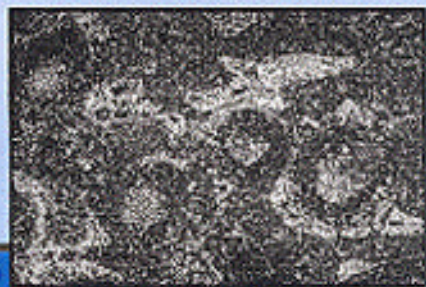




Qualidatza
Servicio vasco de salud

Hospital
Donostia
Ospitalea



Protocolo

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

Hospital Donostia

23

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

ÍNDICE

- 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS 5
- 2. TRATAMIENTO 6
 - 2.1. Tratamiento convencional 6
 - 2.2. Tratamientos intensivos con ATPH 6
 - 2.3. Tratamientos intensivos con Rituximab 7
 - 2.4. Trasplante alogénico 9
 - 2.4.1. Transplante mieloablativo 9
 - 2.4.2. Transplante alogénico no mieloablativo 10
 - 2.5. Nuevos tratamientos 11
- 3. CONCLUSIONES 13
- 4. PROTOCOLO DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO 14
- 5. ANEXO 15
- 6. BIBLIOGRAFÍA 16

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS

El linfoma del manto constituye el 5-10% de los casos de linfomas no hodgkinianos. Sus características en cuanto a los marcadores inmunológicos son las siguientes:

CD19 (+), CD20 (+), CD22 (+), CD23 (-), CD24 (+), CD79a (+), CD43 (+), FMC-7 (+), BCL-2 (+), CD5 (+), CD10 (-), HLA-DR (-).

Es característica la expresión de ciclina nuclear D1 (+) y el gen PRAD-1 (+) (1).

En la mayoría de los linfomas del manto, al revés de lo que sucede en la leucemia linfóide crónica, las secuencias del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas no están mutadas y la presencia o ausencia de la mutación no tiene significado pronóstico (1).

La alteración citogenética específica es la t(11;14) (q13;q32). El gen de la ciclina D1 (CCN D1, PRAD-1) que está en la banda 11q13, se yuxtapone a la región de las cadenas IgH en la banda 14q32. Este hecho, conduce a la desregulación en la expresión de la ciclina D1 (1).

Mediante estudios con microarrays se ha identificado un grupo de 42 genes que diferencian el linfoma del manto de los linfomas difusos de célula grande y del linfoma linfocítico de linfocitos pequeños. Dichos estudios también lo diferencian de linfoma marginal esplénico (1).

La mayoría de los linfomas del manto se diagnostican en estadios III-IV. El 90% tienen afectación extranodal en médula ósea, hígado y tracto gastrointestinal (2).

Mediante la realización sistemática en el estadiaje inicial de esófago-gastro-duodenoscopia y colonoscopia con biopsias, se demostró la afectación intestinal en el 88% de un grupo de 97 pacientes con linfoma del manto (3).

La afectación del SNC se produce en un 4-22% de los linfomas del manto recidivados (2).

Los Índices Pronósticos más importantes son los marcadores biológicos indicativos de proliferación celular como el Ki-67 o el número de mitosis (2).

2. TRATAMIENTO

2.1. TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Menos de un 25% de los pacientes se presentan en estadios localizados. En estos casos la radio-quimioterapia da lugar a largas supervivencias en un porcentaje elevado de pacientes (1).

Con esquemas tipo CHOP la tasa de RC oscila entre un 20 y un 40% (2).

En los pacientes de edades avanzadas se recomiendan tratamientos con Doxorubicina o CVP o Clorambucilo (1).

2.2. TRATAMIENTOS INTENSIVOS CON ATPH

En la revisión de Jacobsen se recogen varias series con resultados muy discordantes dependiendo de la selección de los pacientes (4).

Lenz (2) recomienda el ATPH en primera remisión completa como el tratamiento estándar en los pacientes jóvenes.

