



Guía Clínica para el
Diagnóstico y Tratamiento
del **Linfoma** de
Células del Manto

Guía de GELTAMO

2022

Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento
del **Linfoma** de **Células** del **Manto**

Esta guía de práctica clínica ha sido elaborada y cuenta con el aval científico de GELTAMO (Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea):



Secretaría Científica de GELTAMO

c/ Aravaca N° 12 1ºB

28040 Madrid

sc@geltamo.com

Tel. (34) 91 319 57 80 - Fax (34) 91 391 33 83

© de la información: los autores

© de la edición: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Diseño, Composición y Maquetación: Treelogy Medical Marketing S.L. (2022)

ISBN: 978-84-09-39560-6

Depósito Legal: M-10847-2022

COORDINACIÓN

- ☉ **María Dolores Caballero Barrigón.** Jefe de Unidad, Servicio de Hematología. Profesora Titular de Medicina. Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL; Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca.
- ☉ **Eva Giné.** Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona. Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Barcelona.

AUTORES

- ☉ **Leyre Bento.** Servicio de Hematología. Hospital Universitario Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa), Palma.
- ☉ **Elías Campo.** Hospital Clínic de Barcelona, Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona.
- ☉ **Raúl Córdoba.** Unidad de Linfomas, Servicio de Hematología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Instituto de Investigación Sanitaria IIS-FJD, Madrid.
- ☉ **Ramón García-Sanz.** Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca (HUSA/IBSAL), Universidad de Salamanca; Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC); Centro de Investigación del Cáncer - IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca.
- ☉ **Eva Giné.** Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona. Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Barcelona.
- ☉ **Ana Marín-Niebla.** Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall d'Hebron/Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO), Barcelona.
- ☉ **Alejandro Martín García-Sancho.** Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Salamanca.
- ☉ **Alejandro Medina Herrera.** Departamento de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca (HUSA/IBSAL), Universidad de Salamanca; Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Salamanca.

COLABORACIONES

Esta GPC ha contado para su realización con la colaboración de*:



*La empresa colaboradora ha contribuido desinteresadamente con esta guía facilitando fondos para su realización, sin participación alguna en ningún momento en el diseño, análisis de datos, conclusiones o redacción de la misma.

ABREVIATURAS

- ADL:** activities of daily living
- ADN:** ácido desoxirribonucleico
- AIR:** acondicionamiento de intensidad reducida
- ARN:** ácido ribonucleico
- ASTCT:** American Society of Transplantation and Cellular Therapy
- BEAM:** carmustina, etopósido, citarabina y melfalán
- BTK:** tirosina kinasa de Burton
- CAR-T:** células T con receptor antigénico quimérico
- CHOP:** ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona
- CIBMTR:** Center of International Blood and Marrow Transplant Research
- CMF:** citometría de flujo
- ddPCR:** droplet digital PCR
- DR:** duración de respuesta
- EBMT:** European Society for Blood and Marrow Transplantation
- ECG:** electrocardiograma
- EICR:** enfermedad injerto contra receptor
- EMA:** Agencia Europea de Medicamentos
- EMCLN:** European Mantle Cell Lymphoma Network
- EMR:** enfermedad mínima residual
- ESHLO:** European Scientific Foundation of Laboratory in Hemato-Oncology
- FDA:** Food and Drug Administration
- FDG:** fluorodesoxiglucosa
- FISH:** hibridación fluorescente *in situ*
- HCT-CI:** hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index
- HTA:** hipertensión arterial
- IADL:** instrumental activities of daily living
- ICANS:** síndrome neurológico asociado a las células inmunoefectoras, por sus siglas en inglés
- iBTK:** inhibidor de BTK
- LCM:** linfoma de células del manto
- LCM R/R:** linfoma de células del manto en recaída/refractario
- LCR:** líquido cefalorraquídeo
- LDH:** lactato deshidrogenasa
- LNN:** leucémico no nodal
- MA:** mieloablatoivo
- MIPI:** Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
- MO:** médula ósea
- MRT:** mortalidad relacionada con el trasplante
- NCRI:** UK National Cancer Research Institute

NGS: <i>next generation sequencing</i>	SHM: hipermutación somática, por sus siglas en inglés
NMA: no mieloablativo	SLC: síndrome de liberación de citoquinas
OMS: Organización Mundial de la Salud	SLP: supervivencia libre de progresión
PCR: reacción en cadena de la polimerasa, por sus siglas en inglés	SNC: sistema nervioso central
PET: tomografía por emisión de positrones, por sus siglas en inglés	SP: sangre periférica
QT: quimioterapia	TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
RB: rituximab, bendamustina	TC: tomografía computarizada
R-BAC: rituximab, bendamustina y citarabina	TFT: tiempo hasta fallo de tratamiento
RC: respuesta completa	TRC: tasa de respuestas completas
R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona	TRG: tasa de respuestas globales
R-DHAP: rituximab, dexametasona, citarabina y cisplatino	VHB: virus de la hepatitis B
R-FC: rituximab, fludarabina y ciclofosfamida	VHC: virus de la hepatitis C
RG: respuesta global	VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
R-GEMOX: rituximab, gemcitabina yoxaliplatino	VR-CAP: rituximab, bortezomib, ciclofosfamida, adriamicina y prednisona
R-hyperCVAD: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona	
RiBVD: bortezomib, rituximab, bendamustina y dexametasona	
RM: rituximab de mantenimiento	
RP: respuesta parcial	
RQ-PCR: PCR cuantitativa en tiempo real	
SG: supervivencia global	

ÍNDICE

☉ Capítulo 1. Diagnóstico y factores pronósticos	11
<i>Elías Campo, Eva Giné</i>	
1.1 Diagnóstico histopatológico	11
1.2 Fisiopatogenia y factores pronósticos biológicos.....	13
1.3 Presentación clínica, estadificación y factores pronósticos clínicos.....	14
1.4 Recomendaciones basadas en la evidencia	18
☉ Capítulo 2. Manejo y tratamiento de las formas clínicas indolentes	19
<i>Eva Giné</i>	
2.1 Linfoma de células del manto leucémico no nodal	20
2.2 Estadios clínicos localizados	21
2.3 Neoplasia de células del manto <i>in situ</i>	22
2.4 Recomendaciones basadas en la evidencia	22
☉ Capítulo 3. Tratamiento de primera línea en pacientes candidatos a trasplante	23
<i>Alejandro Martín García-Sancho</i>	
3.1 Tratamiento de inducción.....	23
3.2 Tratamiento de consolidación.....	24
3.3 Tratamiento de mantenimiento	25
3.4 Recomendaciones basadas en la evidencia	28

☉ Capítulo 4. **Tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a trasplante** 29

Raúl Córdoba

- 4.1 Terapia de inducción y mantenimiento: estudios aleatorizados 29
- 4.2 Otros esquemas 30
- 4.3 Esquemas “libres de quimioterapia” y nuevas opciones en investigación 31
- 4.4 Tratamiento en pacientes frágiles 32
- 4.5 Recomendaciones basadas en la evidencia 32

☉ Capítulo 5. **Tratamiento de rescate y nuevas terapias** 33

Ana Marín-Niebla

- 5.1 Tratamiento de rescate en pacientes con LCM en recaída o refractario 33
 - 5.1.1 Inmunoquimioterapia de rescate 35
 - 5.1.2 Nuevos fármacos 35
 - 5.1.3 Inhibidores de BTK..... 36
- 5.2 Recomendaciones basadas en la evidencia 38

☉ Capítulo 6. **Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y terapia celular** 39

Leyre Bento

- 6.1 Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos 39
 - 6.1.1 Resultados del trasplante alogénico en LCM..... 39
 - 6.1.2 Terapia puente al alo-TPH..... 40
 - 6.1.3 Regímenes de acondicionamiento 40
- 6.2 Terapia CAR-T..... 41
- 6.3 Recomendaciones basadas en la evidencia 42

☉ Capítulo 7. **Enfermedad mínima residual**..... 43

Alejandro Medina Herrera, Ramón García-Sanz

- 7.1 Técnicas para el análisis de enfermedad mínima residual..... 43
 - 7.1.1 Métodos basados en citometría de flujo..... 43
 - 7.1.2 Métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa 44
 - 7.1.3 Métodos con secuenciación de nueva generación 44
- 7.2 Valor clínico de la EMR en el LCM..... 45
- 7.3 Recomendaciones basadas en la evidencia 48

☉ Anexos 49

- 1. Niveles de evidencia 49
- 2. Algoritmo de manejo en LCM 50

☉ Referencias 51

CAPÍTULO 1. DIAGNÓSTICO Y FACTORES PRONÓSTICOS*Elías Campo, Eva Giné***1.1 Diagnóstico histopatológico**

El linfoma de células del manto (LCM) constituye una entidad poco frecuente (3-7% de los linfomas) con una incidencia anual entre 1-2 casos por 100.000 habitantes. La mediana de edad al diagnóstico se sitúa alrededor de los 65 años y típicamente predomina en el sexo masculino (ratio 3:1).¹

El diagnóstico debe realizarse siempre que sea posible en una biopsia escisional de tejido, preferentemente de ganglio linfático, y limitando el uso de las biopsias obtenidas mediante aguja gruesa a casos con difícil accesibilidad, puesto que con ellas se obtiene una muestra más escasa y puede ser menos representativa del tumor. El diagnóstico en biopsias de médula ósea puede ser necesario en casos concretos, aunque debe acompañarse de un estudio fenotípico y genético ampliado para confirmar el diagnóstico de LCM. Los estudios citológicos con aguja fina en ganglio no son recomendables por la limitada información que van a ofrecer, aunque los estudios en sangre periférica y médula ósea suelen permitir la obtención de muestra tumoral en fresco adecuada para estudios inmunofenotípicos, genéticos y moleculares que pueden ser necesarios para completar el diagnóstico, o permitir ulteriores estudios de enfermedad mínima residual (EMR). La utilidad de los estudios con ADN tumoral circulante está en investigación en estos momentos.

El diagnóstico histopatológico de LCM debe basarse en la clasificación de la OMS vigente.¹ En el LCM existe un espectro amplio de variedades morfológicas aparte de la clásica más habitual, caracterizada por células de tamaño pequeño o mediano, con un núcleo irregular y hendido de cromatina densa, y que incluye las variedades de célula pequeña, las de tipo célula de zona marginal, las pleomórficas y blastoides. El inmunofenotipo de las células tumorales en el LCM suele ser bastante característico con la expresión intensa de inmunoglobulinas de superficie, antígenos de línea linfoide B (CD19, CD20) y la coexpresión de CD5 en ausencia de CD23. La t(11;14)(q13;q32) es el marcador genético que caracteriza a la mayor parte de los casos de LCM y conduce a la sobreexpresión del gen ciclina D1 (CCND1), un regulador de ciclo celular. Disponer de la evaluación del mismo es crucial para el diagnóstico, ya sea por la demostración de la sobreexpresión de CCND1 o de la presencia de la t(11;14) por estudio de hibridación fluorescente *in situ* (FISH). En los raros casos de LCM donde no puede demostrarse la sobreexpresión de CCND1, conocidos también como LCM ciclina D1 negativos, suele poder demostrarse la sobreexpresión y reordenamiento de las ciclinas alternativas CCND2 y CCND3.^{1,2} Están también descritos algunos casos poco frecuentes donde las ciclinas CCND1, CCND2

y CCND3 se reordenan con las cadenas ligeras kappa o lambda pudiendo presentar formas crípticas de las traslocaciones no detectables con las sondas de fusión habituales.³ Además, más del 90% de los casos de LCM también suelen sobreexpresar el factor de transcripción SOX11, incluidos los casos ciclina D1 negativos, lo que facilita su identificación en el diagnóstico histológico de rutina.⁴ Los marcadores de proliferación tumoral, concretamente el Ki67, deberían incorporarse habitualmente en el diagnóstico siempre que sea posible.⁵ De forma parecida, sería interesante valorar la expresión de la proteína TP53, puesto que presenta una notable correlación con la presencia de mutaciones a nivel molecular, y este último aspecto, aparte de un importante impacto pronóstico, es posible que en un futuro pueda tener también implicación terapéutica.⁶ Ver **Tabla 1**.

Tabla 1. Diagnóstico histopatológico y molecular

Estudio histopatológico	Estudio genético y molecular ampliado
<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico básico en tejido con la demostración de la sobreexpresión de CCND1 con un sustrato morfológico y fenotípico compatible con LCM, es recomendable evaluar la expresión de SOX11 Valoración variante citológica (clásica, blastoide, pleomórfica, de célula pequeña) Determinación expresión Ki67 y TP53 	<ul style="list-style-type: none"> Opcionalmente demostrar la t(11;14) por estudio citogenético convencional o estudio FISH. En estos estudios se recomiendan las sondas de tipo <i>break-apart</i> Si posible, también valorar sobreexpresión CCND1 en sangre periférica o médula ósea por estudios de PCR cuantitativa Si posible, determinar las alteraciones en TP53 (deleciones, mutaciones)
<p><i>Casos ciclina D1 negativos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Determinación expresión SOX11 Determinación expresión CCND2 y CCND3 	<ul style="list-style-type: none"> Reordenamientos CCND2/CCND3 con genes de inmunoglobulinas (incluyendo traslocaciones crípticas con el <i>enhancer</i> IGK/L)
<p><i>Formas leucémicas no nodales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Con frecuencia son variantes de célula pequeña con una menor expresión de CD5 y pueden expresar CD200 y CD23 Expresión SOX11 negativa o baja 	<ul style="list-style-type: none"> Menor número de alteraciones citogenéticas Perfil de expresión génica característico analizado con el ensayo de NanoString L-MCL16 Alto número de mutaciones de IGHV (homología < 98%)

1.2 Fisiopatogenia y factores pronósticos biológicos

La actualización de la clasificación de la OMS del 2016 reconoce dos categorías moleculares del LCM.¹ El LCM convencional (o de tipo nodal) es el más frecuente (80-90% de los casos) y podría derivar de una célula linfocitoide B sin experiencia de centro germinal, con firmas moleculares y epigenéticas acordes a este origen y se asociaría a una región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGHV) con elevada identidad a la línea germinal (pocas mutaciones somáticas en IGHV). Expresan característicamente y de forma constitutiva el oncogén SOX11, y en general, presentan una mayor complejidad genética y un curso clínico más agresivo, típico del LCM. El segundo subtipo molecular mucho más infrecuente es el LCM leucémico no nodal (LNN), llamado así por una frecuente presentación clínica leucémica con o sin esplenomegalia y sin adenopatías relevantes. Estas formas podrían originarse en un precursor de células B con experiencia de centro germinal y con frecuencia presentan un número variable de mutaciones en IGHV, así como firmas moleculares de expresión y epigenéticas acordes a la experiencia adquirida en el centro germinal. A diferencia del LCM convencional, no presentan expresión elevada de SOX11 y tienen menor complejidad genética. Su comportamiento clínico es más indolente.⁷⁻¹⁰

Discernir entre estas dos variantes es complejo, puesto que se requiere la integración de la información clínica, histopatológica y estudios biológicos (firma molecular de expresión reconocida con el ensayo L-MCL16,⁹ estado mutacional IGHV entre otros no disponibles habitualmente en el diagnóstico de rutina). La expresión de SOX11 por inmunohistoquímica puede ser orientativa, aunque hay que tener en cuenta que el pronóstico queda finalmente más condicionado por el número de lesiones genéticas *driver* que presenta el tumor en el momento del estudio de la muestra que por la propia variante molecular.⁸

En el LCM, los factores pronósticos biológicos de mayor relevancia e independientes de los factores pronósticos clínicos son la proliferación tumoral y las alteraciones en TP53.¹¹ La determinación por inmunohistoquímica de Ki67 y TP53 es la técnica más asequible para valorarlos.^{5,6} Existen firmas moleculares de proliferación obtenidas de tejidos parafinados y validadas en series independientes (ensayo MCL35, NanoString) que estiman de forma más precisa y reproducible la proliferación del tumor, aunque no están disponibles para su uso asistencial.¹² Aunque de momento no está bien establecido cómo determinar las alteraciones de TP53, deleciones y mutaciones, se recomienda su realización al diagnóstico y en caso de tratamiento por sus implicaciones pronósticas bien establecidas. Existen otras muchas alteraciones moleculares y genéticas con impacto pronóstico reconocido, algunas de ellas incluso predictivas con los nuevos tratamientos moleculares dirigidos (**Tabla 2**).¹³ Posiblemente, en un futuro próximo muchas de ellas podrán valorarse de forma integrada gracias al desarrollo de herramientas moleculares de *next generation sequencing* (NGS) aplicables a la práctica asistencial.

