

# **Actualización diagnóstica y terapéutica del Linfoma de células del manto (LCM). Análisis de 7 casos tratados en nuestro centro en un año**

Carmen Herrero-Vicent <sup>1</sup>, Isidro Machado <sup>2</sup>, Carmen Illueca <sup>2</sup>,  
Amparo Avaria <sup>3</sup>, Claudia Salazar<sup>3</sup>, Abraham Hernández <sup>1</sup>, Sergio Sandiego<sup>1</sup>,  
Javier Lavernia <sup>1</sup>.

Servicio de Oncología Médica <sup>1</sup>

Servicio de Anatomía Patológica <sup>2</sup>

Unidad de Hematología <sup>3</sup>

Instituto Valenciano de Oncología (IVO)-Valencia, España.

Correspondencia: Carmen Herrero Vicent.

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología

Beltrán Báguena 8, 46009 Valencia. España.

E-mail; [carmendcn@hotmail.com](mailto:carmendcn@hotmail.com)

Declaramos que no existe conflicto de interés

## **Resumen**

El LCM es un subtipo infrecuente de linfomas no Hodgkin (LNH) y representa entre el 4%-8% de los linfomas del adulto. Recientemente se ha observado un incremento de su incidencia que asciende a 1-2 casos/100.000 habitantes/año (1). El tratamiento de primera línea se basa en la quimioinmunoterapia y depende de la edad y el estadio inicial. No existe un esquema de tratamiento para la segunda línea y sucesivas. Actualmente existen varios fármacos disponibles que proporcionan resultados aceptables.

## **Palabras clave**

Linfoma del manto, factores pronósticos, quimioinmunoterapia, nuevos fármacos.

## **Abstract**

MCL is a less frequent subtype of lymphoid malignancies and represents 4%–8% of lymphoma in adults. The annual incidence of this disease has increased during recent decades to 1–2/100000 recently (1). The first line treatment is based on the chemoimmunotherapy and it depends on age and stage at diagnosis. We haven't standard treatment for second line and sequent lines for relapses. Actually we have viability to use several new drugs that can provide acceptable results

## **Keywords**

Mantle cell lymphoma, prognostic factors, chemoimmunotherapy, new drugs.

## **Introducción**

El LCM, supone del 4-8% de todos los linfomas no hodgkin (LNH) del adulto. Recientemente se ha observado un incremento de su incidencia que asciende a 1-2 casos/100.000 habitantes/año (1) y podemos decir que se puede catalogar como un tumor raro ya que, el Proyecto Observacional europeo de tumores raros (RARECARE) considera como raros aquellos con una incidencia inferior a 6 casos/100.000 habitantes/año (1). Es un subtipo clínicopatológico específico de LNH que presenta un comportamiento clínico agresivo, se consideran incurables, con medianas de supervivencia entre 3 y 5 años. Se caracterizan por presentar la translocación t(11;14) y la sobreexpresión inmunohistoquímica de ciclina D1. (1)

Al igual que disponemos de índices pronósticos para el linfoma folicular y para el linfoma difuso de células grandes como son el FLIPI e IPI, respectivamente, desde 2008 existe el índice pronóstico internacional para el LCM (MIPI) que incluye la edad, el ECOG, LDH y el recuento leucocitario estableciendo grupos de riesgo alto, intermedio y bajo (2) (**Tabla 1 y 2**)

El abordaje terapéutico se basa en la combinación de inmunoterapia y quimioterapia seguidas o no de trasplante de células madre hematopoyéticas. En cuanto a la recaída, no existe un estándar de tratamiento pero con el desarrollo de nuevos fármacos se puede optar por rituximab asociado o no a temsirolimus, ibrutinib, bortezomib o lenalidomida (3).

## **Material y métodos**

En el presente trabajo, hacemos una revisión actualizada de los criterios diagnósticos actuales y de las opciones terapéuticas disponibles, así como de los nuevos fármacos que pueden incorporarse, en un futuro próximo, al tratamiento del LCM en recaída. Aprovechamos la presente revisión para analizar las características clínicas, histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares de siete pacientes diagnosticados de LCM entre febrero de 2014 y febrero de 2015 en nuestro centro y el tratamiento administrado.

La obtención de los datos clínico-patológicos así como terapéuticos se realiza a partir de la historia clínica. Se recogieron del informe anatomopatológico el subtipo histológico y el perfil inmunohistoquímico en busca de los siguientes inmunomarcadores: CD5, CD23, CD43, ciclina D1, BCL 2 y BCL 6.

Los pacientes fueron diagnosticados y estadificados según la clasificación de Ann Arbor modificada (Costworlds 1989) tras la realización de un control analítico con hemograma, bioquímica completa, incluyendo la lactato deshidrogenasa (LDH), tomografía axial computarizada (TC) cérico-tóraco-ábdomino-pélvica, biopsia ganglionar o del tejido extraganglionar afectado accesible y biopsia de médula ósea.