Kasamon (5) tras analizar los resultados obtenidos con el trasplante en 58 pacientes de linfoma del manto, concluye afirmando que el beneficio se obtiene transplantando sobre todo a los pacientes en 1ª RC.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio randomizado (6) en el que 122 pacientes afectos de linfoma del manto fueron distribuidos al azar entre CHOP e Interferón de mantenimiento o movilización con Dexametasona-BEAM y autotransplante con Ciclofosfamida e Irradiación Corporal Total (ICT).

Tras una mediana de seguimiento de 39 meses, la Supervivencia Libre de Progresión fue de 17 meses sin trasplante y de 39 meses con trasplante ($p=0,01$). La Supervivencia Global a los 3 años fue del 83% frente al 77% ($p=0,18$). La mortalidad del trasplante fue del 5%.

Lefrere (7) en 2002 publicó unos resultados muy interesantes en 28 pacientes de linfoma del manto tratados en diversos hospitales franceses. Todos eran estadios III y IV con una mediana de edad de 56 años, siendo excluidos los pacientes mayores de 65 años.

Inicialmente administraron 4 ciclos de CHOP, tras de los cuales obtuvieron 2 RC (7%), 14 RP (50%), 5 respuestas menores (18%) y 7 (25%) no respondieron.

Los 2 pacientes que entran en RC con CHOP recibieron inmediatamente un autotransplante con ICT, Ciclofosfamida y VP-16.

Los otros 25 pacientes recibieron 4 ciclos de DHAP tras de los cuales obtuvieron 21 RC (84%) y 2 RP (8%). Los 23 pacientes que respondieron recibieron un autotransplante con ICT, Melfalan y Citarabina.

Durante el tratamiento un paciente falleció con CHOP. Tras una mediana de seguimiento de 47 meses, 7 pacientes recayeron siendo la Supervivencia a los 3 años del 90% y la Supervivencia Libre de Evento del 83%.

Recientemente han sido actualizados los resultados anteriores (8). Tras una mediana de seguimiento de 81 meses, 16 pacientes (58%) permanecen vivos y 9 (32%) libres de progresión.

Actualmente el grupo anterior está añadiendo Rituximab antes del autotransplante.

En 1998, Khouri (9) publicó los resultados del tratamiento de 45 pacientes, (25 sin tratamiento previo), con 4 ciclos de Hiper-CVAD y transplante con Ciclofosfamida e Irradiación Corporal Total.

Con el Hiper-CVAD se consiguieron RC:38% y RP: 55%. Entre los 25 pacientes sin tratamiento previo, la Supervivencia y la Supervivencia Libre de Enfermedad a los 3 años fueron del 92% y 72% respectivamente. No citan la mediana de seguimiento. La mortalidad tóxica fue del 11% y se produjo únicamente en los pacientes previamente tratados.

El mismo autor anterior publicó en 2003 el resultado del seguimiento de 33 pacientes del grupo anterior que habían sido transplantados en remisión completa. (10) Con una mediana de seguimiento de 49 meses, la Supervivencia y la Supervivencia Libre de Enfermedad a los 5 años fueron del 77% y el 43%.

Una reciente revisión sobre el tema del autotransplante en el linfoma del manto concluye que su eficacia aumenta si se realiza en RC y que su eficacia es nula si la enfermedad no es quimiosensible (11).

2.3.TRATAMIENTOS INTENSIVOS CON RITUXIMAB

En la revisión de Jacobsen, (4) se comenta un estudio canadiense que incluye 13 pacientes tratados con CHOP y autotransplante con CBV con una dosis de Rituximab antes del autotransplante y dos ciclos de 4 dosis después, que demuestra una elevada tasa de RC tras el Rituximab. Comentan también un trabajo alemán que confirma los buenos resultados del Rituximab tras el autotransplante.

Se ha demostrado un aumento de la tasa de RC con R-CHOP aunque sin aumento de la Supervivencia. El Grupo Alemán ha obtenido resultados interesantes con R-FCM. (2)

En 2003, Gianni (12) publicó los resultados del tratamiento de 28 casos del linfoma de células del manto. No habían recibido tratamiento previo y eran menores de 61 años. La serie incluye pacientes de 9 centros italianos.