Tabla 2. Factores pronósticos en LCM (Adaptado de Silkenstedt et al 2021).¹³

Clínicos	Biológicos
Edad	Expresión SOX11
Estado general	Alteraciones <i>TP53</i> (mut/del/IHQ)
Estadio clínico (I-II vs. III-IV)	Alteraciones MYC
LDH y $\beta 2$ -microglobulina séricas	Otras mutaciones: <i>NOTCH1</i> <i>CDKN2A</i> <i>NSD2 (WHSC1)</i> <i>CCDN1</i>
Índice pronóstico MIPI	Relacionadas con el tratamiento: <i>BIRC3</i> y <i>CARD11</i> (ibrutinib) <i>SMARC4</i> (venetoclax)
Afectación del SNC al diagnóstico	
Patrón enfermedad: nodal vs. no nodal	
Histológicos: Variante clásica vs. blastoide/pleomórfica Ki67 (< 30% vs. > 30%) Perfil de expresión ARN MCL35	Alta complejidad genómica
	Evaluación EMR

LDH: lactato deshidrogenasa, **MIPI:** *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, **SNC:** sistema nervioso central, **ARN:** ácido ribonucleico, **EMR:** enfermedad mínima residual

1.3 Presentación clínica, estadificación y factores pronósticos clínicos

El LCM suele diagnosticarse en estadios clínicos avanzados (III-IV) con adenopatías, esplenomegalia y, frecuentemente, con la afectación de territorios extraganglionares (90%) incluyendo médula ósea (60-80%), sangre periférica (50%), tubo digestivo y anillo de Waldeyer. La infiltración del sistema nervioso central (SNC) puede observarse en fases avanzadas de la enfermedad de forma más frecuente que en otros tipos de linfomas.¹³ La clasificación de Lugano¹⁴ (Tabla 3) se aplica en la estadificación de la enfermedad y los estudios iniciales deben comprender las exploraciones habituales de imagen y biopsia de médula ósea, debiendo considerarse algunas exploraciones dirigidas. (Tabla 4)

Tabla 3. Clasificación de Lugano

Estadio	Afectación	Extranodal (E)
Limitado		
Estadio I	Un único ganglio o territorio ganglionar	Afectación extranodal única sin afectación nodal
Estadio II	Dos o más territorios ganglionares en el mismo lado del diafragma	Estadio I o II por afectación ganglionar con una afectación limitada y por contigüidad extranodal
Estadio II <i>bulky</i>	II como previo con enfermedad voluminosa	No aplica
Avanzado		
Estadio III	Ganglios en ambos lados del diafragma Ganglios supradiaphragmáticos con afectación esplénica	No aplica
Estadio IV	Afectación extralinfática adicional, no por contigüidad	No aplica

Tabla 4. Valoración de la extensión de la enfermedad y pronóstico

Historia clínica detallada	☉ Síntomas B, escala ECOG
Exploración física	☉ Anillo de Waldeyer, territorios ganglionares periféricos, valoración hepato-esplenomegalia
Estudios analíticos	☉ Hemograma con recuento diferencial, parámetros de bioquímica general y coagulación incluyendo LDH y beta-2-microglobulina, estudio electroforesis de proteínas e inmunofijación sérica.
Serologías víricas	☉ VHB (incluyendo anti-core), VHC y VIH
Estudio médula ósea	☉ Biopsia de médula ósea ☉ Aspirado medular y estudio de sangre periférica con citometría de flujo, valorar estudio citogenético con FISH t(11;14) o estudios moleculares
Estudios de imagen	☉ TC cervical, torácico, abdominal y pélvico ☉ PET-TC de alta dosis corporal

Otros	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ ECG (valorar ecocardiograma) ⊕ Estudios de función pulmonar (si candidato a TASPE) ⊕ Opcionales: <ul style="list-style-type: none"> • Estudio LCR (citológico e inmunofenotípico) en formas blásticas • Estudio con endoscopia digestiva • Protocolos de preservación de la fertilidad
-------	--

LDH: lactato deshidrogenasa, **VHB:** virus de la hepatitis B, **VHC:** virus de la hepatitis C, **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **TC:** tomografía computarizada, **PET:** tomografía por emisión de positrones, **ECG:** electrocardiograma, **TASPE:** trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, **LCR:** líquido cefalorraquídeo

El LCM tiene avidez por la fluorodesoxiglucosa (FDG), pero esta puede ser muy heterogénea por lo que, aunque el PET-TC puede ser recomendable, se debería disponer de un estudio TC de alta dosis en todos los pacientes. Los casos aparentemente localizados, que son muy infrecuentes, deben tener un estudio exhaustivo de médula ósea y sangre periférica para descartar enfermedad en estas localizaciones y poder proponer un manejo individualizado. Los estudios con endoscopia digestiva no suelen ser necesarios si no hay síntomas. La afectación gastrointestinal por LCM suele presentarse como una poliposis colónica, aunque podría detectarse enfermedad microscópica hasta en el 60-80% de los pacientes. Los estudios dirigidos para descartar infiltración del SNC deben realizarse siempre ante la presencia de síntomas y, en el caso de las variantes blásticas, podría valorarse un estudio basal de LCR para descartar esta afectación. Los estudios de citometría de flujo y estudios moleculares en sangre periférica y médula ósea son opcionales, pero indiscutiblemente tienen un importante papel en el seguimiento de la EMR.

El índice pronóstico MIPI¹⁵ se ha desarrollado específicamente para el LCM e incluye la edad, el estado general medido por la escala ECOG, la LDH sérica y la cifra de leucocitos (**Tabla 5**). El MIPI-c combina, junto con estos parámetros, el Ki67 para discriminar mejor la supervivencia en 4 grupos.^{5,15} En la actualidad, se consideran LCM de alto riesgo los pacientes que presentan alguna de las siguientes características: morfología blastoide, Ki67 elevado (>30%) o alteraciones de *TP53* así como los casos con MIPI de riesgo elevado, sobre todo cuando estos últimos se asocian a alguna de las características previas.

Tabla 5. Índice pronóstico en linfoma de células del manto: MIPI y MIPIc

MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)

MIPI	Grupo de riesgo	Supervivencia mediana
< 5,7	Bajo	no alcanzada
5,70-6,19	Intermedio	51 meses
≥6,20	Alto	29 meses

Variables: Edad, ECOG, LDH y recuento leucocitario.
Cálculo en web: www.european-mcl.net/Scores

MIPIc (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index - combinado)

MIPIc (Suma MIPI y Ki67)	MIPI (grupo de riesgo)	Ki67 (punto corte 30%)
Bajo (0)	Bajo (0)	<30% (0)
Bajo-Intermedio (1)	Bajo (0)	≥30% (1)
Bajo-Intermedio (1)	Intermedio (1)	<30% (0)
Intermedio-Alto (2)	Intermedio (1)	≥30% (1)
Intermedio-Alto (2)	Alto (2)	<30% (0)
Alto (3)	Alto (2)	≥30% (1)

MIPI-c supervivencia global a los 5 años: bajo riesgo 85%, bajo-intermedio 72%, intermedio-alto 43% y alto riesgo 17% (supervivencia libre de progresión con datos similares)

La determinación de la EMR en el LCM tiene un valor pronóstico importante. La PCR cuantitativa a tiempo real continúa siendo la técnica de referencia, aunque se están ensayando otros métodos como la citometría de flujo multiparamétrica, la PCR digital o la NGS. Su utilidad en la práctica clínica es todavía limitada por las dificultades técnicas de los métodos moleculares más sensibles y la falta de datos con las nuevas terapias. En cualquier caso, es un campo de investigación muy activo, orientado a optimizar la detección de la EMR con nuevas herramientas moleculares y poder permitir su futura incorporación en la práctica clínica para guiar el tratamiento.^{13,16}

1.4 Recomendaciones basadas en la evidencia

- En el contexto morfológico adecuado, el LCM ciclina D1 negativo debería descartarse en el diagnóstico de rutina mediante la evaluación de la expresión de SOX11 además de los estudios de reordenamiento de CCND2 y CCND3 (nivel de evidencia A-II).
- El diagnóstico inicial del LCM debe incluir siempre que sea posible la determinación de la proliferación celular medida por la expresión de Ki67 y el estudio de las alteraciones en TP53, como mínimo mediante estudios de inmunohistoquímica, por su elevado significado pronóstico (nivel de evidencia A-I).
- Se recomienda intentar identificar la forma clínico-patológica del LCM de tipo leucémico no nodal que puede presentar un curso clínico más indolente. Además de una presentación clínica compatible suele caracterizarse por la ausencia de expresión de SOX11, menor complejidad genética, un perfil de expresión génica característico (L-MCL16) y presencia de un elevado número de mutaciones en IGHV (nivel de evidencia B-II).

CAPÍTULO 2. MANEJO Y TRATAMIENTO DE LAS FORMAS CLÍNICAS INDOLENTES

Eva Giné

A pesar de ser considerada una neoplasia agresiva, en ocasiones el LCM puede comportarse clínicamente de forma indolente, lo que permite diferir el inicio de tratamiento durante años en pacientes seleccionados e incluso observar supervivencias muy largas aún con tratamientos poco intensivos.¹

Los datos obtenidos en un estudio observacional prospectivo reciente del *UK National Cancer Research Institute (NCRI) MCL Biobank* mostraron que hasta el 27% de los pacientes podían dejarse en observación durante 90 días tras el diagnóstico, y de estos pacientes hasta un 50% se mantenían en observación a los dos años.¹⁷ Varios estudios retrospectivos también han mostrado datos similares e indican que diferir el inicio del tratamiento no tiene un impacto negativo en la evolución posterior de los pacientes.¹⁸⁻²⁴ En todos estos trabajos se observa que una parte importante de estos pacientes tiene una presentación clínica ganglionar o nodal (70%) además de formas clínicas leucémicas no nodales.^{22,24}

Los criterios usados para seleccionar los pacientes con LCM candidatos a realizar observación y diferir el tratamiento inicial son heterogéneos y dependen en gran medida de las guías clínicas aplicadas en las distintas instituciones. De forma similar, los términos con los que se denominan a estos pacientes en la literatura son variables y en ocasiones confusos. Varios estudios coinciden en considerar como clínicamente relevante un tiempo mínimo de observación de 3 meses sin tratamiento tras el diagnóstico.^{17,18,22}

En general, los pacientes elegibles han de estar asintomáticos, específicamente sin síntomas atribuibles al LCM, con una carga tumoral relativamente baja que no precise el inicio de tratamiento inmediato y sin citopenias relevantes. Las variantes blastoide y pleomórfica con una mayor agresividad clínica requieren un tratamiento inmediato y por lo tanto se excluyen habitualmente de un manejo que contemple la observación inicial.

Como resultado de los distintos criterios aplicados, algunos trabajos muestran que un porcentaje de los pacientes en los que se realiza observación puede presentar factores asociados a mal pronóstico, como MIPI de alto riesgo, adenopatías de tamaño significativo (hasta 6 cm), Ki67 $\geq 30\%$ e incluso positividad para TP53 en los estudios inmunohistoquímicos.^{17,22,24} Sin embargo, estos casos suelen permanecer en observación un menor tiempo comparado con los demás¹ aunque en algunos estudios no hay diferencias en la duración de la observación.^{22,24}

Por otro lado, parecería que las formas leucémicas no nodales son las que se podrían mantener más tiempo en observación hasta necesitar del inicio de tratamiento en comparación a otras formas de presentación de predominio ganglionar o localizadas extranodales a nivel de tracto gastro-intestinal.^{22,24}

Estas observaciones ponen de manifiesto la dificultad en definir claramente los criterios clínico-patológicos para seleccionar los pacientes con LCM en los que se puede diferir el tratamiento de aquellos que precisan un inicio de tratamiento inmediato. Idealmente, sería interesante contar con estudios biológicos que permitieran identificar biomarcadores aplicables a la práctica clínica para facilitar una selección de los pacientes más óptima e incluso con un manejo terapéutico más individualizado.

A continuación, se enumeran formas de presentación en el LCM que hay que tener presentes para individualizar el manejo clínico, y poder considerar el diferir el inicio del tratamiento en algunos casos seleccionados.

2.1 Linfoma de células del manto leucémico no nodal

El linfoma de células del manto leucémico no nodal (LNN) constituye una categoría clínico-patológica reconocida en los últimos años que suele asociarse en buena parte de los casos a un mejor pronóstico con largas supervivencias incluso con tratamientos poco intensivos, sobre todo en comparación con el LCM convencional. No obstante, se reconoce que algunos de estos casos previamente indolentes pueden adquirir en un momento dado un curso clínico muy agresivo.¹

Además de un cuadro clínico compatible, presentación leucémica con frecuencia acompañada de esplenomegalia y ausencia de adenopatías significativas, estos casos se caracterizan desde un punto de vista molecular por unos perfiles de expresión génica característicos (ensayo L-MCL16 NanoString) donde destaca la baja expresión o ausencia de SOX11 a diferencia del LCM convencional.⁷⁻⁹ La determinación de la expresión de la proteína SOX11 por inmunohistoquímica es orientativa para identificar a este subtipo de LCM LNN, aunque puede ser particularmente difícil de interpretar en médula ósea, que suele ser el único tejido disponible en muchos de estos casos. Otras características biológicas diferenciales de este subtipo de LCM en comparación con las formas convencionales son la presencia de un gen de las inmunoglobulinas mutado o una firma epigenética compatible con una célula con experiencia de centro germinal. No obstante, no son técnicas de momento accesibles en la práctica clínica. La complejidad genética del tumor, junto a la presencia de alteraciones en *TP53* y *MYC*, además de cambios en el patrón de metilación del ADN en relación con la historia proliferativa del tumor, condicionan en gran medida el comportamiento clínico final y agresividad del tumor.⁹

Las formas LNN de LCM son quizás especialmente apropiadas para considerar un período de observación y diferir el inicio de tratamiento, puesto que en estudios retrospectivos se ha visto que presentan un tiempo hasta inicio de tratamiento más prolongado.²² Una vez se requiera instaurar tratamiento, en general debería realizarse acorde a la edad y comorbilidades del paciente, aunque hay cierta discusión sobre si podrían beneficiarse de tratamientos menos intensivos o de las nuevas combinaciones con tratamientos dirigidos a dianas moleculares. Serán necesarios estudios de investigación traslacional para clarificar cual puede ser la mejor estrategia en estos pacientes.