### **Resultados**

Fueron diagnosticados y tratados en el Servicio de Oncología médica o Hematología del IVO de Valencia siete pacientes con LCM. La media de edad de nuestros pacientes fue de 63.5 años (rango de 50 a 73 años) con una relación hombre: mujer de 6:1. (**Tabla 3**) Cinco de los siete pacientes presentaban estadios avanzados al diagnóstico; un caso en estadio III y los cuatro casos restantes en estadio IV con infiltración de médula ósea en todos ellos. En el momento del diagnóstico, sólo 1/7 pacientes presentaba síntomas B. (**Tabla 3**)

Destacar el debut del caso 5 que es un paciente varón de 73 años de edad, que en noviembre de 2012 es valorado por Hematología ante una neutropenia sin causa aparente (N 820 mcg/L), encontrándose asintomático. Se efectuó estudio mediante inmunofenotipo en sangre periférica con resultado compatible con síndrome linfoproliferativo crónico B sin criterios de leucemia linfocítica crónica. El TAC de extensión informa de adenopatías supra e infraclaviculares. Ante la no accesibilidad de adenopatías para la toma de biopsia, se realiza un aspirado biopsia de médula informándose como un síndrome linfoproliferativo B de bajo grado. Por decisión del comité de tumores, dado que no presenta criterios de tratamiento, se decide seguimiento. En diciembre de 2013 es remitido al servicio de Digestivo por un test de sangre oculta en heces positivo en el screening de cáncer colorrectal (CCR). Se realizó una colonoscopia que objetivó 9 pólipos submucosos a lo largo del colon. El estudio anatomopatológico de la totalidad de los pólipos extirpados informa de LCM variante

blastoide con patrón de poliposis linfomatoide. Se solicita estudio de extensión: Tomografía computerizada (TC): estabilidad de las adenopatías supra e infradiaphragmáticas respecto al TC de octubre de 2013, con PET/TC: dentro de la normalidad, Analítica: LDH y beta2 microglobulina dentro de rango y Aspirado/Biopsia de médula ósea: médula hiper celular global con hiperplasia de los tres sistemas e infiltración intersticial, paratrabecular y nodular por LNH. CD20+++ y ciclina D1++, compatible con infiltración por LCM. Citología: aumento de linfocitos sugestivo de infiltración medular por LNH. **(Imagen 1)** El estudio de biología molecular demostró la translocación t (11; 14) y gen de fusión BCL1-IgH para diagnóstico de LCM: positiva.

Histológicamente tres pacientes presentaban una variante blastoide mientras que los cuatro restantes presentaban una variante clásica. En cinco de los casos se pudo determinar y comprobar la translocación t (11; 14), mientras que en los otros dos casos no se analizó. Sin embargo, los siete pacientes presentaban positividad para ciclina D1, CD5 y CD43 y bcl2, y negatividad para BCL6. **(Tabla 4)**

Seis de los casos recibieron como tratamiento de primera línea Rituximab-CHOP, mientras que el paciente más joven recibió Rituximab-HIPERCVAD. Un caso recibió radioterapia local por presentar un estadio II al finalizar la quimioterapia. Tras el tratamiento sistémico seis pacientes presentaron una respuesta completa por TC; tres objetivados, también por PET y en el caso del paciente con afectación intestinal se completó el estudio con una colonoscopia. En todos los casos con infiltración de médula ósea en el diagnóstico, que tras el tratamiento sistémico presentaron una respuesta completa radiológica, se realizó una biopsia de médula ósea que confirmó la ausencia de infiltración por células neoplásicas.

Según el MIPI seis de los casos se incluían en el subgrupo de alto riesgo, y el caso restante en el de bajo riesgo. **(Tabla 3)**

Con una media de seguimiento de 10.8 meses, uno de los pacientes, diagnosticado de un LCM variante blastoide (caso número 7), ha recaído a nivel ganglionar, por lo que se encuentra en tratamiento con Rituximab- Bendamustina como segunda línea. Los 6 casos restantes permanecen libres de enfermedad.

## **Discusión**

La mediana de edad al diagnóstico es de 68 +/- 8 años, en el 75% de los casos de LCM afecta al varón y es más frecuente en la raza caucásica (3). En nuestra casuística la edad media fue de 63.5 años (rango 50- 73 años), siendo todos ellos varones, excepto una mujer.

Clínicamente los síntomas recogidos en la literatura son inespecíficos, aunque suele presentarse como un síndrome constitucional y síntomas B por lo que es importante realizar una anamnesis completa en el momento del estadiaje (3). Otras formas de presentación pueden ser la aparición de adenopatías periféricas múltiples, la hepatomegalia/ esplenomegalia y en menor frecuencia la obstrucción intestinal secundaria a poliposis linfomatoide intestinal (4). En nuestra serie un paciente debutó con síntomas B, cinco presentaron clínica inespecífica y en un caso el diagnóstico fue casual.

Para realizar el diagnóstico se recomienda realizar una exéresis/biopsia de una adenopatía accesible y valoración mediante estudio morfológico con hematoxilina-eosina, expresión inmunohistoquímica nuclear para ciclina D1 y confirmación mediante estudios moleculares mediante FISH, citogenética o determinación del gen de fusión específico tras la translocación t(11:14 ) (1).

