco A, et al. Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Annals of Oncology* 1995; 6: 257-262.
16. Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris MA, Vallespi T, et al. Mantle Cell Lymphoma Presenting Features , Response to Therapy , and Prognostic Factors. *Cancer* 1998; 82: 567–575.
17. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester 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): 586–591.
18. Ferrer A, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Graus F, Gutiérrez G, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Annals of oncology* 2008; 19(1): 135–141.
19. McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *British journal of haematology*. En prensa 2012.
20. Leitch HA. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2003; 14(10): 1555–1561.
21. Meusers P, Engelhard M, Bartels H, Binder T, Fülle HH, Görg K, et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Hematological oncology* 2000; 7(5): 365–380.
22. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, Noy A, Hedrick E, Zelenetz A. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma* 2001; 42(5): 1015–1022.
23. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and

prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Journal of clinical oncology* 2005; 23(9): 1984–1992.

24. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Rätty R, Andersen NS, et al. Nordic MCL2 Trial Update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *British Journal of Haematology* 2012; 158(6): 815–816.

25. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, Hartig K, Weaver P, Rodriguez MA, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *British journal of haematology* 2010; 150(2): 200–208.

26. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2012; 367(6): 520–531.

27. Rätty R, Honkanen T, Jantunen E, Jyrkkö S, Karjalainen-Lindsberg M-L, Kuittinen O, et al. Prolonged immunochemotherapy with rituximab, cytarabine and fludarabine added to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone and followed by rituximab maintenance in untreated elderly patients with mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia & lymphoma* 2012; 53(10): 1920–1928.

28. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104(10): 3064–3071.

29. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998; 92(6): 1927–1932.
30. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology* 2006; 24(30): 4867–4874.
31. Smith SM. Targeting mTOR in mantle cell lymphoma: current and future directions. *Best practice & research Clinical haematology* 2012; 25(2): 175–183.
32. Skarbnik AP, Smith MR. Radioimmunotherapy in mantle cell lymphoma. *Best practice & research Clinical haematology* 2012; 25(2): 201–210.
33. Smith MR, Li H, Gordon L, Gascoyne RD, Palletta E, Forero-Torres A, et al. Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemotherapy followed by yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. *Journal of clinical oncology* 2012; 30(25): 3119–3126.
34. Wang M, Oki Y, Pro B, Romaguera JE, Rodriguez MA, Samaniego F, et al. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology* 2009; 27(31): 5213–5218.
35. Rätty R, Franssila K, Joensuu H, Teerenhovi L, Elonen E. Ki-67 expression level, histological subtype, and the International Prognostic Index as outcome predictors in mantle cell lymphoma. *European journal of haematology* 2002; 69(1): 11–20.
36. Kienle D, Katzenberger T, Ott G, Saupe D, Benner A, Kohlhammer H, et al. Quantitative gene expression deregulation in mantle-cell lymphoma: correlation with clinical and biologic factors. *Journal of clinical oncology* 2007; 25(19): 2770–2777.

37. Hartmann E, Fernández V, Moreno V, Valls J, Hernández L, Bosch F, et al. Five-gene model to predict survival in mantle-cell lymphoma using frozen or formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Journal of clinical oncology* 2008; 26(30): 4966–4972.
38. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology* 2007; 25(5): 579–586.
39. Ruskoné-Fourmestraux A, Audouin J. Primary gastrointestinal tract mantle cell lymphoma as multiple lymphomatous polyposis. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2010; 24(1): 35–42.
40. Wong KF, Chan JK, So JC, Yu PH. Mantle cell lymphoma in leukemic phase: characterization of its broad cytologic spectrum with emphasis on the importance of distinction from other chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer* 1999; 86(5): 850–857.
41. 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): 2473–2480.
42. Matutes E, Parry-Jones N, Brito-Babapulle V, Wotherspoon A, Morilla R, Atkinson S, et al. The leukemic presentation of mantle-cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients. *Leukemia & lymphoma* 2004; 45(10): 2007–2015.
43. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, Pugh WC, Korbling M, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology* 1998; 16(12): 3803–3809.