2.2 Estadios clínicos localizados

Los pacientes diagnosticados con LCM en estadios localizados, I-II, son muy infrecuentes y los datos disponibles en la literatura son muy limitados. En estudios retrospectivos se describe que son pacientes con ningún o pocos factores de riesgo y que se asocian a una mejor supervivencia global, superior al 80% a los 5 años.^{20,25}

Algunos grupos proponen una observación inicial en pacientes seleccionados en estadios localizados, incluyendo formas con presentación extranodal, puesto que no hay evidencia que puedan ser curables con el tratamiento.^{18,21,22}

Desde un punto de vista terapéutico, el uso de la radioterapia en estos casos puede ser interesante, aunque hay datos contradictorios en cuanto a su capacidad para controlar la enfermedad si se aplica como única modalidad de tratamiento por el riesgo de presentar recaídas sistémicas.^{20,25,26} Algunos trabajos también refieren excelentes resultados con quimioterapia con o sin rituximab.²⁷ Se recomienda en general valorar usar una estrategia terapéutica combinando en la actualidad la inmunoterapia, quizás más acortada o menos intensiva, con o sin radioterapia y en caso de presentar factores adversos adicionales tratarlos como las formas sistémicas.²⁸

Por otra parte, se han descrito presentaciones con enfermedad predominante o exclusivamente extranodal. Las localizaciones referidas más habituales son el anillo de Waldeyer y el tracto gastro-intestinal.²⁹ Estas formas parecen tener un comportamiento clínico más favorable por lo que en los casos asintomáticos, podría también plantearse diferir el tratamiento y posteriormente limitar el uso de tratamientos intensivos.

Se necesitan más estudios biológicos para clarificar hasta qué punto estas formas localizadas presentan características específicas y diferenciales a las formas generalizadas y sistémicas del LCM que conduzcan a una individualización de su manejo clínico y potencial tratamiento.

2.3 Neoplasia de células del manto *in situ*

La neoplasia de células del manto *in situ* es una fase inicial que podría ser el hallazgo equivalente en tejido a la linfocitosis B monoclonal en sangre periférica.^{1,30} En la biopsia se observarían algunos linfocitos CCND1 positivos y con la t(11;14) localizados en la zona del manto folicular, en un ganglio con hiperplasia linfoide reactiva. Este hallazgo histológico es extremadamente infrecuente, suele ser casual y en ocasiones se observa de forma coincidente con el diagnóstico de otra neoplasia linfoide como el linfoma folicular. Ocasionalmente, en algunos de esos pacientes también puede observarse la presencia de células atípicas CCND1 positivas en sangre y médula ósea. Con la limitada evidencia disponible, en estos casos también parece que el riesgo de progresión a un diagnóstico bien establecido de LCM es relativamente bajo y por lo tanto se recomienda mantener un seguimiento clínico y diferir el tratamiento a la aparición de signos evidentes de progresión de la enfermedad.

2.4 Recomendaciones basadas en la evidencia

- ⊕ El manejo inicial de pacientes con LCM asintomáticos con observación clínica estrecha es factible y no parece tener un impacto pronóstico negativo en la supervivencia del paciente (nivel de evidencia B-II).
- ⊕ No existen criterios bien definidos para indicar la observación, aunque en general el paciente debe estar asintomático, sin citopenias relevantes y con una carga tumoral relativamente baja, sin repercusión orgánica. Deben excluirse las formas blastoides y pleomórficas que deberían recibir tratamiento inmediato (nivel de evidencia B-II).
- ⊕ El manejo de los estadios clínicos localizados no está bien definido y las evidencias son muy limitadas. Se debe discutir con el paciente la opción de inmunoterapia seguida o no de consolidación con radioterapia (30-36 Gy). Si presentan factores de riesgo, tratarlos como las formas generalizadas (nivel de evidencia C-III).

● CAPÍTULO 3. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE

Alejandro Martín García-Sancho

En la **Tabla 6 (p.26)**, se muestran los resultados de los principales ensayos clínicos realizados en pacientes LCM candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). En general, la estrategia de tratamiento de primera línea se basa en un tratamiento de inducción, consolidación con TAPH y tratamiento de mantenimiento:

3.1 Tratamiento de inducción

Hoy en día, se considera estándar un tratamiento de inducción que incluya dosis altas de Ara-C. Esto se demostró en el estudio fase 3 del *European Mantle Cell Lymphoma Network* (EMCLN)³¹, en el que se randomizaron 466 pacientes a recibir R-CHOP/R-DHAP vs. R-CHOP, ambas ramas seguidas de TAPH. Tras una mediana de seguimiento de 10,6 años, el tiempo hasta fallo del tratamiento fue significativamente mejor con R-CHOP/R-DHAP (46% vs. 25% estimados a 10 años, mediana de 8,4 vs. 3,9 años en la población por protocolo, hazard ratio [HR] 0,59, p=0,038). Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (SG) (**Tabla 6**), el subgrupo de pacientes considerados de alto riesgo (MIPI intermedio-alto o alto, o sobreexpresión de TP53, o variantes blastoides) tuvieron mejor SG con R-CHOP / R-DHAP (mediana de 10,4 vs. 5 años, p=0,011).³² Otros ensayos clínicos con esquemas basados en altas dosis de Ara-C muestran también muy buenos resultados de eficacia, con tasas de respuesta >90% y de RC >50% (**Tabla 6**). Sin embargo, una inducción que incluya solo dosis altas de Ara-C parece insuficiente para conseguir tasas de respuesta adecuadas.³³

Con el esquema de inmunoterapia intensificada R-hyperCVAD, alternando con ciclos de metotrexato y citarabina a altas dosis, se han descrito en ensayos fase 2 (**Tabla 6**) altas tasas de respuesta y de supervivencia libre de progresión (SLP) sin necesidad de TAPH, pero los ensayos multicéntricos muestran una inaceptable tasa de abandonos del tratamiento por su elevada toxicidad,^{34,35} por lo que la mayoría de expertos desaconseja su administración.^{28,36,37}

Otras estrategias recientemente publicadas incluyen R-bendamustina³⁸ u obinutuzumab en lugar de rituximab³⁹, con buenos resultados preliminares de eficacia (**Tabla 6**), pero serían necesarios nuevos estudios con mayor número de pacientes y estudios comparativos antes de que pueda recomendarse su uso. Por otro lado, el ensayo clínico fase 3 TRIANGLE (NCT02858258) del EMCLN está investigando la incorporación de ibrutinib al tratamiento de primera línea y al tratamiento de mantenimiento.

Este ensayo clínico ya ha completado el reclutamiento pero, en el momento de redactar esta guía, aun no se dispone de resultados del mismo.

3.2 Tratamiento de consolidación

El único ensayo aleatorizado que ha evaluado la consolidación con TAPH mostró un beneficio en la SLP con el TAPH frente a IFN-alfa después de una inducción basada en quimioterapia tipo CHOP,⁴⁰ como se muestra en la **Tabla 6**. Aunque esto fue antes de la incorporación de rituximab y Ara-C al tratamiento de inducción, la mayoría de ensayos clínicos realizados posteriormente incluyen ya estos fármacos y el TAPH como tratamiento de consolidación, consiguiéndose excelentes resultados de eficacia con esta estrategia, con medianas de SLP entre 7-9 años.^{31,41,42} Además, un estudio comparativo retrospectivo que incluyó 1007 pacientes ≤ 65 años con LCM mostró en el análisis multivariante una mejoría en la SLP (HR 0,54; 95% CI 0,44-0,66; $p < 0,01$) y una tendencia a mejor SG (HR 0,77; 95% CI 0,59-1,01; $p = 0,06$) con el TAPH de consolidación.⁴³ En base a todos estos estudios, el TAPH se sigue considerando estándar como parte del tratamiento de primera línea.^{28,36,37} Serían necesarios estudios fase 3 aleatorizados para saber si se puede prescindir del mismo después de una inducción intensificada que incluya rituximab y altas dosis de Ara-C. Esta es una de las cuestiones que se plantea el ensayo TRIANGLE (NCT02858258), antes mencionado, en el que una de las ramas experimentales excluye el TAPH, tras una inducción a base de R-CHOP-ibrutinib / R-DHAP.

En cuanto al régimen de acondicionamiento, no hay estudios aleatorizados que demuestren superioridad de unos sobre otros, siendo los regímenes de quimioterapia en altas dosis tipo BEAM los más utilizados en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha (**Tabla 6**). Un subanálisis retrospectivo de 3 ensayos clínicos sugiere que los pacientes en respuesta parcial (RP) podrían beneficiarse de regímenes basados en irradiación corporal total,⁴⁴ pero el nivel de evidencia para recomendarlo de forma generalizada es bajo. Por otro lado, la consolidación con radioinmunoterapia se ha investigado en ensayos prospectivos como agente único⁴⁵ o como parte del régimen de acondicionamiento⁴⁶, sin observarse una clara mejoría de la eficacia y sí una incidencia inaceptable de neoplasias secundarias en uno de los estudios (**Tabla 6**).⁴⁵

A pesar de un tratamiento óptimo con inmuoquimioterapia que incluya Ara-C a altas dosis y TAPH, los pacientes con alteraciones de *TP53* tienen un pronóstico desfavorable. En un subanálisis del ensayo clínico fase 3 del EMCLN anteriormente mencionado, en el que se estudió DNA tumoral en 135 pacientes,⁴⁷ la presencia de deleciones simultáneas en *TP53* y *CDKN2A* (p16) se asoció con muy malos resultados (mediana de SG de 1,8 años), independientemente de la rama de tratamiento (con o sin altas dosis de Ara-C) y del índice Ki67. En la experiencia del grupo nórdico con 183 pacientes procedentes de los ensayos clínicos MCL2 y MCL3,⁴⁸ las mutaciones de *TP53* (11%) y *NOTCH1* (4%), así como las deleciones de *TP53* (16%) y *CDKN2A* (20%), se asociaron de forma significativa con una peor SG en el análisis univariante, junto con los índices MIPI y MIPI-c, la histología blastoide y el índice Ki67 $> 30\%$. Sin embargo, en

el análisis multivariante, solo las mutaciones de *TP53* mantuvieron el impacto pronóstico (HR: 6,2; $p < 0,0001$). Los pacientes con mutaciones de *TP53* tuvieron un pronóstico infausto, con una mediana de SG de solo 1,8 años. Además, la presencia de mutaciones de *TP53* se asoció de forma significativa con la morfología blastoide, MIPI de alto riesgo e inferiores tasas de respuestas tanto al tratamiento de inducción como al TAPH. Por tanto, estos pacientes son claros candidatos a recibir nuevos fármacos en el contexto de ensayos clínicos.

3.3 Tratamiento de mantenimiento

En un ensayo fase 3 del grupo LYSA,⁴⁹ se aleatorizaron 240 pacientes a recibir rituximab de mantenimiento (375 mg/m² cada 8 semanas durante 3 años) vs. observación, tras un tratamiento de inducción basado en R-DHAP seguido de consolidación con TAPH. Tras una mediana de seguimiento de 50 meses, tanto la SLP (83% vs. 64% a los 4 años, $p = 0,001$), como la SG (89% vs. 80% a los 4 años, $p = 0,04$) fueron significativamente mejores en la rama de rituximab de mantenimiento. En base a este estudio, el tratamiento de mantenimiento con rituximab tras el TAPH debería considerarse en todos los pacientes como parte de la estrategia de primera línea.

En otro ensayo clínico fase 3 del grupo italiano,⁵⁰ 205 pacientes fueron aleatorizados a recibir lenalidomida de mantenimiento (10-15 mg en los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días durante 2 años) vs. observación. Tras una mediana de seguimiento de 38 meses, la SLP (80% vs. 64% a los 3 años, $p = 0,012$) fue significativamente mejor en la rama de lenalidomida de mantenimiento, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG (93% vs. 86% a los 3 años, $p = 0,83$). Por otro lado, la toxicidad asociada con lenalidomida fue reseñable, con eventos adversos hematológicos y no hematológicos (sobre todo infecciosos) de grado 3-4 en el 63% y 31% de pacientes, respectivamente. Considerando el balance de eficacia y toxicidad, serían necesarios nuevos estudios, preferiblemente comparativos con el tratamiento de mantenimiento que podría considerarse estándar (rituximab), antes de que pueda recomendarse el uso generalizado de lenalidomida como tratamiento de mantenimiento en el LCM.

Finalmente, la evidencia de bortezomib u obinutuzumab como tratamiento de mantenimiento se basa en ensayos fase 2,^{39,51} cuyos resultados se muestran en la **Tabla 6**, por lo que serían necesarios también nuevos estudios antes de que pueda recomendarse su uso en este contexto.

Tabla 6. Ensayos clínicos seleccionados de tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma del manto candidatos a trasplante

Inducción	Consolidación (TAPH)	Mantenimiento	N	RG (RC/RCu) ^a , %
Fase 3				
CHOP ⁴⁰	ICT-Cy + TAPH vs. IFN-alfa	No vs. IFN-alfa	122 ^b	TAPH: 98 (81) IFN: 99 (37)
R-CHOP / R-DHAP vs. R-CHOP ^{31,32}	ICT + AraC-MTX vs. ICT + Cy	No	466	Ind.: 94 vs. 90 (55 vs 39*) TAPH: 98 vs. 97 (83 vs 76)
R-DHAP ⁴⁹	R-BEAM (92%)	Rituximab vs. observación (86%)	299	Ind.: 89 (77) TAPH: 83 (77)
R-CHOP + R-HDS ⁵⁰	BEAM (84%)	Lenalidomida vs. observación (68%)	300	Ind.: 75 (68) Ind. + TAPH: 68 (64)
Fase 2 (con TAPH)				
R-maxiCHOP / R-AraC-AD ^{41,52}	R-BEAC ó R-BEAM (91%)	No	160	Ind.: 96 (54) TAPH: 98 (90)
R-CHOP + R-DHAP ⁴²	TAM ó BEAM (82%)	No	60	Ind.: 95 (57) TAPH: 100 (96)
R-MTX-maxiCHOP + EAR ⁵³	CBV-R (86%)	No	78	Overall: 88 (69)
RB vs. R-hyperCVAD / MTX / ARAC ³⁸	CBV ó BEAM ó ICT+VP16+Cy	No	53	Ind.: 83 (40) vs. 94 (35)
R-MTX-maxiCHOP + EAR ⁵¹	CBV-R (80%)	Bortezomib (68%) Consolidación vs. mantenimiento	147	Post-random. (N=102): 98 (78) vs. 95 (78)
O-DHAP ³⁹	O-BEAM (85%)	Obinutuzumab (80%)	86	Ind.: 92 (61) ^h
Fase 2 (sin TAPH)				
R-hyperCVAD / MTX / ARAC ⁵⁴⁻⁵⁶	No	No	97	97 (87)
R-hyperCVAD / MTX / ARAC ³⁴	No	No	49	86 (55)
R-hyperCVAD / MTX / ARAC ³⁵	Solo si RP	No	60	Ind.: 83 (62)
R-hyperCVAD / MTX / ARAC ⁴⁵	⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan (60%)	No	30	Ind.: 77 (77)