En el estudio de extensión debe incluirse un control analítico, determinándose la lactato deshidrogenasa (LDH), serología para virus hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana, TC cérico-tóraco-ábdomino-pélvica y biopsia de médula ósea (1). Aunque la infiltración de médula ósea puede reunir criterios diagnósticos, es siempre recomendable la biopsia ganglionar (1). No hay consenso sobre la realización de la PET/TAC como parte del estudio inicial, pero podría recomendarse en los estadios I/II antes de la radioterapia local (1). Según la Clasificación de Lugano el PET/TC se ha convertido en esencial para el estadiaje basal, para aumentar la precisión de la respuesta al tratamiento, sin embargo en el LCM, para identificar la afectación intestinal presenta una baja especificidad y sensibilidad por lo que no reemplaza la realización de otras exploraciones diagnosticas (5). Está justificado el estudio de diferentes localizaciones según la clínica; en pacientes con síntomas gastrointestinales o afectación del anillo de

Waldeyer se debe realizar gastroscopia y colonoscopia (1). Aquellos pacientes con un linfoma del manto variante blastoide, elevación de LDH y/o clínica neurológica se considera indicado la realización de una punción lumbar (1). Debe realizarse una fracción de eyección ventricular izquierda en pacientes que reciban tratamiento con antraciclinas (1).

Múltiples trabajos describen la presencia, en el 90% de los casos, de enfermedad en estadios III y IV (4) con afectación adenopática múltiple, si bien uno de cada cuatro casos tiene afectación extraganglionar en su presentación; médula ósea (75-80%), bazo (55%), hígado (35%), tracto gastrointestinal (20%) y anillo de Waldeyer (10%) (4). La afectación del sistema nervioso central es rara, pero en el transcurso de la enfermedad puede aparecer hasta en el 10% de los pacientes (4). En nuestra serie, 5/7 casos debutaron con enfermedad avanzada (1 caso estadio III y 4 casos estadio IV). Nuestro paciente número 5, presentó al diagnóstico una enfermedad diseminada con afectación digestiva lo que supone una forma de presentación infrecuente de LCM que se diagnosticó mediante biopsia de los pólipos encontrados en la colonoscopia a raíz de un test de sangre oculta en heces. Aunque es difícil definir si se trata de un linfoma de células del manto primario intestinal (extranodal) con patrón de poliposis linfomatoide o una infiltración secundaria de la mucosa intestinal por un linfoma de células del manto nodal.

Desde el punto de vista anatomopatológico el LCM es una neoplasia de células monomorfas de fenotipo B, de pequeño tamaño y núcleo irregular, que se origina en el área del manto del folículo linfoide. Existen cuatro patrones de afectación ganglionar con pérdida parcial o total de la arquitectura, mostrando una proliferación difusa, vagamente nodular, con un patrón del manto o un patrón similar al folicular (4).

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con los procesos reactivos (hiperplasia del área del manto), el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular, el linfoma de zona marginal nodal, el linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica, el linfoma folicular, el linfoma linfoblástico (con el LCM variante blastoide) y linfoma B difuso de células grandes (con LCM variante pleomórfica). (**Tabla 5**)

La proliferación linfocitaria en el LCM es monomorfa, siendo muy característica la ausencia de células como los centroblastos, inmunoblastos, parainmunoblastos, así como pseudocentros de proliferación que diferencian al linfoma del manto de otras neoplasias B de bajo grado. Además existen diferentes variantes celulares; una variante de célula pequeña es similar a la leucemia linfocítica crónica, otra simula linfocitos de la zona marginal, con citoplasma claro o células B monocitoides, incluso recordando a los centros de proliferación del linfoma linfocítico de células pequeñas. Las variantes agresivas, de mayor grado citológico, corresponden a la variante pleomórfica (con células similares al Linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande) y la blastoide con linfocitos similares a los linfoblastos del linfoma linfoblástico, con elevado índice de proliferación celular (Ki-67), que conlleva peor pronóstico. La variante citológica clásica constituye el 87%, de célula pequeña 3,6%, de célula pleomórfica 5,9% y un 2,6% de los casos variante blastoide. Estudios recientes han demostrado que los miRNAs son considerados como reguladores importantes para el comportamiento celular. El incremento en la expresión de miR-15b es probable que desempeñe un papel importante en la transformación de LCM variante clásica a las variantes agresivas (6). En nuestra serie a 4 pacientes se les diagnosticó una variante clásica y 3 presentaron una variante blastoide.

Desde el punto de vista del inmunofenotipo el LCM expresa antígenos de clase B como CD19+, CD20+, CD22+, CD79+, PAX5 e IgM/IgD con restricción de cadenas lambda +. Los marcadores inmunofenotípicos más característicos son CD5+, FMC7+, CD45+ y ciclina D1 intranuclear + (7). La expresión de ciclina D1 es la característica más importante en cuanto al inmunofenotipo, de hecho en nuestra serie todos los pacientes presentaban una sobreexpresión de ciclina D1, pero no hay que olvidar que también puede ser ocasionalmente positiva en leucemias de células peludas, en el 16% de los mielomas y muy ocasionalmente en algunos linfomas B de células grandes. Cabe destacar además que existen linfomas de células del manto con morfología clásica que carecen de la t(11;14) y de la expresión de ciclina D1.

Para ayudar a identificar los LCM con ciclina D1 negativos, se ha propuesto el factor de transcripción neural (SOX11). Estudios recientes sugieren que SOX11 puede tener un papel en el proceso de diferenciación de las células LCM y definir dos subtipos

diferentes de LCM a través de la regulación transcripcional de BCL6. (8). Aunque SOX11 no es exclusivo del LCM porque también se ha identificado en un tercio de los linfomas Burkitt y en algunos casos de linfoma /leucemia linfoblástica T. **(Tabla 5)**. Además expresa negatividad para los siguientes marcadores CD10-, CD23-, BCL6- , aunque existen inmunofenotipos aberrantes sobre todo por la expresión de CD10 y BCL6, y la negatividad para CD5, especialmente en las variantes pleomórficas y blastoides. **(Tabla 5)**.