En la tabla 1, tomada del trabajo de Gianni, se expone el tratamiento realizado:

Fase inicial "debulky"2-3 ciclos de QT a dosis estándar que contenga Doxorubicina o Cisplatino.

Seguido de:

Ciclo 1 (21 días)
Ciclofosfamida 7g/m ² día 0G-CSF 5 mcg/Kg/d días 1-12Rituximab 375 mg/m ² días 2 y 11Aféresis-1, día 12.
Ciclo 2 (21 días)
Citarabina 2g/m ² /12h días -7 a -2Rituximab 375 mg/m ² días -1 y +11G-CSF 5 mcg/Kg/d días +1-12Reinfusión-1 (al menos 2 x10 ⁶ CD34/Kg) día 0 Aféresis-2, día 12.
Ciclo 3 (21 días)
Melfalán 180 mg/m ² día -1G-CSF 5 mcg/Kg/d días +1-12Reinfusión-2 (al menos 3 x10 ⁶ CD34/Kg) día 0.
Ciclo 4
Mitoxantrone 60 mg/m ² día -4Melfalán 180 mg/m ² día -1G-CSF 5 mcg/Kg/d días +1-12Reinfusión-3, (al menos 5 x10 ⁶ CD34/Kg) día 0Rituximab 375 mg/m ² días 28 y 35.

Tabla 1

Como se puede observar, incluye 4 ciclos de quimioterapia intensiva, siendo el 4º el más intensivo, con realización de 2 tandas de aféresis y 3 infusiones de células progenitoras de sangre periférica. Además, se administran un total de 6 dosis de Rituximab (los ciclos primero, segundo y cuarto).

Los 28 pacientes estaban en estadios III y IV. De ellos, uno murió por toxicidad y los otros 27 entraron en RC, de los cuales 24 continúan en RC con una mediana de seguimiento de 35 meses. La Supervivencia y la Supervivencia Libre de Evento a los 54 meses fueron del 89% y del 79% respectivamente.

La serie más amplia de pacientes con linfoma del manto ha sido publicada recientemente por el Grupo del Instituto Anderson (3).

Dicho grupo, trató 100 pacientes con linfoma de células del manto entre marzo de 1999 y marzo de 2002, de los cuales 97 fueron valorables. Todos estaban en estadio IV, 65 eran menores de 65 años y 32 mayores de dicha edad. En el estudio de extensión realizaron además de las pruebas habituales una gastro-duodenoscopia y una colonoscopia con biopsias. Mediante dicha exploración detectaron afectación intestinal en el 88% de los pacientes.

El esquema utilizado fue el R-Hiper-CVAD que añadía una dosis de Rituximab a cada ciclo alternante de Hiper-CVAD y Metotrexate/Citarabina (Tabla 2).

Ciclos 1,3,5 y 7 Rituximab- Hiper C-VAD
Rituximab 375 mg/m ² d1 Ciclofosfamida 300 mg/m ² (en 3h) /12h d 2-4 (total 6 dosis) Doxorubicina 16,6 mg/m ² /d2 Infusión continua 72h. d 5-7 Vincristina 1,4 mg/m ² (max 2mg) d5 y 12 Dexametasona 40 mg/d (EV-PO) d 2-5 y d 12-15

Tabla 2

Con dicho tratamiento obtuvieron un 87% de RC. Tras una mediana de seguimiento de 40 meses , la Supervivencia y la Supervivencia Libre de Fallo a los 3 años fueron del 82% y 64%, respectivamente, sin observarse "plateau".

De los 97 pacientes, 5 murieron por toxicidad, 3 pacientes desarrollaron un síndrome mielodisplásico y fallecieron, y 1 paciente una leucemia aguda mieloide, permaneciendo vivo en el momento de la publicación.