SLP/SLE Mediana, años	SG, Mediana, años	Toxicidad significativa	MRT, %
SLP 3,2 vs. 1,4*	NA vs. NA 83% vs. 77% (3 a.)	5% tumores secundarios	5 (TAPH)
TFT 8,4 vs. 3,9*	NA vs. 11,3 60% vs. 55% (10 a.)	LMA/SMD: 4,5% vs. 1,4% (10 a.)	3,4 vs. 3,4
SLE NA vs. NA 79% vs. 61%* (4 a.)	NA vs. NA 89% vs. 80%* (4 a.)	Toxicidad renal con cisplatino ^c	3,1 (TAPH)
PFS NA (60% 4 a.) Mant.: 80% vs. 64%* (3 a.)	NA (82% 4 a.) Mant.: 93% vs. 86% (3 a.)	16% abandonos EA ^d Infecciones G3-4 en 11% rama lena.	3,7
SLP 8,5	12,7	9% abandonos EA	5
SLE 6,9 64% (5 a.)	NA 75% (5 a.)	8% insuf. renal 18% tumores secun.	1,7
SLP NA 56% (5 a.)	NA 64% (5 a.)	Tox. renal con MTX ^e 13% abandonos EA	2,6
SLP NA 81% vs. 82% (2 a.)	NA 87% vs. 88% (2 a.)	29% fallos de movilización RH ^f	-
SLP 7.1 Mant.: 54% vs. 64% (8 a.)	9,9 Mant.: 58% vs. 83% (8 a.)	21% abandonos EA post-aleatorización ^g	2
SLP NA 94% (1 a.)	NA 96% (1 a.)	16% abandonos EA (7/69 durante mant.)	0
TFT 4,8	10,7	LMA/SMD (10 a.): 6,2%	8
SLP 4,8	6,8	39% abandonos EA 41% infec. G3-4	2
SLP NA 61% (5 a.)	NA 73% (5 a.)	63% abandonos EA durante inducción	5
SLP 4,9	NA 81% (4 a.)	17% abandonos EA 10% LMA/SMD	Ind.: 3,3

* $p < 0,05$. ^aCriterios de TC (Cheson 1999).⁵⁷ ^bDe 269 pacientes incluidos en el ensayo clínico, solo 122 fueron aleatorizados a TAPH vs. IFN. ^cEl 38% de pacientes recibieron carboplatino u oxaliplatino en lugar de cisplatino, con buenos resultados de eficacia en un subanálisis realizado.⁵⁸ ^dDe 93 pacientes que iniciaron lenalidomida, 25 la suspendieron por EAs y 2 por muerte por toxicidad. ^eLa dosis de metotrexato fue reducida de 3 g/m² a 300 mg/m² tras fracaso renal agudo de 8 de los 20 primeros pacientes incluidos. ^fEl ensayo se cerró prematuramente tras 53 pacientes reclutados de los 160 previstos, debido a una tasa inaceptable de fallos de movilización en la rama de R-hiperCVAD. ^gAbandonos por eventos adversos en el 28% y 13%, respectivamente, de los pacientes que recibieron bortezomib de consolidación vs. mantenimiento. ^h79% de RC según los criterios de Lugano.¹⁴ 75% de RC molecular en médula ósea en 73 pacientes evaluables.

a: años; **AD:** altas dosis; **BEAM:** BCNU, etopósido, Ara-C, melfalán; **CBV:** ciclofosfamida, BCNU, VP-16; **CHOP:** ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona; **Cy:** ciclofosfamida; **DHAP:** dexametasona, citarabina, cisplatino; **EA:** eventos adversos; **EAR:** etopósido, Ara-C, rituximab; **HDS:** ciclofosfamida a altas dosis, Ara-C a altas dosis; **hyperCVAD/MTX/ARAC:** ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y dexametasona hiperfraccionadas, alternando con metotrexato y AraC a altas dosis; **ICT:** irradiación corporal total; **IFN:** interferón; **Ind.:** inducción; **LMA:** leucemia aguda mieloblástica; **Mant.:** mantenimiento; **MEL:** melfalán; **MRT:** mortalidad relacionada con el tratamiento; **MTX:** metotrexato; **NA:** no alcanzada; **O:** obinutuzumab; **R:** rituximab; **RB:** rituximab y bendamustina; **RC:** remisión completa; **RCu:** *unconfirmed complete remission*; **RG:** respuesta global (respuesta completa + parcial); **RP:** respuesta parcial; **SLE:** supervivencia libre de evento; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SMD:** síndrome mielodisplásico; **TAM:** irradiación corporal total, AraC, melfalán; **TAPH:** trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; **TFT:** tiempo hasta fallo del tratamiento.

3.4 Recomendaciones basadas en la evidencia

- ⊕ Los pacientes con LCM con indicación de tratamiento y candidatos a TAPH deben recibir una inducción que incluya dosis altas de Ara-C. En base a los resultados de un estudio fase 3, recomendamos el régimen alternante R-CHOP / R-DHAP x 6 ciclos (nivel de evidencia A-I).
- ⊕ Los pacientes que respondan al tratamiento de inducción deben recibir consolidación con TAPH (régimen BEAM o similar) (nivel de evidencia A-II).
- ⊕ Recomendamos tratamiento de mantenimiento con rituximab tras el TAPH, a dosis de 375 mg/m² cada 8 semanas durante 3 años (nivel de evidencia A-I).
- ⊕ Los pacientes con mutaciones de *TP53* tienen muy mal pronóstico pese al tratamiento con dosis altas de Ara-C y TAPH, por lo que son claros candidatos a recibir nuevos fármacos en el contexto de ensayos clínicos (nivel de evidencia A-II).

● CAPÍTULO 4. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Raúl Córdoba

Se recomienda realizar una valoración geriátrica a todos los pacientes mayores de 65 años que vayan a recibir tratamiento antineoplásico.⁵⁹ Existe evidencia de que al menos se debería evaluar funcionalidad (ADL, IADL), comorbilidad, caídas, depresión, cognición y nutrición.^{58,59} Existe evidencia donde, más allá de la edad, es también importante evaluar las comorbilidades y la funcionalidad, al estar asociadas con mayor mortalidad, independientemente de la edad.⁶⁰ Con una adecuada selección del paciente, existe un pequeño subgrupo que se puede beneficiar del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, donde el procedimiento es factible y donde la edad no fue un factor pronóstico de supervivencia.⁶¹

4.1 Terapia de inducción y mantenimiento: estudios aleatorizados

La adición de rituximab a la quimioterapia de inducción ha demostrado un incremento en la SG y SLP en base a tres ensayos clínicos fase 3 aleatorizados, dos en primera línea y uno en recidiva, y un metaanálisis.⁶²⁻⁶⁵ Por lo tanto, se recomienda incluir rituximab en la terapia de inducción.

Existen cuatro ensayos clínicos aleatorizados con datos disponibles en los que R-CHOP se compara con otros esquemas inmunoquimioterápicos (R-FC, RB y VR-CAP, **Tabla 7**).⁶⁶⁻⁷² Estos demuestran una proporción de respuestas globales (RG) entre el 78 y el 94%, con respuestas completas (RC) entre el 27% y 53%. El esquema VR-CAP, que añade bortezomib en lugar de la vincristina del esquema R-CHOP, se asocia a una mayor tasa de RG y RC, con una mayor supervivencia,^{71,72} a expensas de una mayor toxicidad hematológica. El esquema R-FC se encuentra en desuso por mayor toxicidad.^{66,67} Los dos estudios que utilizan RB como rama experimental muestran una mayor eficacia en términos de SLP, pero el número de pacientes incluidos en estos estudios es escaso. Debido a su perfil de toxicidad es un esquema ampliamente utilizado.

Tabla 7. Estudios aleatorizados fase III para pacientes no candidatos a trasplante en LCM con resultados disponibles

Autor	N	Esquema terapéutico	RG% (RC%)	SLP (años, mediana)	SG (años, mediana)
Kluin-Nelemans HC, <i>et al.</i> ^{66,67}	485	R-CHOP vs. R-FC 2ª aleatorización: R vs. IFN α mant	86 (34) vs. 78 (40)	2,4 (TFT) vs. 2,2 (TFT)	6,4* [†] vs. 3,9
Rummel M, <i>et al.</i> ⁶⁸	94 [†]	R-CHOP vs. RB	91 (30) vs. 93 (40)*	1,8 vs. 2,9*	- / -
Flinn IW, <i>et al.</i> ^{69,70}	74 [†]	R-CHOP/ R-CVP vs. RB	85 (27) vs. 94 (5)*	- / HR 0,4*	- / HR ns
Robak T, <i>et al.</i> ^{71,72}	487	R-CHOP vs. VR-CAP	89 (42) vs. 92 (53)*	1,2 vs. 2*	4,6 vs. 7,6*

*p < 0,05

[†]Datos tras la segunda aleatorización en los pacientes en respuesta

[†]Pacientes incluidos en el estudio con histología de LCM

HR: hazard ratio; **NS:** no significativo; **RB:** rituximab, bendamustina; **RC:** respuesta completa; **R-CHOP:** rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; **R-CVP:** rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona; **R-FC:** rituximab, fludarabina, ciclofosfamida; **RG:** respuesta global; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TFT:** tiempo hasta fallo de tratamiento; **VR-CAP:** rituximab, bortezomib, ciclofosfamida, adriamicina y prednisona.

El estudio MCL Elderly Trial^{66,67} es el único que exploró el mantenimiento tras la inducción. Los pacientes que recibieron R-CHOP seguido de rituximab de mantenimiento indefinido con rituximab tuvieron una mejor supervivencia (SLP 5,4 años y SG 9,8 años) con un perfil de toxicidad aceptable. El 58% y el 32% de los pacientes del estudio seguían bajo RM a los 2 y 5 años, respectivamente.

En la actualidad, el mantenimiento con rituximab está recomendado en los pacientes que obtienen una respuesta tras la inducción con R-CHOP.^{66,67} Respecto al uso de rituximab tras bendamustina, existen datos preliminares aún controvertidos.⁷³⁻⁷⁷

4.2 Otros esquemas

Diferentes estudios fase 2 exploran nuevos esquemas terapéuticos en la inducción del LCM. El esquema R-BAC (rituximab, bendamustina, citarabina) con la incorporación de la citarabina ha mostrado proporciones elevadas de RG y RC superiores al 90% en pacientes mayores,^{78,79} pero a costa de mayor toxicidad hematológica, incluso tras reducir la dosis de citarabina (R-BAC500), obligando a modificar dosis en el 72% de los pacientes.

El esquema RiBVD que incorpora el bortezomib a la combinación con rituximab, bendamustina y dexametasona también alcanza una elevada proporción de respuestas globales y completas por encima del 70%, aunque con toxicidades hematológicas y neurológicas relevantes.⁸⁰

4.3 Esquemas “libres de quimioterapia” y nuevas opciones en investigación

Existen datos de eficacia de lenalidomida en combinación con rituximab^{81,82} en primera línea de tratamiento en LCM. En un seguimiento a 5 años del ensayo fase 2 de lenalidomida con rituximab como tratamiento de primera línea, en 38 pacientes, la SLP y SG a 5 años fue del 64% y 77%, respectivamente. Una limitación de la lenalidomida fue la neutropenia y las infecciones observadas durante el mantenimiento. Recientemente se han publicado los resultados en primera línea de tratamiento de dos ensayos fase 2 con ibrutinib en combinación con rituximab en pacientes mayores y en formas indolentes de LCM.^{83,84} En ambos estudios, se alcanzaron unas tasas de RC muy elevadas (71-80%) junto a una SLP y SG a 3 años del 90% con el seguimiento actual. La toxicidad fue la esperable para esta combinación, aunque en el estudio en pacientes mayores con un tratamiento indefinido, se observó un elevado número de complicaciones cardíacas (34% fibrilación auricular).⁸³ El estudio en formas indolentes con un tratamiento individualizado y limitado en el tiempo en función de la enfermedad residual permitió interrumpir el tratamiento en la mayoría de pacientes en respuesta tras 2 años de tratamiento, observándose pocos eventos cardiovasculares. Este estudio también mostró un mayor riesgo de progresión con inferior SLP y SG en los pacientes con mutaciones de *TP53*.⁸⁴

Existen otros ensayos clínicos en marcha, incluidos ensayos aleatorizados fase 3, que analizan el papel de los nuevos fármacos (iBTK, lenalidomida, venetoclax, nuevos anticuerpos monoclonales entre otros) en la inducción de pacientes con LCM. Los resultados quizás modificarán la terapia de primera línea en estos enfermos. Los pacientes mayores no candidatos a terapias intensivas, se beneficiarán especialmente de estas nuevas estrategias. Acaban de publicarse los resultados con la combinación de ibrutinib, bendamustina y rituximab que han objetivado un incremento significativo en la supervivencia libre de progresión aunque sin diferencias en supervivencia global.⁸⁵ A continuación, se incluyen algunos de los estudios aleatorizados en marcha: MCL R2 (rituximab, lenalidomida vs. rituximab de mantenimiento), estudio ENRICH (rituximab, ibrutinib vs. R-CHOP o R-B), ACE-LY 308 (acalabrutinib, rituximab, bendamustina vs. RB), BGB-3111 (zanubrutinib, rituximab vs. RB).

4.4 Tratamiento en pacientes frágiles

Los esquemas menos intensivos como R-CVP, R-mini-CHOP, RB con dosis atenuadas o rituximab-clorambucilo son opciones a tener en cuenta en pacientes frágiles con LCM. En pacientes que alcanzan una respuesta, el rituximab de mantenimiento debe considerarse una opción.^{86,87}

4.5 Recomendaciones basadas en la evidencia

- ⦿ En enfermedad avanzada en pacientes no candidatos a trasplante y sin fragilidad, recomendamos inmunoterapia de inducción (R-CHOP, VR-CAP, RB, R-BAC) seguida de rituximab de mantenimiento (nivel de evidencia A-I para el esquema R-CHOP, B-III para el resto).
- ⦿ En enfermedad avanzada en pacientes mayores frágiles, recomendamos inmunoterapia de inducción atenuada (RB dosis ajustadas, R-clorambucilo) seguida de rituximab de mantenimiento (nivel de evidencia B-III).
- ⦿ En pacientes no elegibles a un régimen de inducción atenuada, se deben priorizar medidas de soporte para control de síntomas (nivel de evidencia B-III).

● CAPÍTULO 5. TRATAMIENTO DE RESCATE Y NUEVAS TERAPIAS EN EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

Ana Marín-Niebla

El linfoma de células del manto (LCM) sigue siendo una enfermedad incurable, que adquiere progresivamente mayor agresividad clínica y resistencia a los tratamientos en las sucesivas recaídas, siendo el linfoma la principal causa de muerte en estos pacientes. Además, a partir de la primera recaída, que ocurre en prácticamente el 100% de los casos, se observa un patrón de supervivencia en disminución tras cada línea sucesiva de rescate.⁸⁸

Como en otros tipos de linfoma, se recomienda conseguir una nueva biopsia de tejido en el momento de la progresión o recaída y completar los estudios de estadificación descritos en el capítulo 1 para establecer el riesgo individual del paciente, descartar una transformación blastoide o evaluar la presencia de alteraciones en *TP53*.