La sobreexpresión de ciclina D1 o la detección de la traslocación t(11;14) constituyen elementos clave para el diagnóstico, en nuestra serie se pudo detectar en cinco pacientes. El origen de la expresión inmunofenotípica de la ciclina D1 es la traslocación característica del LCM, la t(11;14)(q13;q32) que tiene lugar entre el gen de IGH y el gen de ciclina D1-BCL1 (CCND1), que es considerado la anomalía genética primaria del LCM habiendo sido documentada en el 70% de los casos de LCM (9). Una variante poco frecuente de LCM no sobreexpresa ciclina D1. Dicha variante sobreexpresa ciclina D2 o D3, y expresa el factor de transcripción SOX11 manteniendo el inmunofenotipo clásico del linfoma del manto.

En cuanto al tratamiento es importante diferenciar entre pacientes con enfermedad localizada (estadios I-II) y enfermedad avanzada (III-IV):

La Enfermedad localizada (estadios I y II), supone menos del 20% de los pacientes. El tratamiento de primera línea debe basarse en la inmunoterapia (1).

- ✚ R-CHOP (3-4 ciclos) seguido de radioterapia externa de campo afecto
- ✚ Radioterapia externa de campo afecto exclusivamente para el estadio I (10)

La Enfermedad avanzada (estadios III-IV), supone el 80% restante de pacientes. El objetivo es conseguir una remisión completa, dado que es un factor pronóstico clave. Dentro de las variantes no indolentes, no hay un esquema estándar, pero el tratamiento depende de la edad del paciente, el estado general y de las comorbilidades asociadas.

Para el tratamiento de la enfermedad avanzada existe un amplio consenso y grupos con amplia experiencia recomiendan (1) administrar tratamiento con QT de inducción seguido de QT a altas dosis y trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) a pacientes < 65 años, sin comorbilidades, dado que parece mejorar el ILP y la SG (**Tabla 6**). Las 3 opciones de las que disponemos son las siguientes:

- ✚ Rituximab-CHOP x 6 ciclos, si responde TAMO. (11)
- ✚ Esquema nórdico MCL 2; Consiste en la administración de tres ciclos de Rituximab-CHOP alternando con tres ciclos de altas dosis de Ara-C, seguido de TAMO con BEAM o BEAC. (12)
- ✚ Rituximab-HYPERCVAD x 4 ciclos En pacientes jóvenes parece mejorar la SLP a 4.8 años y SG 6.8 años, aunque también aumenta de forma significativa la toxicidad. Emplea rituximab junto con ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona hiperfraccionada y lo alterna con dosis altas de metotrexato y citarabina. Si responde tras 4 ciclos, se completa con 6 ciclos y observación posterior. En caso de no respuesta completa los pacientes deberán ser sometidos a quimioterapia de altas dosis y TAMO. (13)

La quimioinmunoterapia intensiva parece mejorar la supervivencia (mediana de supervivencia libre de progresión de 4.8 años y SG de 6.8 años) pero con una mortalidad asociada del 3-4%. Se suele utilizar en pacientes jóvenes, sin comorbilidades, con variante blástoide o una puntuación MIPI de alto riesgo. La administración posterior de rituximab en mantenimiento no ha demostrado ningún claro beneficio en este grupo de pacientes jóvenes y sin comorbilidades.

La recomendación terapéutica en primera línea en pacientes < 65 años con comorbilidades, no aptos para quimioterapia a altas dosis y TAMO, o pacientes > 65 años:

- ✚ R-CHOP x 6 ciclos, seguido de Rituximab (R) de mantenimiento (14)
- ✚ R-Bendamustina x 6 ciclos, seguido de R de mantenimiento
- ✚ R-CVP x 6 ciclos, seguido de R de mantenimiento

La administración de rituximab de mantenimiento (cada 2 meses durante 2 años) parece aumentar el ILP en el grupo de pacientes ancianos o con comorbilidades que contraindiquen tratamientos más agresivos. (15)

### **Variante indolente**

Existe una variante de linfoma del manto caracterizada por la presencia de esplenomegalia y afectación de médula ósea. A nivel histológico presentan un patrón difuso, siendo positivos para ciclina D1 pero con un bajo índice de proliferación Ki67. Se puede plantear si el paciente está asintomático la espera vigilante si cumple las siguientes condiciones; variante no pleomórfico ni blastoide, diámetro máximo tumoral menor de 3 cm, Ki67 <30% y niveles de LDH y B2 microglobulina normales. (16)

La mayor parte de los pacientes precisarán tratamiento al diagnóstico, en nuestra serie todos los pacientes recibieron tratamiento de primera línea al diagnóstico, pero el esquema varió según la edad del paciente, su estado general, y las comorbilidades asociadas. En tratamiento de primera línea siempre se debe intentar asociar rituximab al esquema de quimioterapia elegido, como ocurrió con los casos que analizamos. La mayoría de nuestros pacientes recibió R-CHOP, excepto en el caso de un paciente joven que recibió R-HIPERCVAD.