Los autores no recomiendan el tratamiento anterior como estándar en los pacientes mayores de 65 años por la excesiva toxicidad.

2.4. TRANSPLANTE ALOGÉNICO

2.4.1. TRANSPLANTE MIELOABLATIVO

A pesar de que en casos aislados se ha puesto en evidencia un efecto injerto contra tumor, en la literatura existe controversia en cuanto a su existencia (11). En la revisión de Kiss recogen 4 series con cifras entre 12 y 22 pacientes con resultados heterogéneos y de difícil interpretación (11) (tabla 3).

También en dicha revisión recogen un trabajo de Armitage de IBMTR con 212 pacientes. El 16% estaba en 1ªRC, el 38% en recidiva o 2ªRC y el 46% no habían entrado en RC. Tras una mediana de seguimiento de 12 meses, la Supervivencia era del 40% con una Supervivencia Libre de Evento muy baja y sin "plateau".

En contraposición al trabajo anterior, existen series cortas de pacientes con muy buenos resultados (11).

Como ocurre con otros tumores, la quimiosensibilidad del linfoma del manto es fundamental para conseguir buenos resultados.

2.4.2. TRANSPLANTE ALOGÉNICO NO MIELOABLATIVO

La revisión de Kiss (11) recoge tres trabajos de centro y una revisión del EBMT (tabla 4).

Selected studies (>5 patients) of conventional allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma

Author	N	Median age	Disease status at transplant	NRM	EFS/DFS	OS	Relapse	Comment
Sohn <i>et al</i> ³⁰	12 (+16 auto)	47 years ^a	25% refractory ^a	Seven of 12	12% at 3 years	23% at 3 years	NA	1 year FFP 90% vs 44% for chemosensitive vs refractory disease
Khoury <i>et al</i> ³³	16	52 years	5 refractory	Six of 16	55% at 3 years	55% at 3 years	1	Refractory disease prognostic or worse EFS
Berdeja <i>et al</i> ⁴⁵	19 (+38 auto)	55 years ^a	4% refractory ^a	10 of 19	~37% at 3 years	?	20% at 3 years	1 late relapse at 51 months
Updated in Kasamon <i>et al</i> ⁴³								One patient in ongoing remission at 11 years
Rifkind <i>et al</i> ³⁴	6	48.3 years	No refractory	0%	100% at 4 years	100% at 4 years	0	
Poppellew <i>et al</i> ³⁶	13 (+64 auto)	47 years	23% refractory	NA	53% at 3 years	51% at 3 years	14% at 3 years	
Vandenbergh <i>et al</i> ¹³ /EBMT	22 (+150 auto)		NA	NA	50% at 2 years	62% at 2 years	NA	Refractory disease for EFS and OS ^a
Armitage ³⁵ /IBMTR	212 (+553 auto)	50 years	CR1 16% Never in CR	NA	<20% at 2 years	~40% at 2 years	NA	AlloSCT has increased NRM but lower relapse vs autoSCT
			46%Relapse/CR2 38%					

NRM = nonrelapse mortality; EFS = event-free survival; DFS = disease-free survival; OS = overall survival; NA = not available; FFP = freedom from progression

^a Both autologous stem cell transplant (autoSCT) an allogeneic stem cell transplant (alloSCT).

Tabla 3

Selected studies (>5 patients) of conventional allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma

Author	N	Median age	Conditioning	Disease status at transplant	NRM	EFS/DFS	OS	Relapse	Comment
Khoury <i>et al</i> ²⁰	18	56.5 years	Cisplat/Flu/AraC <i>n</i> = 5 Flu/Cy/Mab <i>n</i> = 13	Refractory in two	1	82% at 3 years	86% at 3 years	3	One sustained response to DLI
Maris <i>et al</i> ³⁹	33	53.5 years	Flu/TBI	39% refractory	24% at 2 years	60% at 2 years	64% at 2 years	16% at 2 years	Chemosensitivity not predictive of relapse
Morris <i>et al</i> ⁴¹	10 (+78 other lymphoma)	NA	Campath/Flu/Mel	Refractory in one	20% at 3 years	50% at 3 years	60% at 3 years	50% at 3 years	
Robinson <i>et al</i> ⁴² /EBMT	144	49 years	Various	Refractory in 22	50% at 2 years	26% at 2 years	31% at 2 years	57% at 2 years	Chemorefract9ry disease adversely prognostic for TRM, OS and relapse
Update in Robinson <i>et al</i> ⁴⁶									