5.1 Tratamiento de rescate en pacientes con LCM en recaída o refractario (LCM R/R)

En el momento actual, no se dispone de ningún tratamiento considerado estándar en recaída o progresión, y la escasez de estudios prospectivos y aleatorizados evaluando las distintas estrategias disponibles contribuye a una gran heterogeneidad en su manejo. La sensibilidad de la enfermedad al tratamiento previo y duración de la respuesta,⁸⁹ la edad, estado general y comorbilidades del paciente, y las características clínico-biológicas de la enfermedad son factores que contribuyen a la selección del tratamiento de rescate, que actualmente incluye esquemas de inmunoterapia con agentes sin resistencia cruzada con los fármacos recibidos en inducción y las nuevas terapias dirigidas, entre las que destaca el inhibidor de BTK ibrutinib, que en los últimos años se ha convertido en la opción de rescate más habitual, especialmente en la primera recaída, pero también en recaídas posteriores en el LCM.

El trasplante alogénico sigue teniendo un papel como consolidación tras la respuesta al tratamiento de rescate en pacientes jóvenes, aunque dada la irrupción de otras modalidades de inmunoterapia como los CAR-T anti-CD19, el trasplante alogénico posiblemente se verá reposicionado como una opción posterior (ver próxima sección, Terapia Celular). Por otro lado, el trasplante autólogo no ha demostrado beneficio significativo en progresión o recaída y no se recomienda en esta situación.⁹⁰ En las **Tablas 8 y 9** se resumen los resultados de las principales opciones actuales de rescate en el LCM.

Tabla 8. Resultados de estudios seleccionados con esquemas de inmunoterapia en el LCM R/R

Tratamiento	N	RG	RC	DR (mediana)	SLP (mediana)	SG (mediana)
R-bendamustina ⁹¹	46	82%	40%	1,6 año	17 m	18,9 m
R-BAC ⁷⁸	20*	80%	70%	87% [2 años]	70% [2 años]	87% [2 años]
R-GEMOX ⁹²	20*	85%	60%	NR	22 m	20 m

*datos de pacientes con LCM en recaída/refractarios; las cifras de supervivencia en % son las estimadas en el tiempo especificado cuando las medianas no se habían alcanzado.

DR: duración de respuesta; m: meses; NR: no reportado; R-BAC: rituximab, bendamustina y citarabina; RC: respuesta completa; RG: respuesta global; R-GEMOX: rituximab, gemcitabina y oxaliplato; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Tabla 9. Resultados de los principales estudios con nuevos agentes dirigidos contra dianas moleculares en monoterapia en el LCM

Tratamiento	N	RG	RC	DR (mediana)	SLP (mediana)	SG (mediana)
Estudios aleatorizados						
Ibrutinib vs. temsirolimus ⁹³	280	72% vs. 40%	19% vs. 1%	23,1 m vs. 6,3 m	15,6 m vs. 6,2 m	30,3 m vs. 23,5 m
Temsirolimus vs. IC ⁹⁴	162	22% vs. 2%	2% vs. 2%	7,1 m vs. NR	4,8 m vs. 1,9 m	12,8 m vs. 9,7 m
Lenalidomida vs. otros ⁹⁵	254	40% vs. 11%	5% vs. 0%	NR	8,7 m vs. 5,2 m	27,8 m vs. 21,2 m
Estudios fase I-II						
Bortezomib ⁹⁶	155	33%	8%	9,2 m	6,5 m	23,5 m
Lenalidomida ⁹⁷	134	28%	8%	16,6 m	4 m	19 m
Ibrutinib ⁹⁸	111	68%	21%	17,5 m	13,9 m	22,5 m
Acalabrutinib ⁹⁹	124	81%	43%	26 m	20 m	72,4% (a 2 años)
Zanubrutinib ¹⁰⁰	86	84%	68,6%	19,5 m	22,1 m	84,1% (a 1 año)
Venetoclax ¹⁰¹	28	76%	24%	5,3 m	14 m	82% (a 1 año)

DR: duración de respuesta; IC: iniciativa del investigador (diferentes quimioterapias en la mayoría de casos); m: meses; RC: respuesta completa; RG: respuesta global; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

El estudio internacional retrospectivo MANTLE FIRST¹⁰² analizó el pronóstico tras distintos tratamientos de rescate en 261 pacientes jóvenes en primera recaída o progresión tras una inducción intensiva con dosis altas de Ara-C, seguida de consolidación con trasplante autólogo; los esquemas de rescate usados fueron R-bendamustina (21%), R-BAC (29%), ibrutinib (19%) y otros rescates (31%) que agrupaban tratamientos con R-CHOP, combinaciones con cisplatino, gemcitabina, bortezomib, lenalidomida, o temsirolimus. Los pacientes no recibieron mantenimiento tras el rescate, aunque un 7% de ellos se consolidaron con un segundo trasplante autólogo y un 23% recibieron un trasplante alogénico en segunda o posterior remisión. Tras ajustar a los pacientes en función de la edad y momento de la recaída, precoz o tardía (antes o después de los 24 meses a partir del diagnóstico, respectivamente), no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global de los pacientes rescatados con ibrutinib u otras opciones de rescate en las recaídas tardías, aunque sí hubo ventaja en la supervivencia libre de progresión con ibrutinib y R-BAC frente al resto de opciones. En las recaídas precoces, la ventaja de ibrutinib sobre el resto de opciones de rescate fue significativa tanto en la supervivencia libre de progresión como en la global.

5.1.1 Inmunoterapia de rescate

Bendamustina y rituximab (RB) es una combinación eficaz en el LCM R/R, y en estudios prospectivos fase II⁹¹ ha mostrado tasas de RG superiores al 80% y RC del 40%. La adición de citarabina a dosis intermedias en el esquema R-BAC500 mejora además la calidad de la respuesta, llegando hasta el 60% las remisiones completas en rescate,⁷⁸ aunque a costa de una mayor toxicidad, por lo que sólo se recomienda en pacientes seleccionados. El esquema R-BAC ha mostrado también eficacia en casos de morfología blastoide y en las recaídas tras inhibidores de BTK, aunque las respuestas obtenidas de corta duración.

Las combinaciones de gemcitabina y rituximab han demostrado (también en estudios retrospectivos y prospectivos en fase II) cifras de eficacia similares a RB, con RG y RC con el esquema R-GEMOX-D del 80% y 40% respectivamente, y un perfil de toxicidad manejable,⁹¹ lo cual es importante en una enfermedad con un alto porcentaje de pacientes de edad avanzada y/o clínicamente frágiles.

Existen datos muy limitados en cuanto a la utilidad del mantenimiento con rituximab (RM) tras el tratamiento de rescate. Evaluado en pacientes con LCM R/R tras el esquema R-FCM, demostró un aumento de la duración de la respuesta,¹⁰³ aunque no hay datos de su eficacia en caso de retratamiento.

5.1.2 Nuevos fármacos

Bortezomib, un inhibidor del proteasoma, está aprobado por la FDA en monoterapia en recaída⁹⁶ y aprobado por la FDA y la EMA en primera línea en el esquema VR-CAP.^{71,72} En recaída y usados en monoterapia están aprobados también temsirolimus, un inhibidor de mTOR, en Europa (por

la EMA),⁹⁴ el inmunomodulador lenalidomida por la FDA⁹⁷ y la EMA,⁹⁵ y los 3 inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK) actualmente disponibles en LCM: ibrutinib, aprobado por la FDA y la EMA,⁹⁸ y dos inhibidores de BTK de segunda generación: acalabrutinib y zanubrutinib, aprobados por el momento sólo por la FDA (zanubrutinib también lo está en China).

Bortezomib, temsirolimus y lenalidomida tienen una eficacia similar en monoterapia, con RG en torno al 30% y RC inferiores al 10%, en series de pacientes muy pretratados,^{72,93-96} siendo las respuestas de lenalidomida las más prolongadas, con duración mediana superior a 12 meses.

5.1.3 Inhibidores de BTK

El inhibidor de BTK ibrutinib es el primer inhibidor irreversible y covalente de BTK aprobado en LCM. Ibrutinib tiene eficacia superior en comparación con los agentes anteriores, con RG del 68% y RC del 21%, una SLP de 13,9 meses y una mediana de duración de la respuesta (DR) de 17 meses.⁹⁸

Ibrutinib demostró superioridad frente a temsirolimus en un estudio aleatorizado^{93,104} en pacientes con LCM R/R, pero no se ha comparado con el resto de agentes. No obstante, hay en marcha varios estudios evaluando ibrutinib en distintas combinaciones (**Tabla 10**).

Tabla 10. Resultados de estudios seleccionados en LCM R/R con nuevas terapias en combinación

Tratamiento	N	RG	RC	DR (mediana)	SLP (mediana)	SG (mediana)
R-Ibrutinib ¹⁰⁵	50	88%	58%	16m	43m	NA
R-Lena-Ibrutinib ¹⁰⁶	50	76%	56%	NA	16m	22m
Ibrutinib-venetoclax ¹⁰⁷	24	71%	63%	NR	74% (a 8m)	81% (a 8m)
Ibru-venetoclax-obinutuzumab ¹⁰⁸	24*	93%	80%	NR	93,3% (a 12m)	100% (a 24-48m)
Ibru-palbociclib ¹⁰⁹	27	67%	37%	69,8% (a 2 años)	59,4% (a 2 años)	NR

*sólo datos de pacientes en recaída/refractariedad y con los 3 fármacos, dentro del OASIS.

DR: duración de respuesta; m: meses; RC: respuesta completa; RG: respuesta global; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Cuando se administra como primera opción de rescate, ibrutinib se asocia a mejor SLP y SG que cuando se utiliza en fases posteriores.^{110,111} Ibrutinib también tiene actividad en pacientes con factores asociados a mal pronóstico (LCM blastoide, elevada proliferación, con mutaciones

de *TP53* o en casos de recidiva o progresión precoz tras la inducción), aunque las respuestas alcanzadas en estos casos son de corta duración (4-6 meses de SLP).^{110,111} Ibrutinib atraviesa la barrera hematoencefálica y es activo en pacientes con infiltración del SNC. Ibrutinib puede tener toxicidad hematológica, pero es en general manejable. Entre los efectos adversos relevantes están la fibrilación auricular, la hipertensión arterial (HTA) y el sangrado, en especial hematomas. Por todo lo anterior, el uso de ibrutinib en el LCM en recaída o refractario se ha generalizado en los últimos años, y numerosos ensayos clínicos lo están investigando también en combinación con otros agentes.

En el LCM puede aparecer resistencia a ibrutinib debido, ocasionalmente, a mutaciones adquiridas en el sitio de unión a ibrutinib en la BTK (especialmente la C481S), pero también por activación de vías BCR alternativas a la de BTK como PI3K/AKT o de la vía no canónica de NFκB, entre otros mecanismos.¹¹² La aparición de esta resistencia se asocia a un pronóstico muy desfavorable por la escasa actividad de las terapias de rescate.¹¹³ Entre las opciones más activas estarían el esquema R-BAC¹¹⁴ o venetoclax, aunque este último no está aprobado en el LCM (**Tabla 11**). En estos momentos, ante un fracaso a un iBTK debe valorarse la posibilidad de la terapia CAR-T (recientemente aprobada por la EMA, ver capítulo Terapia Celular) o un trasplante alogénico. En la **Tabla 10** se resumen las diferentes opciones de rescate y sus resultados, y la terapia celular con CAR-T se trata en mayor detalle en el **Capítulo 6**.

Tabla 11. Resultados del rescate tras fracaso o progresión del LCM a un inhibidor de BTK

Tratamiento	N	RG	RC	DR (mediana)	SLP (mediana)	SG (mediana)
QT ^{113*}	31	32%	19%	5,8 m		8,4 m
R-BAC ¹¹⁴	36	83%	60%	NR	101 m	12,5 m
Bortezomib,	10	30%		3 m		7 m
Lenalidomida y	12	25%				6 m
Bendamustina ¹¹⁵	6	50%				4,5 m
Venetoclax ¹¹⁶	20	53%	18%		3,2 m	9,4 m

*Datos de los pacientes que recibieron rescate basado en citostáticos en monoterapia o combinación.

DR: duración de respuesta; m: meses; NR: no reportado; QT: quimioterapia; RC: respuesta completa; R-BAC: rituximab, bendamustina y citarabina; RG: respuesta global; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Otros inhibidores de BTK como acalabrutinib y zanubrutinib han sido aprobados recientemente por la FDA. La eficacia de estos inhibidores es similar a la publicada por ibrutinib sin existir de momento estudios comparativos entre ellos en el LCM.^{99,100} La principal ventaja que tienen sobre ibrutinib es su menor toxicidad "off-target", ya que son más selectivos de BTK e inhiben a un

espectro mucho más reducido de otras kinasas, con lo que se asocian a menos cardiotoxicidad e HTA. Recientemente, el primer inhibidor BTK reversible, del que disponemos de datos de eficacia en el LCM, pirtobrutinib, también ha demostrado actividad en pacientes con LCM en progresión o con intolerancia al uso previo de iBTK, alcanzando en estos pacientes un 52% de RG.¹¹⁷

Disponemos ya de resultados preliminares muy prometedores en el LCMrr con otros muchos agentes, que se están evaluando en monoterapia y en combinación. Dentro de los nuevos agentes no inhibidores de BTK, venetoclax es el que tiene más desarrollo clínico; las proporciones de RG y RC en monoterapia son del 75 y 21%, respectivamente, y una mediana de SLP de 14 meses.¹⁰¹ Aunque venetoclax no tiene indicación aprobada en el LCM, actualmente hay varios estudios evaluándolo en combinación con ibrutinib (estudios AIM¹⁰⁷ y SYMPATICO), ya que esta combinación ha demostrado sinergia inhibiendo el crecimiento y proliferación de las células tumorales en el LCM. A su vez, la adición de obinutuzumab al doblete ibrutinib-venetoclax en el estudio OASIS podría contrarrestar el efecto del microambiente de inducir resistencia a venetoclax.¹⁰⁸

5.2 Recomendaciones basadas en la evidencia

- ⊕ Actualmente no hay un tratamiento estándar en la recaída o progresión del LCM, aunque el uso de ibrutinib se ha generalizado en primera o sucesivas recidivas (nivel de evidencia B-I).
- ⊕ Existen datos retrospectivos que sugieren que ibrutinib puede ser superior a otras opciones de rescate (incluyendo esquemas basados en bendamustina) en primera progresión o recidiva precoz (en los primeros 24 meses tras el diagnóstico inicial). En formas blastoides y/o con mutación de *TP53*, así como en casos con afectación de SNC, ibrutinib puede inducir respuestas, aunque son generalmente de corta duración, por lo que, siempre que sea posible, debe considerarse como una terapia puente a una consolidación con terapia celular (nivel de evidencia B-II).
- ⊕ Los pacientes que presentan progresión clínica tras ibrutinib tienen mal pronóstico y las opciones de rescate son limitadas, siendo de momento la terapia CAR-T una de las más prometedoras (nivel de evidencia B-II).

● CAPÍTULO 6. TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y TERAPIA CELULAR EN LCM

Leyre Bento

6.1 Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El LCM es una enfermedad que suele afectar a pacientes mayores con una mediana de edad de en torno a 65 años. Por tanto, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es un procedimiento que se planteará en un número reducido de pacientes, dada la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) en este contexto.²⁸ Además, en la era actual, con la futura incorporación de la terapia CAR-T en el tratamiento del LCM, probablemente el alo-TPH quede por detrás de esta nueva modalidad de terapia celular.