### **Recaída**

No hay un esquema estándar, y el tratamiento también depende de la edad del paciente, del estado general y de las comorbilidades asociadas. Han demostrado utilidad fármacos como Bendamustina, Tamsirolimus, Ibrutinib y Lenalidomida (**Tabla 7**). Se recomienda la administración de un esquema de tratamiento diferente al empleado en primera línea o agentes antidiaria.

#### **3.1 R-Bendamustina**

En un ensayo fase III en el que se comparó R Bendamustina frente a R Fludarabina, se objetivó una tasas de respuestas del 83% vs 50% y una supervivencia libre de

progresión de 30 meses vs 11 meses, respectivamente (17), por lo que se considera que la combinación Rituximab-Bendamustina es una buena opción en recaída.

En nuestra serie el único paciente que ha presentado una recaída, fue el caso número 5, recibió R-Bendamustina como esquema de segunda línea.

### 3.2 Temsirolimus

En un ensayo fase III con 54 pacientes refractarios o en recidiva que recibían temsirolimus 175 mg/sem durante 3 semanas, seguido de 75 mg/sem o 25 mg/sem frente al tratamiento elegido por el investigador (gemcitabina o fludarabina). Se encontraron diferencias significativas en la tasa de respuesta: 22% para dosis de temsirolimus de 75 mg, 6% para 25 mg y del 2% para el tratamiento alternativo con Gemcitabina o Fludarabina y una mediana de supervivencia libre de progresión de 3,4 meses para dosis de 75 mg, de 4,8 meses para la dosis de 25 mg y de 1,9 meses para el tratamiento alternativo (18), lo que ha demostrado la eficacia del inhibidor de m-Tor. La combinación de Temsirolimus + Rituximab también ha demostrado la eficacia dado que en un ensayo fase II con 75 pacientes refractarios o en recidiva que recibían temsirolimus 25 mg/sem con rituximab se objetivó una tasa de respuestas del 59% (19% respuestas completas) y una mediana de supervivencia libre de progresión de 9.7 meses. (19)

### 3.3 Ibrutinib

En un ensayo fase II con 111 pacientes refractarios o en recidiva (con una media de 3 líneas previas) que recibían ibrutinib 560mg/día oral continuo se objetivó una tasa de respuestas del 68% (21% respuestas completas) y una mediana de supervivencia libre de progresión de 13.9 meses con una tasa del 58% de supervivencia global a los 18 meses (20). Ibrutinib puede representar una alternativa esperanzadora en pacientes con enfermedad avanzada en recaída con una excelente tolerancia y escasos efectos secundarios. (21, 22)

### 3.4 Bortezomib

En un ensayo fase II en pacientes refractarios o en recidiva que recibían bortezomib en dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, los días 1, 4, 8 y 11 durante 21 días se objetivó una tasa de respuesta del 40% y una mediana de supervivencia libre de progresión

de 10 meses. Debe utilizarse con precaución porque aumenta el riesgo de toxicidad neurológica G3-G4 en un 13% (23)

### 3.5 Lenalidomida

En un ensayo fase II con pacientes en tercera recaída y pretratados con bortezomib, que recibían 25 mg/día x 21 días/28 días, se objetivaron tasas de respuestas del 26% y una mediana de supervivencia libre de progresión de 16 meses. (24)

Hay otros agentes actualmente en desarrollo; inhibidores de ciclina 4/6 (CDK 4/6) como Palbociclib o Abemaciclib, inhibidores de fosfoinositol 3 quinasa (PI3K) como Idelalisib, inhibidores de BCL2 como Venetoclax e inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) como Vorinostat. Sin embargo, no disponemos de biomarcadores específicos que revelen en cada paciente que vías y alteraciones genéticas están involucradas. (16, 25)

### **Pronóstico**

Los pacientes con LCM presentan de forma global una mediana de supervivencia global de 36 meses que desciende hasta los 18 meses para la variante blastoide (26), aunque podemos asegurar que no se curan, falleciendo a causa de su enfermedad.

El principal factor pronóstico adverso anatomopatológico es la tasa de mitosis del tumor ( $> 50 /\text{mm}^2$ ) así como una tasa de proliferación con Ki67  $> 40\%$ . (27)

En un estudio retrospectivo que analizaba diversos marcadores biológicos como posibles factores pronósticos, se objetivó que el recuento de monocitos  $>0.375 \times 10^9/\text{L}$  y los niveles elevados de LDH en el diagnóstico eran los dos factores que se asociaban a un peor pronóstico (28). Otros factores de mal pronóstico son la variante blastoide, seguida de la pleomórfica, la trisomía 12, mutación de p53 y cariotipos complejos que se relacionan con un curso agresivo.

A nivel clínico, las formas asociadas a un mejor pronóstico son aquellas que, aun teniendo afectación de médula ósea y bazo, no presentan afectación ganglionar. Dentro

de la clasificación de Ann Arbor los estadios I, II constituyen un grupo de buen pronóstico con supervivencias más prolongadas.

El MIPI demuestra, claramente, la relación directa existente entre la puntuación del índice pronóstico y la supervivencia, de manera que a mayor puntuación MIPI, peor supervivencia. El MIPI cataloga a los pacientes en tres categorías según su puntuación (2) (**Tabla 1 y 2**)

- ✚ Bajo riesgo (44%), con medianas de SG 60% a los 5 años
- ✚ Riesgo intermedio (35%), mediana de SG de 51 meses
- ✚ Alto riesgo (21%), con medianas de 29 meses.