NRM = nonrelapse mortality; EFS = event-free survival; DFS = disease-free survival; OS = overall survival; NA = not available; DLI = donor lymphocyte infusion; TRM = treatment-related mortality;

Cisplat = cisplatin; Flu = fludarabine; AraC = cytarabine; Mel = melphalan; Mab = monoclonal antibody; TBI = total body irradiation.

Tabla 4

Khouri expone los resultados obtenidos en 18 pacientes de LCM previamente tratados. (13) La mediana de edad era de 56 años, el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico era de 40 meses. El 72% de los pacientes estaban en estadio IV y 5 habían recibido previamente un autotransplante. En 16 pacientes la enfermedad era quimiosensible. En 13 pacientes el donante fue un hermano HLA compatible y en un caso un hermano no totalmente compatible. En 13 pacientes el acondicionamiento fue con Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab y en 5 casos con Cisplatino, Fludarabina y Citarabina.

Todos los casos prendieron. No tuvieron EICHA, siendo nula la mortalidad en los primeros 100 días. Posteriormente un paciente falleció por progresión, 1 por infección y 1 de TEP. En nueve pacientes hubo que realizar tratamiento anticipatorio por positividad de la antigenemia de CMV.

Con una mediana de seguimiento de 26 meses, la Supervivencia y la Supervivencia Libre de Progresión fueron del 85% y 82% respectivamente. En los 8 pacientes transplantados en RC se mantuvo la respuesta y se produjo en 9 de los 10 restantes.

También en la revisión de Kiss (11) se recogen los resultados del grupo de Seattle con 33 pacientes acondicionados con Fludarabina e ICT.

En 16 casos el donante era relacionado y no relacionado en 17 casos. En 13 pacientes (39%), la enfermedad era quimiorrefractaria. La mortalidad tóxica a los 2 años fue del 24% y la tasa de recaídas del 16%. En 20 pacientes con enfermedad medible, la tasa de respuestas fue del 85% (75% de RC). La Supervivencia y la Supervivencia Libre de Enfermedad a los 2 años fueron del 64% y 60%, tras una mediana de seguimiento de 24 meses. En esta serie, la quimiosensibilidad no fue un factor pronóstico positivo.

Contrastan con los resultados anteriores, los malos resultados de una amplia serie del EBMT con una elevada mortalidad tóxica y una elevada tasa de recaídas (tabla 4).

2.5. NUEVOS TRATAMIENTOS

Los resultados más prometedores se han conseguido mediante la administración de radioinmuno-quimioterapia y soporte con células progenitoras de sangre periférica.

En este sentido, el FHCC de Seattle trató a 16 pacientes con linfoma del manto refractarios o recidivados con una infusión de anti-CD20 marcado con I131 (Tositumomab) (11). La dosis de anticuerpo administrada fue de 1,7 mg/kg y la dosis de I131 fue calibrada para administrar 20-25 Gy a los órganos vitales normales. A los 10 días administran VP-16 30-60 mg/kg, infundiendo las cpmp el día 0 (tabla 5).

Los 16 pacientes habían recibido anteriormente una media de 3 tratamientos. De ellos, 9 habían recibido Rituximab y 7 tenían enfermedad quimiorresistente. Se trata de pacientes entre 18 y 60 años de edad.