6.1.1 Resultados del trasplante alogénico en LCM

Todos los datos de eficacia de trasplante alogénico en LCM proceden de estudios retrospectivos y ensayos fase II. La mayoría de las series reportadas tienen un número reducido de casos y con la inclusión de un grupo heterogéneo de pacientes. Sin embargo, en ellos se ha podido confirmar la evidencia del efecto injerto contra linfoma^{118,119} y remisiones duraderas en una proporción de pacientes, siendo considerada la única opción potencialmente curativa en el LCM. La SLP y SG a los 5 años se estima entre 30-50% y 40-60%, respectivamente (**Tabla 12**).¹¹⁸⁻¹²³ Las limitaciones de este procedimiento van a ser la MRT (en torno al 20-30%) y la enfermedad injerto contra receptor (EICR) aguda grado II-IV (40%) y EICR crónica moderada/severa (30%). Por lo tanto, este procedimiento va a ser una opción para un número limitado de pacientes con edad < 70 años y buen estado general, disponibilidad de donante y enfermedad no refractaria en el momento del trasplante. Existen algunos datos acerca de la utilidad del alo-TPH en los pacientes con alteraciones en *TP53*.¹²¹ La mayoría de guías clínicas valoran su potencial indicación en pacientes jóvenes a partir de la primera recidiva o progresión con enfermedad sensible al tratamiento de rescate.^{28,36,124,125}

Tabla 12. Resultados del trasplante alogénico en LCM

Autor	N	Tipo acondicionamiento	SLP	SG	MRT
Le Gouill S, <i>et al.</i> 2012 ¹¹⁹	70	AIR	50% (2a)	53% (2a)	32% (2a)
Hamadani M, <i>et al.</i> 2013 ¹²²	202	MA (37%)/AIR-NMA (63%)	20%/25% (3a)	25%/30% (3a)	47%/43% (3a)
Vaughn JE, <i>et al.</i> 2015 ¹¹⁸	70	NMA	46% (5a)	55% (5a)	28% (5a)
Tessoulin B, <i>et al.</i> 2016 ¹²³	106	AIR	35% (5a)	55% (5a)	32% (3a)
Robinson SP, <i>et al.</i> 2018 ¹²⁰	324	AIR	31% (4a)	40% (4a)	24% (1a)
Sandoval-Sus JD, <i>et al.</i> 2019 ¹²¹	36	MA (61%) / AIR (36%)	49% (5a)	54% (5a)	20% (2a)

AIR: acondicionamiento de intensidad reducida; MA: mieloablativo; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante; NMA: no mieloablativo; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

6.1.2 Terapia puente al alo-TPH

Uno de los factores que más influye en los resultados del alo-TPH va a ser la situación de la enfermedad antes del procedimiento. Los pacientes refractarios al tratamiento de rescate no se van a beneficiar del alo-TPH.

En la actualidad, para aquellos pacientes que recaen tras inmunoterapia, la elección de la terapia de rescate se basará en la duración de la respuesta, así los pacientes que progresan en los primeros 24 meses van a tener un pronóstico más desfavorable.^{102, 126} En estos casos, la terapia puente más empleada va a ser ibrutinib. Existen datos limitados al respecto, así un estudio del *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) que incluyó 22 pacientes tratados con ibrutinib y posterior consolidación con alo-TPH demostró una incidencia baja de MRT y una baja recurrencia de la enfermedad, que se tradujo en una SLP al año del >75%.¹²⁷ No está definido el tiempo de duración del ibrutinib pre-trasplante; dados los malos resultados una vez el paciente se haga refractario a ibrutinib, en general hay que intentar llevarlo al procedimiento con la mejor respuesta posible. Otras opciones con rescate con nuevos fármacos están aún menos estudiadas antes del trasplante alogénico.

El esquema de inmunoterapia R-BAC debe ser considerada como una opción de rescate y puente al alo-TPH en pacientes que recaen o son refractarios a inhibidores BTK.¹¹⁴

6.1.3 Regímenes de acondicionamiento

La elección del régimen de acondicionamiento es común a otros tipos de linfoma, y no está

focalizado en LCM específicamente. El acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) se considera el de elección, aunque no se disponen de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que confirmen el tipo de AIR óptimo. La elección del acondicionamiento dependerá de la edad, índice de comorbilidad (HCT-CI), número de líneas previas, situación de la enfermedad al alo-TPH o la experiencia del centro.³⁶ El acondicionamiento mieloablativo se reservará para pacientes seleccionados, jóvenes y con buen estado general.

6.2 Terapia CAR-T

La terapia con células T con receptor antigénico quimérico (CAR-T) anti-CD19 ha sido recientemente aprobada por la FDA (en pacientes con LCM R/R) y la EMA (pacientes con LCM R/R tras dos o más líneas de tratamiento que incluyan un inhibidor de BTK). Estas aprobaciones se basan en los resultados del ensayo pivotal ZUMA-2, ensayo clínico fase II multicéntrico, que evalúa la eficacia de brexucabtagene autoleucel (KTE-X19) en 74 pacientes con LCM R/R.¹²⁷ Todos los pacientes habían recibido un inhibidor de BTK previamente y la mayoría de ellos eran pacientes de alto riesgo con un Ki67 >30% (82%), mutación TP53 (17%) y tipo blástico/pleomórfico (31%).¹²⁸ En 68 pacientes (93%) infundidos, la tasa de respuestas globales fue del 93% con 67% de respuestas completas. La SLP y SG al año fue del 61% y 83%, respectivamente. Solo un 3% de los pacientes falleció por complicaciones infecciosas durante el procedimiento. El 15% de los pacientes experimentó síndrome de liberación de citoquinas grado ≥3 y el 31% toxicidad neurológica grado ≥3, pero no se observaron muertes relacionadas. Una actualización reciente de los datos de este estudio tras 3 años de seguimiento continua mostrando que las respuestas alcanzadas con la terapia CAR-T se mantienen en el tiempo.¹²⁹

Asimismo, se ha presentado recientemente la experiencia del CAR-T Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) (TRANSCEND NHL 001) para pacientes con LCM en recaída tras dos o más líneas de tratamiento¹³⁰ con resultados de eficacia similares. La mayoría de ellos eran pacientes de alto riesgo con un Ki67 >30% (72%), mutación TP53 (22%), tipo blástico (41%) y un 88% habían recibido un inhibidor de BTK previamente. En la **Tabla 13** se resumen los resultados de los ensayos clínicos de CAR-T en LCM.

Tabla 13. Ensayos clínicos de terapia CAR-T en LCM

Autor	N	Pacientes infundidos	TRG (TRC)	SLP	SG	SLC ≥3	ICANS ≥3
Wang M, <i>et al.</i> 2020 ¹²⁸	74	68	93% (67%)	61% (1a)	83% (1a)	15%	31%
Palomba ML, <i>et al.</i> 2020 ¹³⁰	44	32	84% (66%)	-	-	3%	12,5%

ICANS: síndrome neurológico asociado a las células inmunoefectoras; SG: supervivencia global; SLC: síndrome de liberación de citoquinas; SLP: supervivencia libre de progresión; TRC: tasa de respuestas completas; TRG: tasa de respuestas globales.

Recientemente se ha publicado el seguimiento a tres años de los pacientes incluidos en el ZUMA-2 que sigue demostrando unas respuestas duraderas.¹²⁹ Estos resultados del ensayo ZUMA-2 son prometedores y plantean un cambio en la práctica clínica en el futuro. Hay varios aspectos beneficiosos del CAR-T con respecto al alo-TPH:

- ⊕ Es factible y efectivo en pacientes con enfermedad activa a diferencia del alo-TPH que es una opción curativa únicamente en pacientes con respuesta tras tratamiento de rescate.
- ⊕ Los resultados obtenidos se observan en una población de alto riesgo en la que todos los pacientes fueron tratados con inhibidores de BTK previamente.
- ⊕ La mortalidad no relacionada con la recaída es del 3% a diferencia del alo-TPH que es del 20-30%.

En cualquier caso, el seguimiento del CAR-T es todavía corto en comparación con el alo-TPH. Asimismo, habrá que considerar el impacto económico de la terapia CAR-T, así como la accesibilidad que, a día de hoy, es limitada. Recientemente la *American Society of Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT), el *Center of International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) y la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), han publicado unas recomendaciones de consenso basadas en la práctica clínica en relación con el posicionamiento del trasplante y terapia CAR-T en LCM en la era actual.^{132,133} En ellas, se recomienda la terapia CAR-T en aquellos pacientes con LCM en R/R tras al menos un inhibidor de BTK o que presenten intolerancia al mismo, aunque también considerarían su uso como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes con mutación de *TP53*, incluso sin haber recibido un inhibidor de BTK previamente.^{132,133} Por otra parte, brexucabtagene autoleucel se ha aprobado por la EMA (diciembre 2020) pero todavía no tiene precio de financiación en España.

6.3 Recomendaciones basadas en la evidencia

- ⊕ Se deben discutir con el paciente con LCM en R/R las distintas posibilidades de rescate y consolidación con terapia celular disponibles para definir la estrategia de rescate en cada caso particular (nivel de evidencia B-III).
- ⊕ Una vez se disponga de financiación, se recomienda la terapia CAR-T en aquellos pacientes con LCM en R/R tras al menos un inhibidor de BTK o que presenten intolerancia al mismo (nivel de evidencia B-II).
- ⊕ Se recomienda la consolidación con alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida en aquellos pacientes con quimiosensibilidad jóvenes y *fit* que recaen tras la primera línea, así como en líneas más tardías (nivel de evidencia B-II).

● CAPÍTULO 7. ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

Alejandro Medina, Ramón García-Sanz

Cada vez es más evidente que la presencia de la enfermedad mínima residual (EMR) en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO) puede constituir el mejor factor pronóstico para guiar el tratamiento del linfoma de células del manto (LCM).¹⁶ Ello se debe al desarrollo de nuevas y mejores técnicas de laboratorio y a los grandes esfuerzos de colaboración para su estandarización.¹³⁴

7.1 Técnicas para el análisis de enfermedad mínima residual

El análisis de EMR puede llevarse a cabo por distintas técnicas, aunque la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR) sigue siendo el estándar de referencia en el LCM.¹³⁵ El avance metodológico en los últimos años y la realización de estudios comparativos podrían promover la adopción de otras alternativas como la PCR digital (droplet digital PCR, ddPCR), la secuenciación de nueva generación (NGS) y la citometría de flujo (CMF), con diferente sensibilidad, especificidad y precisión para cuantificar la diana.¹³⁶⁻¹³⁸ Los posibles sesgos técnicos son distintos para cada metodología, al igual que el nivel de estandarización entre diferentes laboratorios.¹³⁵ La muestra analizada es otro de los factores relevantes. A pesar de que la SP es mucho más accesible que la MO y, por tanto, preferible para el análisis de EMR, un estudio demostró presencia de EMR en MO siendo la SP negativa en un 20% de los pacientes.¹³⁹

7.1.1 Métodos basados en citometría de flujo

La citometría de flujo (CMF) multiparamétrica permite identificar diferencias inmunofenotípicas entre células tumorales y normales y evaluar la presencia de expresión restringida de la cadena ligera de las inmunoglobulinas, marcador de monoclonalidad. Tiene como ventaja su rapidez y disponibilidad en comparación con los métodos moleculares.¹⁴⁰ Sin embargo, el LCM es inmunofenotípicamente muy heterogéneo y requiere varias combinaciones de marcadores para detectar la EMR, con paneles de anticuerpos que aún no han sido validados. Además, en el LCM, la sensibilidad de la CMF convencional está por debajo de 10^{-4} , por lo que es inferior a la de las técnicas de biología molecular.¹³⁸ Para lograr sensibilidades comparables, se necesitan estrategias de CMF más avanzadas, con paneles de anticuerpos más eficaces y mejores herramientas bioinformáticas, y validar su aplicabilidad e impacto pronóstico en el seno de ensayos clínicos. Actualmente, el grupo EuroFlow de la *European Scientific Foundation of Laboratory in Hemato-Oncology* (ESLHO) es el principal referente europeo en la estandarización de la CMF.

7.1.2 Métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa

Los métodos de EMR basados en PCR investigan la persistencia de la carga tumoral amplificando el reordenamiento de la cadena pesada (IGH) y las cadenas ligeras de inmunoglobulinas mediante el uso de oligonucleótidos específicos. El bajo grado de hipermutación somática (SHM) del LCM permite detectar reordenamientos clonales IGHV en más del 90% de los pacientes, por lo que son la diana más utilizada para el estudio de la EMR. La t(11;14) también puede utilizarse, pero sólo es detectable por PCR en un 30-40% de los casos, ya que los puntos de ruptura del cromosoma 11 (concentrados en la región *BCL1-MTC*) se pueden dispersar hasta 2 Kb.¹⁶ La RQ-PCR se considera el estándar de oro para la EMR porque es sensible, cuantitativa y está estandarizada y validada en grandes estudios multicéntricos.^{107,139,141} No obstante, en muchos casos, la infiltración tumoral inicial de las muestras puede ser baja, lo que dificulta la identificación de la diana e impide obtener una curva estándar adecuada para la cuantificación a partir de diluciones seriadas, reduciendo la reproducibilidad entre laboratorios.¹⁴² En los últimos años, se ha introducido la ddPCR, que permite superar algunas de estas limitaciones, ya que se trata de un método de cuantificación absoluta con detección a tiempo final. Así, aunque la sensibilidad de ambas técnicas es comparable, la ddPCR tiene mayor capacidad de cuantificación. Actualmente, se está evaluando su capacidad predictiva en un entorno clínico controlado.^{136,143}

7.1.3 Métodos con secuenciación de nueva generación

Las técnicas de secuenciación de nueva generación se basan en la secuenciación de alto rendimiento de los reordenamientos clonales VDJH, y tienen potencial para reemplazar a la RQ-PCR como el estándar molecular. La identificación del reordenamiento en un momento previo al inicio del tratamiento es obligatoria, aunque la NGS garantiza una mayor especificidad y sensibilidad respecto a la RQ-PCR, siempre que se disponga de suficiente cantidad de material genético.¹⁴⁴ Además, el tiempo necesario para procesar la muestra y obtener un resultado es menor.¹⁴⁵ La NGS podría tener limitaciones de aplicabilidad en casos de LCM con infiltración inicial reducida,¹⁴⁴ aparte de las asociadas a fallos de amplificación por SHM elevada que impida la hibridación de los cebadores con el ADN. Otro aspecto que no ha sido resuelto aún es la forma de cuantificar la EMR, si bien la evidencia parece indicar que resulta más preciso incluir controles internos estandarizados (*spike in*) en cada una de las reacciones de PCR para cuantificarla correctamente.¹⁴⁶