En nuestra serie calculamos el índice pronóstico para linfoma del manto (MIPI), y excepto un caso, todos los demás se incluían en el subgrupo de pacientes de alto riesgo. En la literatura el 21% de los linfomas del manto se incluyen en el subgrupo de alto riesgo, con una supervivencia media de 29 meses. Recientemente se ha publicado un estudio que demuestra ganancia o amplificación del oncogén MYC se asocia a mayor tamaño tumoral, mayor porcentaje de riesgo intermedio o alto según la escala MIPI considerándose un factor independiente de mal pronóstico (29).

## **Conclusión**

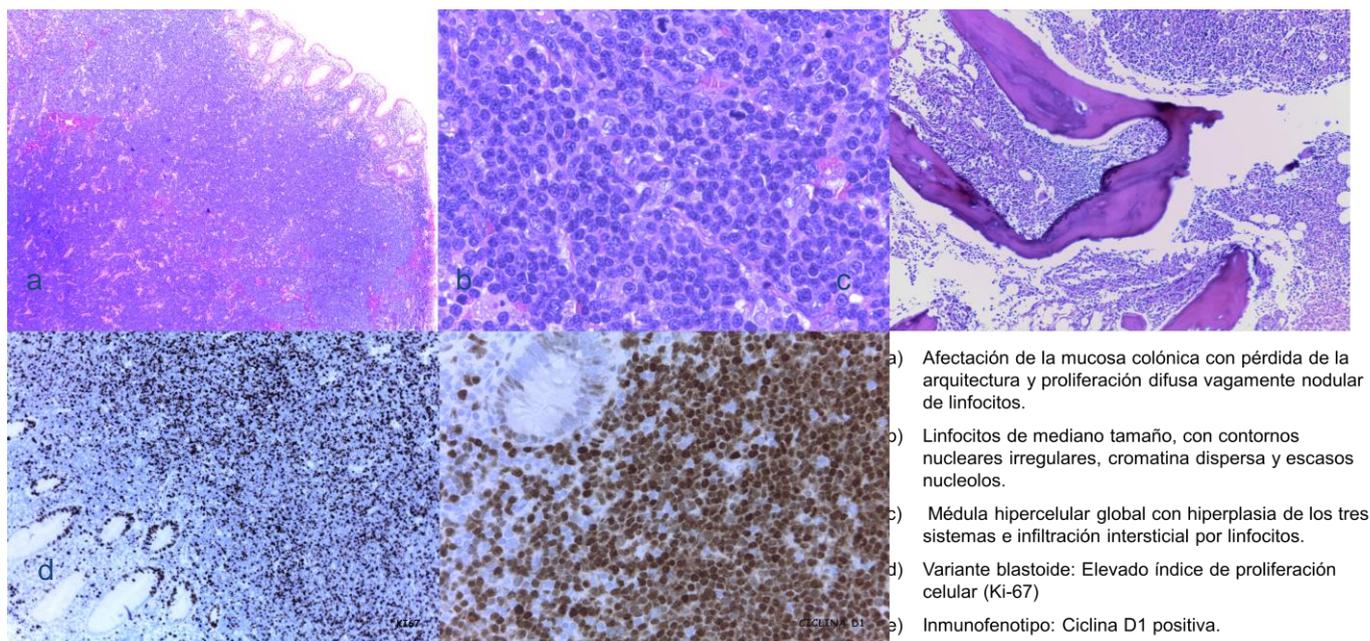
El LCM constituye el 4-8% de los LNH del adulto y se caracteriza por la sobreexpresión de ciclina D1 o la detección de la t(11;14). Su curso es moderadamente agresivo y variable, por lo que es importante tener en cuenta las variables pronósticas como el índice pronóstico específico MIPI.

La mayor parte de los pacientes precisa tratamiento al diagnóstico. El tratamiento depende de la edad del paciente, de su estado general, de las comorbilidades asociadas. Para la mayoría de los pacientes con comorbilidades, la quimioinmunoterapia de inducción tipo R-CHOP, R-CVP o R-bendamustina, son buenas opciones de tratamiento seguido de rituximab de mantenimiento durante 2 años.

En aquellos pacientes jóvenes y menores de 65 años sin comorbilidades asociadas se pueden utilizar esquemas de quimioterapia más agresivos y según respuesta al esquema de inducción se debe valorar el tratamiento con quimioterapia a altas dosis y TAMO. En aquellos pacientes no candidatos a trasplante autólogo con respuesta al esquema de inducción se debe valorar el tratamiento de mantenimiento con rituximab.

Para la recaída no existe un tratamiento estándar, por lo tanto éste dependerá de la edad del paciente y de su estado general. Los fármacos a considerar en la recaída, con o sin rituximab, son: bortezomib, lenalidomida, bendamustina e ibrutinib.

Son muchos los estudios realizados con nuevos fármacos para LCM. Para los pacientes en recaída no existe un tratamiento estándar, por lo que son necesarios más estudios para dilucidarlo, así como para aclarar cuál sería la secuencia óptima de tratamiento.