No tuvieron mortalidad tóxica. Entre los 11 pacientes con enfermedad medible, la tasa de RC fue del 91% con un 100% de respuestas globales. De los 16 pacientes, 15 perma-

necen vivos; 12 sin progresión del linfoma de 6-57 meses desde el ATPH y 16-97 meses desde el diagnóstico. Con una mediana de seguimiento desde el ATPH de 19 meses, la Supervivencia y Supervivencia Libre de Progresión a los 3 años fueron del 93% y 61% respectivamente.

Es interesante el hecho de que pacientes refractarios al Rituximab respondieron a este esquema, lo cual habla a favor del efecto de la radioterapia.

La revisión de Jacobsen (11) recoge otra pequeña serie de 7 pacientes tratados de forma similar, de los cuales 6 permanecieron vivos, 5 en RC, tras una mediana de seguimiento de 25 meses.

<u>Day*</u>	<u>Event</u>
-24	I-131-anti-B1 Trace-Labeled infusiion (outpatient)
-24 ->-17	Gamma Camera Imaging (outpatient)
-14	I-131-anti-B1 Therapeutic infusion (inpatient)
-4	Patient removed from radiation isolation (if radiation exposure <7 mR/h at 1 meter). High-dose etoposide is administered
-3	Rest
-2	High-dose cyclophosphamide is administered
-1	Rest
0	Peripheral blood stem cell infusion (if radiation exposure is <2 mR/h at 1 meter).

Tabla 5

3. CONCLUSIONES

- 1. En las pocas ocasiones en que el LCM se presenta en estadíos I o II, conviene descartar afectación del tubo digestivo.
- 2. Los resultados terapéuticos del LCM mejoran cuando se realiza un ATPH, especialmente en 1ªRC.
- 3. Muy probablemente la adición de Citarabina mejora los resultados del tratamiento.
- 4. Entre los resultados terapéuticos, destacan los obtenidos por Romaguera (3), Lefrere (7) y Gianni (12). La tabla 6, tomada del trabajo de Romaguera, expone los resultados obtenidos con los diferentes esquemas.

Reports of Therapy for Untreated Mantle-Cell Lymphoma Containing More Than 25 Patients

Reference	Regimen	Age (years)	No. of Patients	CR/CRu (%)	Outcome	Median Follow-Up Time (months)
Howard et al ¹¹	CHOP-R	31-69	40	48	Median PFS, 16.5 months	25
Hiddeman et al ²²	CHOP-R	NA	62	42	Median TTF,NR	NA
Wilson et al ²¹	EPOCH-R	22-73	26	92	50% 2-year EFS	24
Gianii et al ²⁶	R-HDS-autoSCT	23-65	28	100	80% 3-year EFS	35
Khoury et al ²⁷	Hyper-CVAD-autoSCT	38-66	33	100	43% 5-year DFS	49
Khoury et al ¹²	Hyper-CVAD-auto/alloSCT	41-65	25	100	72% 3-year EFS	25
Vandenbergh et al ²⁸	Chemo-autoSCT	24-70	195*	67	33% 5-year PFS†	44
Andersen et al ²⁹	Maxi-CHOP-autoSCT	38-65	41	89	15% 4-year FFS	33
Lefrere et al ³¹	CHOP/DHAP-autoSCT	33-64	28	89	83% 3-year DFS	47
Dreyling et al ³⁰	CHOP/interferon	35-65	122	28	25% 3-year PFS	25
	CHOP/autolSCT			81	54% 3-year PFS	
Current trial	Hyper-CVAD-R+mothotrexate-cytarabine-R	41-65	65	89	75% 3-year FFS	40
		41-80	97	88	64% 3-year FFS	40

Abbreviations: CR, complete response; CRu, complete response unconfirmed; NR, not reached; SCT, stem-cell transplation; NA, not available; FFS, failure-free survival; PFS, progression-free survival; TTF, time to treatment failure; EFS, event-free survival; DFS, disease-free survival; Chemo, varied regimens; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; R, rituximab; EPCH-R, etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, rituximab; Hyper-CVAD, fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; DHAP, dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin; auto, autologous; allo, allogeneic; Maxi, maximum.