Hasta el momento, los estudios que emplean NGS en LCM son escasos, por lo que ninguna de las estrategias disponibles ha sido aprobada para su uso. Una de ellas es la estrategia ClonoSEQ® (Adaptive Biotechnologies), recientemente validada por la FDA en otras neoplasias hematológicas de célula B.¹⁴⁷ Los grupos alemán e italiano demostraron en 2014 su validez para detectar EMR en neoplasias linfoproliferativas B, incluyendo LCM.¹⁴⁵ Sin embargo, ClonoSEQ® no está disponible todavía en laboratorios locales, siendo obligatorio enviar las muestras al laboratorio central de Estados Unidos. Por el contrario, una estrategia alternativa, LymphoTrack™ (Invivoscribe, Inc.) sí está disponible como kit comercial, con un flujo de trabajo muy similar al de ClonoSEQ®. El grupo español de mieloma validó esta estrategia recientemente,¹⁴⁸ y GELTAMO ha iniciado en 2021 un proyecto para su validación en LCM. El grupo EuroClonality-NGS, que forma parte de ESLHO, ha publicado una serie de artículos que muestran los resultados obtenidos en la estandarización de su estrategia de NGS para la evaluación de EMR en hemopatías malignas de célula B.^{137,149}

7.2 Valor clínico de la EMR en el LCM

La experiencia ha demostrado que la EMR constituye un predictor fuerte e independiente, que podría utilizarse como herramienta para adaptar el tratamiento en función de la carga tumoral residual y la cinética de la enfermedad. Las principales evidencias disponibles se resumen a continuación y en la **Tabla 14**:

- ⊕ El uso de rituximab en combinación con quimioterapia intensiva con altas dosis de Ara-C constituye una estrategia de inducción muy exitosa que induce remisiones profundas, como se observó en el ensayo MCL Younger.¹³⁹
- ⊕ Los regímenes basados en fludarabina inducen un aclaramiento profundo de la EMR en pacientes con LCM.¹⁵⁰ Sin embargo, ya no se utilizan debido a su toxicidad.
- ⊕ Los datos de EMR en inmunoterapia basada en bendamustina son limitados. En el estudio Nordic MCL4, después de 6 ciclos de rituximab, bendamustina y lenalidomida, el porcentaje de pacientes evaluables que fueron EMR-positivos mediante PCR anidada fue del 56% en MO y del 61% en SP.^{151,152}
- ⊕ El uso de TAPH incrementa la proporción de EMR negativa de los pacientes con LCM. En un análisis intermedio del estudio LYMA, el TAPH aumentó la proporción de EMR negativa en pacientes en remisión clínica después de 4 ciclos de R-DHAP del 80% al 95% en SP y del 66% al 82% en MO.¹⁵³
- ⊕ Varios estudios han demostrado el elevado valor pronóstico de la EMR en la SLP al final de la inducción, después del TAPH y durante el seguimiento posterior.^{153,154}

- La monitorización a largo plazo de la EMR durante el seguimiento de pacientes en remisión tiene una gran importancia, ya que la reaparición de la EMR se asocia con recaída clínica.^{80,154-156}
- La positividad de la EMR se ha relacionado con un mayor riesgo de recurrencia en múltiples momentos de seguimiento, mientras que la presencia de al menos 2 resultados consecutivos de EMR negativa indica una reducción significativa del riesgo de recurrencia.^{51,155}
- El mantenimiento post-tratamiento tiene un papel bien definido en el LCM.¹⁵⁷ Sin embargo, el impacto del mantenimiento en la cinética de la EMR no ha sido establecido aún. Los resultados del ensayo LYMA sugieren que los pacientes con EMR positiva presentan un beneficio significativo cuando reciben mantenimiento, por lo que podría plantearse adaptarlo a la EMR en esta población.^{38,153,158}
- Dado que la positividad de la EMR anticipa una recaída inminente, se puede llevar a cabo la personalización del tratamiento con el objetivo de prevenir o retrasar la recaída clínica. Se ha demostrado que el tratamiento preventivo con rituximab en pacientes con EMR positiva permite negativizar la enfermedad, con la posibilidad de prolongar la SLP.¹⁵⁴
- Los ensayos con los nuevos fármacos, como el ensayo TRIANGLE, que investiga la adición de ibrutinib al tratamiento estándar, incluyen la detección de la EMR en múltiples puntos temporales para establecer el impacto en la cinética de la EMR.

Tabla 14. Literatura relevante sobre EMR en LCM

Estudio	Situación	N	Tejido	Método	Marcador	Impacto clínico de la EMR
Pott C, et al. 2010 ¹³⁹	1ª línea Jv y Ac	190	MO, SP	RQ-PCR	<i>BCL1, IGH</i>	24 M SLP 77% EMR- vs. 34% EMR+ ($p<0,021$)
Pott C, et al. 2011 ¹⁵⁶	1ª línea Jv	406	SP	RQ-PCR	<i>BCL1, IGH</i>	Mediana de SLP 12 M: 5,8 A EMR- vs. 3 A EMR+; a 24 M: NA EMR- vs. 3,4 A EMR+; a 36 M: NA EMR- vs. 3,8 A EMR+ ($p<0,0001$)
Callanan M, et al. 2015 ¹⁵³	1ª línea Jv	178	MO, SP	RQ-PCR	<i>BCL1, IGH</i>	36 M SLP sin R mantenimiento 62% EMR+ vs. 84% EMR- ($p=0,01$); Con R mantenimiento 86% EMR+ vs. 92% EMR- ($p=0,011$)
Albertsson-Lindblad A, et al. 2016 ¹⁵¹	1ª línea Ac	51	MO, SP	N-PCR	<i>BCL1, IGH</i>	EMR- al FDI: 32%
Hermine O, et al. 2016 ³¹	1ª línea Jv	497	MO, SP	RQ-PCR	Sin especificar	FDI EMR-: 47% vs. 79% (SP), 26% vs. 61% (MO) ($p<0,0001$)
Armand P, et al. 2016 ⁵²	1ª línea Jv	23	SP, plasma	NGS	<i>IGH</i>	93% EMR- al final del tratamiento
Kolstad A, et al. 2017 ¹⁵⁴	1ª línea Jv	183	MO, SP	RQ-PCR, N-PCR	<i>BCL1, IGH</i>	Mediana de SLP: 20 M EMR+ vs. 142 M EMR- post TAPH ($p<0,0001$)
Zajac F, et al. 2017 ¹⁵⁹	1ª línea Jv y Ac	42	MO, SP	N-PCR, RQ-PCR	<i>BCL1, IGH</i>	36% de EMR-, predictivo de SLP
Ferrero S, et al. 2018 ¹⁵⁵	1ª línea Jv y Ac	163	MO, SP	N-PCR, RQ-PCR	<i>BCL1, IGH</i>	36 M SLP: 25% EMR+ vs. 66% EMR- (tras TAPH) ($p=0,037$)
Klener P, et al. 2018 ¹⁵⁷	1ª línea Ac	67	MO, SP	RQ-PCR	<i>BCL1, IGH</i>	La EMR no impactó SLP/SG
Gressin R, et al. 2019 ⁸⁰	1ª línea Ac	76	MO, SP	RQ-PCR	<i>IGH</i>	EMR-: 83% (SP) y 74% (MO) a 6M
Kaplan LD, et al. 2020 ⁵¹	1ª línea Jv	42	MO	RQ-PCR	<i>BCL1, IGH</i>	FDI: 80% EMR- vs. 43,2% EMR+ ($p=0,009$)
Le Gouill S, et al. 2020 ³⁹	1ª línea Jv	83	MO, SP	RQ-PCR, ddPCR	<i>IGH</i>	FDI: 75% EMR- en MO por RQ-PCR; 85% EMR- por ddPCR

A: año; Ac: ancianos; MO: médula ósea; ddPCR: PCR digital; EMR: enfermedad mínima residual; FDI: final de la inducción; Jv: jóvenes; M: mes; NA: no alcanzada; NGS: secuenciación de nueva generación; N-PCR: PCR anidada; RQ-PCR: PCR cuantitativa en tiempo real; R: rituximab; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SP: sangre periférica; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

7.3 Recomendaciones basadas en la evidencia

- La técnica de elección para investigar la EMR en el LCM es la RQ-PCR alelo-específica del reordenamiento *VDJ* (nivel de evidencia I-A) aunque se encuentran en desarrollo otras alternativas incluyendo la PCR digital, la NGS y la citometría de flujo multiparamétrica (nivel de evidencia C).
- La determinación de la EMR ha demostrado tener un impacto pronóstico en la SLP significativo e independiente con el uso de esquemas intensivos de inmunoterapia seguida de TAPH (nivel de evidencia A-I). Su papel con la introducción de las nuevas terapias se encuentra en curso (nivel de evidencia C).

ANEXOS**Anexo 1.** Niveles de evidencia¹⁶⁰**FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES**

A	Existe buena evidencia para respaldar o para rechazar el uso del procedimiento
B	Hay evidencia moderada para respaldar o para rechazar el uso del procedimiento
C	Hay evidencia pobre para apoyar el uso del procedimiento

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

I	Evidencia obtenida de al menos un ensayo controlado aleatorio, debidamente diseñado
II	Evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios analíticos de cohorte o de casos controlados (preferiblemente de más de un centro), estudios de series de tiempo múltiples o de resultados dramáticos de experimentos no controlados
III	Opiniones de autoridades respetadas basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

Anexo 2. Algoritmo de manejo en LCM



* La duración del mantenimiento con rituximab (RM) no está bien definida. Podría considerarse de forma indefinida sobre todo en casos con elevado riesgo de recidiva y opciones de rescate limitadas, si presentan una tolerancia adecuada al tratamiento prolongado.

**En el momento de la redacción de esta guía la terapia CAR-T está indicada por la EMA pero sin precio de reembolso en nuestro país, por lo tanto no disponible fuera de ensayo clínico. Si esto cambia, considerar el CAR-T bajo su indicación aprobada de forma preferente antes que el alo-TPH.

REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Seto M, Müller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, editors. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed, volume 2. IARC Publications; 2017.
2. Martín-García D, Navarro A, Valdés-Mas R, et al. CCND2 and CCND3 hijack immunoglobulin light-chain enhancers in cyclin D1-mantle cell lymphoma. *Blood*. 2019;133(9):940-951.
3. Fuster C, Martín-García D, Balagué O, et al. Cryptic insertions of the immunoglobulin light chain enhancer region near CCND1 in t(11;14)-negative mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2020;105(8):e408-e411.
4. Mozos A, Royo C, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica*. 2009;94(11):1555-1562.
5. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic Value of Ki67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results from Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1386-1394.
6. Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A et al. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki67 in trials of the European MCL Network. *Blood*. 2018;131(4):417-420.
7. Navarro A, Beà S, Jares P, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34(5):795-807.
8. Nadeu F, Martín-García D, Clot G, et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. *Blood*. 2020;136(12):1419-1432.
9. Clot G, Jares P, Giné E, et al. A gene signature that distinguishes conventional and leukemic nonnodal mantle cell lymphoma helps predict outcome. *Blood*. 2018;132(4):413-422.
10. Fernandez V, Salamero O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*. 2010;70(4):1408-1418.
11. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2003;3(2):185-197.
12. Scott DW, Abrisqueta P, Wright GW, et al. New Molecular Assay for the Proliferation Signature in Mantle Cell Lymphoma Applicable to Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Biopsies. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1668-1677.
13. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br J Haematol*. 2021;195(2):162-173.
14. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma - the Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068.
15. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2): 558-565.
16. Pott C, Brüggemann M, Ritgen M, van der Velden VHJ, van Dongen JJM, Kneba M. MRD Detection in B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas Using Ig Gene Rearrangements and Chromosomal Translocations as Targets for Real-Time Quantitative PCR. *M. Methods Mol Biol*. 2019;1956:199-228.
17. McCulloch R, Smith A, Wainman B et al. 40% of females with mantle cell lymphoma are managed with initial observation: Results from the MCL biobank observational study. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):2821
18. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209-1213.

19. Eve HE, Furtado MV, Hamon MD, Rule SAJ. Time to treatment does not influence overall survival in newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):e189–190.
20. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*. 2014;124(8):1288–1295.
21. Cohen JB, Han X, Jemal A, Ward EM, Flowers CR. Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2016;122(15):2356–2363.
22. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2489–2495.
23. Calzada O, Switchenko JM, Maly JJ, et al. Deferred treatment is a safe and viable option for selected patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(12):2862–2870.
24. Kumar A, Ying Z, Alperovich A, et al. Clinical presentation determines selection of patients for initial observation in mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(4):e163–166.
25. Dabaja BS, Zelenetz AD, Ng AK, et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol*. 2017;28(9):2185–2190.
26. Engelhard M, Unterhalt M, Hansmann M, et al. Follicular lymphoma, immunocytoma, and mantle cell lymphoma: randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl.4):418.
27. Jo JC, Kim SJ, Lee HS, et al. Clinical features and treatment outcomes of limited-stage mantle cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma report. *Ann Hematol*. 2020;99(2):223–228.
28. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv62–iv71.
29. Morello L, Rattotti S, Giordano L, et al. Mantle Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue: A European Mantle Cell Lymphoma Network Study. *Hemasphere*. 2019;4(1):e302.
30. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM, et al. *In situ* mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica*. 2012;97(2):270–278.
31. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma. *Lancet*. 2016;388(10044):565–575.
32. Hermine O, Jiang L, Walewski J, et al. Addition of High-Dose Cytarabine to Immunochemotherapy before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients Aged 65 Years or Younger with Mantle Cell Lymphoma (MCL Younger): A Long-Term Follow-up of the Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):380.
33. Laurell A, Kolstad A, Jerkeman M, Rätty R, Geisler CH. High dose cytarabine with rituximab is not enough in first-line treatment of mantle cell lymphoma with high proliferation: early closure of the Nordic Lymphoma Group Mantle Cell Lymphoma 5 trial. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(5):1206–1208.
34. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1587–1593.
35. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol*. 2012;156(3):346–353.
36. McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S. Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(1):46–62.
37. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(16):1647–1656.
38. Chen RW, Li H, Bernstein SH, et al. RB but not R-HCVAD is a feasible induction regimen prior to auto-HCT in frontline MCL: results of SWOG Study S1106. *Br J Haematol*. 2017;176(5):759–769.
39. Le Gouill S, Beldi-Ferchiou A, Alcantara M, et al. Molecular response after obinutuzumab plus high-dose cytarabine induction for transplant-eligible patients with untreated mantle cell lymphoma (LyMa-101): a phase 2 trial of the LYSA group. *Lancet Haematol*. 2020;7(11):e798–e807.
40. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. 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. *Blood*. 2005;105(7):2677–2684.
41. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016;175(3):410–418.
42. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2013;121(1):48–53.
43. Gerson JN, Handorf E, Villa D, et al. Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):471–480.
44. Hoster E, Geisler CH, Doorduijn J, et al. Total body irradiation after high-dose cytarabine in mantle cell lymphoma: a comparison of Nordic MCL2, HOVON-45, and European MCL Younger trials. *Leukemia*. 2016;30(6):1428–1430.
45. Arranz R, García-Noblejas A, Grande C, et al. First-line treatment with rituximab-hyperCVAD alternating with rituximab-methotrexate-cytarabine and followed by consolidation with 90Y-ibritumomab-tiuxetan in patients with mantle cell lymphoma. Results of a multicenter, phase 2 pilot trial from the GEL. *Haematologica*. 2013;98(10):1563–1570.
46. Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, et al. Nordic MCL3 study: 90Y-ibritumomab-tiuxetan added to BEAM/C in non-CR patients before transplant in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014;123(19):2953–2959.
47. Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(5):604–611.
48. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903–1910.
49. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250–1260.
50. Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S, et al. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e34–e44.
51. Kaplan LD, Maurer MJ, Stock W, et al. Bortezomib consolidation or maintenance following immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: CALGB/Alliance 50403. *Am J Hematol*. 2020;95(6):583–593.
52. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, 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.
53. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6101–6108.
54. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, 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. *Br J Haematol*. 2010;150(2):200–208.
55. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, 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. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7013–7023.