**Imagen 1: Anatomía patológica del paciente diagnosticado tras biopsia de un pólipo colónico.**

PUNTOS	EDAD (años)	ECOG	LDH /LSN (límite superior)	Leucocitosis (x 10 <sup>9</sup> /l)
0	<50	0/1	<0.67	<6700
1	50-59		0.67-0.99	6700-9999
2	60-69	1/2	1-1.49	10000-14999
3	>70		>1-5	>15000

RIESGO	PUNTOS	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
Bajo	0-3	60% vivos a Iso 5 años
Medio	4-5	51 meses
Alto	>5	29 meses

**Tablas 1 y 2: Índice pronóstico para Linfoma del Manto MIDI**

CASOS	EDAD	VARIANTE	ESTADIO	M.O	LDH	LEUCOCITOSIS	MIDI
CASO 1	66	Clásica	IVA	SI	157	7700	6 ALTO
CASO 2	67	Blastoide	IVB	SI	522	14000	7 ALTO
CASO 3	50	Clásica	IIA	NO	150	5000	3 BAJO
CASO 4	67	Blastoide	IIIA	NO	287	16000	7 ALTO
CASO 5	73	Blastoide	IVA	SI	156	17000	7 ALTO
CASO 6	50	Clásica	IVA	SI	253	44000	6 ALTO
CASO 7	72	Clásica	IIA	NO	229	10000	7 ALTO

CASOS	CICLINA D1	CD5	CD43	BCL2	BCL6	CD23	REORDENAMIENTO t(11;14)	KI67%
CASO 1	+++	+	++	+++	-	+	Si	25
CASO 2	+++	+	++	+++	-	+	No	85
CASO 3	+++	+	++	+++	-	++	Si	10
CASO 4	+++	+++	++	+++	-	-	Si	75
CASO 5	+++	++	++	+++	-	-	Si	50
CASO 6	+++	++	++	+++	-	+	No	20
CASO 7	+++	++	++	+++	-	-	Si	20

**Tabla 3 y 4: Características clínicas, analíticas, anatomopatológicas y moleculares de los pacientes.**

	Linfoma del manto	Leucemia Linfocítica Crónica/ Linfoma linfocítico	Linfoma folicular	Linfoma zona marginal	Linfoma linfoplasmocítico
CD3	-	-	-	-	-
CD5	+	+	-	-	-
CD10	-	-	+	+ 0 -	+ 0 -
CD20	+	+	+	+	+
CD23	+	+	+ 0 -	+ 0 -	+ 0 -
BCL1	-	-	-	-	-
BCL2	+	+	+	+	+
BCL6	-	-	+	-	-
MIB/KI67	+	+	+	+	+
LEF1	-	+	-	-	-
CD160	-	+	-	-	-
CD200	-	+	-	-	+
SOX11	+	-	-	-	-
HGAL	-	-	+	-	-
LMO2	-	-	+	-	-
Stathmin	+	-	+	-	-
GCET1	-	-	+	-	-
IRTA1	-	-	-	+	-
MNDA	+	+	-	+	+
MYD88	-	-	-	-	+

**Tabla 5: Diagnóstico diferencial entre neoplasias linfocíticas B mediante marcadores inmunohistoquímicos**

ESQUEMA	TASA RESUESTA (%)	SUPERVIVENCIA GLOBAL (meses)
<b>R-CHOP (7)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv D 1</li> <li>✚ Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> iv D 1</li> <li>✚ Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> iv D 1</li> <li>✚ Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> D 1</li> <li>✚ Prednisona 100 mg/día vo D 1-5</li> </ul> cada 21 días × 6-8 ciclos	RR 80% RC 35%	A los 4 años 60%
<b>Esquema nórdico MCL-2 (8)</b> Ciclo 1, 3 y 5. Maxi-CHOP <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Ciclofosfamida 1.200 mg/m<sup>2</sup> iv D 1</li> <li>✚ Doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> iv D 1</li> <li>✚ Vincristina 2 mg iv D 1</li> <li>✚ Prednisona 100 mg iv D 1-5</li> </ul> Ciclo 2, 4 y 6: <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Ara-C Altas dosis: ≤ 60 años 3 g/m<sup>2</sup> iv; &gt; 60 años 2 g/m<sup>2</sup> iv</li> <li>✚ Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv D0 como ciclos 4, 5 y 6</li> </ul> Tras el ciclo 6 se administra una dosis extra de rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> /día como purga in vivo  Sigue: TAMO con condicionante BEAM	RR 97% RC 54%	MIPI bajo-medio: -A los 6 años 70% -A los 10 años 70% MIPI alto -A los 10 años 23%