* Fifteen percent underwent transplatation at relapse.

† Five-year PFS of 52% if received transplantation in first CR.

Tabla 6

Conviene añadir que la mortalidad tóxica de los esquemas de Romaguera (3), Lefrere (7) y Gianni (12) fue del 5%, 3,5% y 3,5%, respectivamente. Además, con el tratamiento de Romaguera (3) se produjo un 4% de neoplasias hematológicas secundarias.

- 5. Los resultados con TPH alogénico no mieloablativo son muy prometedores.
- 6. Muy buenos resultados iniciales con radioinmunoquimioterapia.

4. PROTOCOLO DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO

4.1. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

1. Hemograma completo.
2. Bioquímica completa, enzimograma hepático, proteinograma, dosificación de Inmunoglobulinas, LDH y Beta-2 microglobulina.
3. Serologías de CMV, HS, HS, VZ, VEB, Hepatitis B y C, HIV y Toxoplasma.
4. TAC C-TAP y PET.
5. Biopsia ósea bilateral.
6. Gastroduodenoscopia y colonoscopia con biopsias en los estadíos I y II.

4.2. TRATAMIENTO

ESTADÍOS I y II

R-CHOP 4 ciclos y Radioterapia de zonas afectas.

ESTADÍOS III y IV

PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS

1. R-CHOP cada 14 días, 4 ciclos.
2. R-DHAP 3 ciclos ajustado a la edad.

PACIENTES MENORES DE 65 AÑOS

1. R-CHOP cada 14 días 4 ciclos.
2. R-DHAP 3 ciclos.
3. ATPH acondicionado con el esquema TAM-8.

5. ANEXO

R-CHOP

RITUXIMAB: 375 mg/m, día 1.

CICLOFOSFAMIDA: 750 mg/m, día 1.

ADRIAMICINA: 50 mg/m, día 1.

VINCRISTINA 1,4 mg/m (máx. 2mg), día 1.

PREDNISONA 100 mg/ día, días 1 a 5.

R-DHAP

RITUXIMAB: 375 mg/m, día 1.

CISPLATINO : 100 mg/m EV perfusión de 24 horas, día +++++.

CITARABINA: 2g/m/12h (total de dos dosis), día +++++.

DEXAMETASONA: 40 mg EV o PO días *****.

TAM-8

ICT: 1.200 Rads días 1 al 3. (200 Rads /12h durante 3 días).

CITARABINA: 4 g/m/d, días 5 y 6.

MELFALAN: 140 mg/m, día 8.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Bertoni F. "Mantle Cell Lymphoma". *Current Opinion in Hematology* 2004; 11: 411-418.
2. Lenz G. "Mantle cell lymphoma: established therapeutic options and future directions". *Annals of Hematology* 2004; 83: 71-77.
3. Romaguera J. "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: 7013-7023.
4. Jacobsen E. "An update on the role of high-dose therapy with autologous or allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma". *Current Opinion in Oncology* 2004; 16: 106-113.
5. Kasamon Y. "Outcomes of autologous and allogeneic blood or marrow transplantation for mantle cell lymphoma". *Biology of Blood and marrow transplantation* 2005; 11: 39-46.
6. Dreyling M. "Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network". *Blood* 2005; 105: 2677-2684.
7. Lefrère F. "Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study". *Leukemia* 2002; 16: 587-593.
8. Lefrère F. "Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update of a prospective study". *Haematologica* 2004; 89: 1275-1276.
9. Khouri IF. "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: 3803-3809.
10. Khouri IF. "Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-microglobulin and the tumor score". *Cancer* 2003; 98: 2630-2635.
11. Kiss TL. "Stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: if, when and how?". *Bone Marrow Transplantation* 2005; 36: 655-661.
12. Gianni A. "Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo Rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen)". *Blood* 2003; 102: 749-755.
13. Khouri IF. "Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma". *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 4407-4412.
14. Gopal A. "High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma". *Blood* 2002; 99: 3158-3162.