56. Chihara D, Cheah CY, Westin JR, *et al.* Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *Br J Haematol.* 2016;172(1):80-88.
57. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, *et al.* Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244.
58. Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, *et al.* Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(7):1700-1709.
59. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, *et al.* Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2326-2347.
60. DuMontier C, Liu MA, Murillo A, *et al.* Function, Survival, and Care Utilization Among Older Adults With Hematologic Malignancies. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(5):889-897.
61. Jantunen E, Canals C, Attal M, *et al.* Autologous stem-cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma beyond 65 years of age: a study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol.* 2012;23(1):166-171.
62. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, *et al.* Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(9):706-714.
63. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, *et al.* German Low-Grade Lymphoma Study Group 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.
64. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, *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). *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1984-1992.
65. Rule S, Smith P, Johnson PWM, *et al.* The addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide chemotherapy results in a significant improvement in overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: results of a randomized UK National Cancer Research Institute trial. *Haematologica.* 2016;101(2):235-240.
66. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, *et al.* Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;367(6):520-531.
67. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, *et al.* Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):248-256.
68. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, *et al.* Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1203-1210.
69. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, *et al.* Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood.* 2014;123(19):2944-2952.
70. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, *et al.* First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):984-991.
71. Robak T, Huang H, Jin J, *et al.* Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(10):944-953.
72. Robak T, Jin J, Pylypenko H, *et al.* Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1449-1458.
73. Mathias J, Rummel MJ, Knauf W, Goerner M, *et al.* Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study [a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial]. *J Clin Oncol.* 2016;34(15 Suppl):7503.
74. Hill BT, Switchenko JM, Martin P, *et al.* Maintenance rituximab is associated with improved overall survival in mantle cell lymphoma patients responding to induction therapy with bendamustine + rituximab (BR). *Hematological Oncol.* 2019;37(2 Suppl):363.
75. Villa D, Sehn LH, Savage KJ, *et al.* Bendamustine and rituximab as induction therapy in both transplant-eligible and -ineligible patients with mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(15):3486-3494.
76. Hilal T, Wang Z, Almader-Douglas D, *et al.* Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018;93(10):1220-1226.
77. Vidal L, Gafter-Gvili A, Dreyling M, *et al.* Maintenance Treatment for Patients With Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Hemasphere.* 2018;2(4):e136.
78. Visco C, Finotto S, Zambello R, *et al.* Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):1442-1449.
79. Visco C, Chiappella A, Nassi L, *et al.* Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol.* 2017;4(1):e15-e23.
80. Gressin R, Daguindau N, Tempescul A, *et al.* A phase 2 study of rituximab, bendamustine, bortezomib and dexamethasone for first-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica.* 2019;104(1):138-146.
81. Ruan J, Martin P, Shah B, *et al.* Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1835-1844.
82. Ruan J, Martin P, Christos P, *et al.* Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(19):2016-2025.
83. Jain P, Zhao S, Lee HJ, *et al.* Ibrutinib With Rituximab in First-Line Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(2):202-212.
84. Giné E, de la Cruz F, Jiménez Ubieto A, *et al.* Ibrutinib in Combination With Rituximab for Indolent Clinical Forms of Mantle Cell Lymphoma (IMCL-2015): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2022. Doi: 10.1200/JCO.21.02321.
85. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, *et al.* Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2201817. *Online ahead of print.*
86. Rampotas A, Wilson MR, Lomas O, *et al.* Treatment patterns and outcomes of unfit and elderly patients with Mantle cell lymphoma unfit for standard immunochemotherapy: A UK and Ireland analysis. *Br J Haematol.* 2021;194(2):365-377.
87. Sachanas S, Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, *et al.* Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: a highly effective regimen. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(3):387-393.
88. Kumar A, Sha F, Toure A, *et al.* Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J.* 2019;9(6):50.
89. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, *et al.* Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *Br J Haematol.* 2019;185(5):940-944.
90. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, *et al.* Mature results of the M.D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood.* 2009;113(18):4144-4152.
91. Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, van der Jagt RH. Phase II study of bendamustine combined with Rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability and safety findings. *Ann Hematol.* 2015;94(12):2025-2032.
92. Obrador-Hevia A, Serra-Sitjar M, Rodriguez J, *et al.* Efficacy of the GemOx-R regimen leads to the identification of Oxaliplatin as a highly effective drug against Mantle Cell Lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;174(6):899-910.

93. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, *et al.* Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2016;387(10020):770-778.
94. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, *et al.* 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.* 2009;27(23):3822-3829.
95. Trnny M, Lamy T, Walewski J, *et al.* Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2 randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):319-331.
96. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, *et al.* Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4867-4874.
97. Goy A, Sinha R, Williams ME, *et al.* 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.* 2013;31(29):3688-3695.
98. Wang M, Rule S, Martin P, *et al.* Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(6):507-516.
99. Wang M, Rule S, Zinzani PL, *et al.* Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;391(10121):659-667.
100. Song Y, Zhou K, Zou D, *et al.* Treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanobrutinib, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Clin Cancer Res.* 2020;26(16):4216-4224.
101. Davids MS, Roberts A, Seymour JF, *et al.* Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory Non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):826-833.
102. Visco C, Di Rocco A, Evangelista E, *et al.* Outcomes in first-relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia.* 2021;35(3):787-795.
103. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, *et al.* Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group [GLSG]. *Blood.* 2006;108(13):4003-4008.
104. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, *et al.* Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomised, open-label RAY study. *Leukemia.* 2018;32(8):1799-1803.
105. Jain P, Romaguera J, Srour SA, *et al.* Four-year follow-up of a single arm, phase II clinical trial of ibrutinib with rituximab (IR) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Br J Haematol.* 2018;182(3):404-411.
106. Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchins M, *et al.* Ibrutinib, lenalidomide and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2018;5(3):e109-e116.
107. Tam CS, Anderson MA, Pott C, *et al.* Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1211-1223.
108. Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, *et al.* Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. *Blood.* 2021;137(7):877-887.
109. Martin P, Bartlett NL, Blum KA *et al.* A phase 1 trial of ibrutinib plus palbociclib in previously treated mantle cell lymphoma. *Blood.* 2019;133(11):1201-1204.
110. Rule S, Dreyling M, Goy A, *et al.* Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol.* 2017;179(3):430-438.
111. Rule S, Dreyling M, Goy A, *et al.* Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow-up from a pooled analysis. *Haematologica.* 2019;104(5):e211-e214.
112. Hershkovit-Rokah O, Pulver D, Lenz G, Shpilberg O. Ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma: clinical, molecular and treatment aspects. *Br J Haematol.* 2018;181(3):306-319.
113. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, *et al.* Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol.* 2015;26(6):1175-1179.
114. McCulloch R, Visco C, Eyre T, *et al.* Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol.* 2020;189(4):684-688.
115. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, *et al.* Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a "real world" study. *Hematol Oncol.* 2017;35(4):528-535.
116. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, *et al.* Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica.* 2019;104(2):e68-e71.
117. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, *et al.* Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet.* 2021;397(10277):892-901.
118. Vaughn JE, Sorror ML, Storer BE, *et al.* Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Cancer.* 2015;121(20):3709-3716.
119. Le Gouill S, Kröger N, Dhedin N, *et al.* Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2695-2703.
120. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, *et al.* Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(5):617-624.
121. Sandoval-Sus JD, Faramand R, Chavez J, *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation is potentially curative in mantle cell lymphoma: results from a single institution study. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(2):309-316.
122. Hamadani M, Saber W, Ahn KW, *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-unresponsive mantle cell lymphoma: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(4):625-631.
123. Tessoulin B, Ceballos P, Chevallier P, *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for patients with mantle cell lymphoma who failed autologous stem cell transplantation: a national survey of the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(9):1184-1190.
124. Okamoto M, Kusumoto S. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: II. Lymphoma-4. Mantle cell lymphoma (MCL). *Int J Hematol.* 2020;111(1):5-15.
125. Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, *et al.* NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(11):1218-1230.
126. Dietrich S, Boumendil A, Finel H, *et al.* Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol.* 2014;25(5):1053-1058.
127. Dreger P, Michallet M, Bosman P, *et al.* Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(1):44-52.
128. Wang M, Munoz J, Goy A, *et al.* KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331-1342.
129. Wang M, Munoz J, Goy A, *et al.* Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 4;JCO2102370. *Online ahead of print.*
130. Palomba ML, Gordon LI, Siddiqi T, *et al.* Safety and Preliminary Efficacy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Receiving Lisocabtagene Maraleucel in Transcend NHL 001. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):10-11.
131. Wang M, Munoz J, Goy AH, *et al.* One-Year Follow-up of ZUMA-2, the Multicenter, Registrational Study of KTE-X19 in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):20-22.

132. Munshi PN, Hamadani M, Kumar A, *et al.* American Society of Transplantation and Cellular Therapy, Center of International Blood and Marrow Transplant Research, and European Society for Blood and Marrow Transplantation Clinical Practice Recommendations for Transplantation and Cellular Therapies. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(9):720–728.
133. Munshi PN, Hamadani M, Kumar A, *et al.* ASTCT, CIBMTR, and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(12):2911–2921.
134. Hoster E, Pott C. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: insights into biology and impact on treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):437–445.
135. Ladetto M, Tavarozzi R, Pott C. Minimal Residual Disease in Mantle Cell Lymphoma: Methods and Clinical Significance. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020;34(5):887–901.
136. Drandi D, Alcantara M, Benmaad I, *et al.* Droplet digital PCR quantification of mantle cell lymphoma follow-up samples from four prospective trials of the european MCL network. *Hemasphere.* 2020;4(2):e347.
137. Brüggemann M, Kotrová M, Knecht H, *et al.* Standardized next-generation sequencing of immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations for MRD marker identification in acute lymphoblastic leukaemia; a EuroClonality-NGS validation study. *Leukemia.* 2019;33(9):2241–2253.
138. Böttcher S, Ritgen M, Buske S, *et al.* Minimal residual disease detection in mantle cell lymphoma: Methods and significance of four-color flow cytometry compared to consensus IGH-polymerase chain reaction at initial staging and for follow-up examinations. *Haematologica.* 2008;93(4):551–559.
139. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, *et al.* Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: A European MCL intergroup study. *Blood.* 2010;115(16):3215–3223.
140. van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, *et al.* EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia.* 2012;26(9):1908–1975.
141. Andersen NS, Pedersen LB, Laurell A, *et al.* Pre-emptive treatment with rituximab of molecular relapse after autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4365–4370.
142. Della Starza I, Cavalli M, De Novi LA, *et al.* Minimal residual disease (MRD) in non-Hodgkin lymphomas: Interlaboratory reproducibility on marrow samples with very low levels of disease within the FIL (Fondazione Italiana Linfomi) MRD Network. *Hematol Oncol.* 2019;37(4):368–374.
143. Drandi D, Kubiczkova-Besse L, Ferrero S, *et al.* Minimal Residual Disease Detection by Droplet Digital PCR in Multiple Myeloma, Mantle Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma: A Comparison with Real-Time PCR. *J Mol Diagn.* 2015;17(6):652–660.
144. Medina A, Jiménez C, Sarasquete ME, *et al.* Molecular profiling of immunoglobulin heavy-chain gene rearrangements unveils new potential prognostic markers for multiple myeloma patients. *Blood Cancer J.* 2020;10(2):14.
145. Ladetto M, Brüggemann M, Monitillo L, *et al.* Next-generation sequencing and real-time quantitative PCR for minimal residual disease detection in B-cell disorders. *Leukemia.* 2014;28(6):1299–1307.
146. Knecht H, Reigl T, Kotrová M, *et al.* Quality control and quantification in IG/TR next-generation sequencing marker identification: protocols and bioinformatic functionalities by EuroClonality-NGS. *Leukemia.* 2019;33(9):2254–2265.
147. ClonoSEQ Cleared for Residual Cancer Testing. *Cancer Discov.* 2018;8(12):OF6.
148. Medina A, Puig N, Flores-Montero J, *et al.* Comparison of next-generation sequencing (NGS) and next-generation flow (NGF) for minimal residual disease (MRD) assessment in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2020;10(10):108.
149. Kotrova M, Darzentas N, Pott C, Brüggemann M, EuroClonality-NGS. Next-generation sequencing technology to identify minimal residual disease in lymphoid malignancies. *Methods Mol Biol.* 2021;2185:95–111.
150. Pott C, Delfau-Larue M, Beldjord K, *et al.* R-CHOP vs R-FC followed by maintenance with rituximab or IFN: first results of MRD assessment within the randomized trial for elderly patients with MCL. *Ann Oncol.* 2011;22:161–162.
151. Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A, *et al.* Lenalidomide-bendamustine-rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma. *Blood.* 2016;128(14):1814–1820.
152. Armand P, Redd R, Bsat J, *et al.* A phase 2 study of Rituximab-Bendamustine and Rituximab-Cytarabine for transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;173(1):89–95.
153. Callanan MB, Macintyre E, Delfau-Larue MH, *et al.* Predictive Power of Early, Sequential MRD Monitoring in Peripheral Blood and Bone Marrow in Patients with Mantle Cell Lymphoma Following Autologous Stem Cell Transplantation with or without Rituximab Maintenance; Final Results from the LyMa-MRD Project, Conducted on Behalf of the Lysa Group. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):12–13.
154. Kolstad A, Pedersen LB, Eskelund CW, *et al.* Molecular Monitoring after Autologous Stem Cell Transplantation and Preemptive Rituximab Treatment of Molecular Relapse; Results from the Nordic Mantle Cell Lymphoma Studies (MCL2 and MCL3) with Median Follow-Up of 8.5 Years. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(3):428–435.
155. Ferrero S, Daniela B, Lo Schirico M, *et al.* Comprehensive Minimal Residual Disease (MRD) Analysis of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL) MCL0208 Clinical Trial for Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Kinetic Model Ensures a More Refined Risk Stratification. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):920.
156. Pott C. Minimal Residual Disease Detection in Mantle Cell Lymphoma: Technical Aspects and Clinical Relevance. *Semin Hematol.* 2011;48(3):172–184.
157. Klener P, Fronkova E, Kalinova M, *et al.* Potential loss of prognostic significance of minimal residual disease assessment after R-CHOP-based induction in elderly patients with mantle cell lymphoma in the era of rituximab maintenance. *Hematol Oncol.* 2018;36(5):773–778.
158. Le Gouill S, Beldi-Ferchiou A, Cacheux V, *et al.* Obinutuzumab plus DHAP followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) plus obinutuzumab maintenance provides a high MRD response rate in untreated MCL patients. Results of LYMA-101 trial, a LYSA group study. *Hematol Oncol.* 2019;37:44–45.
159. Zaja F, Ferrero S, Stelitano C, *et al.* Second-line rituximab, lenalidomide, and bendamustine in mantle cell lymphoma: A phase II clinical trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica.* 2017;102(5):e203–e206.
160. The GRADE Working Group. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A (editores). Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>. Último acceso: 3 mayo 2022.