R-HYPERCVAD/Mtx/AraC (9)	✚	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> iv D 0 de cada ciclo ciclos 1, 3, 5 y 7	RR 62%	ILP a los 2 años 78%
	✚	Ciclofosfamida 300 mg/m <sup>2</sup> /12 horas iv D 1-3	RC 33%	
	✚	Mesna 600 mg/m <sup>2</sup> /día iv ic D1-3, inicio 1 h antes de ciclofosfamida y fin 12 h después		
	✚	Vincristina 2 mg iv D 4 y D 11		
	✚	Adriamicina 50 mg/m <sup>2</sup> iv D 4		
	✚	Dexametasona 40 mg/m <sup>2</sup> iv D 1-4, D 11-14 ciclos 2, 4, 6 y 8		
	✚	Metotrexato 1.000 mg/m <sup>2</sup> iv ic 24 h D 1: 200 mg/m <sup>2</sup> iv en 2 h seguido de 800 mg/m <sup>2</sup> iv en 22 h		
	✚	Leucovorin 50 mg iv 12 h después de finalizado metotrexato, seguido de 15 mg/m <sup>2</sup> /6 h hasta alcanzar niveles séricos de metotrexato < 1 M Ara-C 3 g/m <sup>2</sup> iv en 2 h/12 h D 2 y D 3 (4 dosis)		
Se inicia el siguiente ciclo siempre que neutrófilos > 1 × 10 <sup>9</sup> /l y plaquetas > 6.0000				
R-CVP	✚	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> iv D 1	RR 80%	A los 3 años 89%
	✚	Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> iv D 1	RC 25%	
	✚	Vincristina 1,4 mg/m <sup>2</sup> iv D 1		
	✚	Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /día vo D 1-5		
cada 21 días × 6-8 ciclos				
R-Bendamustina	✚	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> iv D 1	RR 90%	A los 4 años 55%
	✚	Bendamustina 90 mg/m <sup>2</sup> D 1 y D 2 cada 28 días × 6-8 ciclos	RC 50%	

**Tabla 6: Tabla resumen de los esquemas en primera línea para Linfoma del Manto.**

ENSAYO	TIPO	TASA RESPUESTAS (%)	SLP (meses)
R-Bendamustina	III	83	30
vs			
R-Fludarabina		50	11
R- Tensirolimus 75mg	II	59	9.7
Ibrutinib 560 mg	II	68	13.9
Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup>	II	40%	10
1,4,8,11 x 21 días / 28días			
Lenalidomida 25 mg/d	II	26%	16
X 21 días cada 28días			

**Tabla 7: Tabla de los esquemas en recaída en Linfoma del Manto.**

### **Bibliografía**

1. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. (2014) Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. Ann of Oncol. 25(3):83-92
2. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. (2010) Nordic Lymphoma Group. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive

- first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood*.115(8):1530-8.
3. Caballero D, Campo E, López-Guillermo A, et al. (2013) Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of patients with mantle cell lymphoma. Recommendations from the GELTAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Hematol*. 92:1151-79.
  4. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, et al. (2003) Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 97(3):586-91.
  5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. (2014) Recommendations for Initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and No-Hodgkin Lymphoma; The Lugano Classification. *JCO*.32(27):3059-67
  6. Arakawa F, Kimura Y, Yoshida N, et al. (2016) Identification of miR-15b as a transformation-related factor in mantle cell lymphoma. *Int J Oncol*. Feb;48(2):485-92
  7. Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, et al. (1998) Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer*. 82(3):567-72.
  8. Palomero J, Vegliante MC, Eguileor A, et al. (2015) SOX11 defines two different subtypes of mantle cell lymphoma through transcriptional regulation of BCL6. *Leukemia*.
  9. Bertoni F, Zucca E, Cotter FE. (2004) Molecular basis of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*.124(2):130-8.
  10. Shahi PK, del Castillo A, Manga G. (2007) Linfoma del manto. *An Med Interna*. 212:7199-203.
  11. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. (2008) Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. *Ann Oncol*. 19(7):1327-31.
  12. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. (2008) Nordic Lymphoma Group. 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*. 112(7):2687.

13. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, et al. (2010) 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. *Br J Haematol.* 150(2):200-6.
14. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. (2012) Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Eng J Med.* 367(6):520-31.
15. Chang JE, Peterson C, Choi S, et al. (2011) VcR-CVAD induction chemotherapy followed by maintenance rituximab in mantle cell lymphoma: a Wisconsin Oncology Network Study. *Br J Haematol.* 155(2):190-4.
16. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. (2016) Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.*
17. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas. Final results of the randomized Phase III study NHL 2-2003 on behalf of the StI. *Blood.* 116(21 ASH Annual Meeting):Abstr 856.
18. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. (2009) Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 27(23):3822-7.
19. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, et al. (2011) Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 12(4):361-7.
20. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. (2013) Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory Mantle cell Lymphoma. *N Eng J Med.* 369:507-16.
21. Tucker DL, Rule SA. (2016) Ibrutinib for mantle cell lymphoma. *Future Oncol.* 2016 Jan 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26759179.
22. Martin P. (2015) Ibrutinib-a new standard treatment for relapsed mantle cell lymphoma? *Lancet.* 0140-6736(15)01040-5. doi:10.1016/S0140-6736(15)01040-5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26673812
23. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. (2006) Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 24(30):4867.
24. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. (2009) Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were

- refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol.* 31(29):3688-92.
25. El Halabi L, Ghez D, Ribrag V. (2016) Novel targeted therapeutics for mantle cell lymphoma - What's on the horizon? *Expert Rev Hematol.* 18:1-11.
  26. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. (2005) European MCL Network. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol.* 131(1):29-36.
  27. Swedlow SH, Campo E, HarrisNL, et al. (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> edition. Lyon, France; IARC Press. 223-23
  28. Chen XP, Zhao Y, Wang QS, et al. (2015) Clinical Characteristics and Prognosis of 34 Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Retrospective Analysis. *23(6):1601-6.*
  29. Yi S, Zou D, Li C, et al. (2015) High incidence of MYC and BCL2 abnormalities in mantle cell lymphoma, although only MYC abnormality predicts poor survival. *Oncotarget.* 8;6(39):42362-71.