



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO COMPORTAMIENTO CLINICO Y TERAPEUTICO EN HOSPITAL PRIVADO

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:
DR. ALBERTO VILLALOBOS PRIETO

Facultad de Medicina



ASESOR:
LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr Luis Antonio Meillon Garcia

Profesor Titular de la Residencia de Hematología y Director del servicio de
Hematología del Hospital de Especialidades del CMN S XXI

Dr Alberto Villalobos Prieto

Autor de tesis

AGRADECIMIENTOS

A Dios

A Mayra ,Ximena , Miguel Alberto y Juan Carlos

A Mis Padres Don Juanito y Ramoncita

Índice

| | |
|---------------------------------|----|
| INTRODUCCION..... | 5 |
| EPIDEMIOLOGIA..... | 6 |
| HISTOPATOLOGIA..... | 7 |
| FACTORES PRONOSTICOS..... | 9 |
| TRATAMIENTO..... | 11 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 14 |
| JUSTIFICACION..... | 15 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 16 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 17 |
| RESULTADOS..... | 21 |
| DISCUSION..... | 23 |
| CONCLUSIONES..... | 24 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 25 |

INTRODUCCION

LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO

Una de las grandes dificultades de las iniciales clasificaciones de los linfomas fue determinar el diagnóstico preciso, pronóstico y tratamiento de los linfomas de células del manto (LCM) Mantle cell Lymphoma (MCL). Ya que fue enmarcada en linfomas indolentes con un comportamiento agresivo y rápidamente mortal.

EPIDEMIOLOGIA

LCM se presenta en edades mayores con edad promedio estimada de 58 años, la incidencia es mayor en hombres que mujeres en un radio de 2:1, representando un 6% de todos los linfomas no Hodgkin's , con rango de sobrevivida de 3-5 años, incidencia de 4000 casos al año en la Union americana, considerada enfermedad huérfana por prevalencia de menos de 200 000 casos por año La mayoría de los pacientes se presenta en estadios avanzados(III-IV) con gran cantidad de ganglios involucrados de ambos lados del diafragma, con una presencia de alrededor de 50 % de los casos en la medula osea al diagnostico, La infiltracion a tubo digestivo es de 15 - 25 %, muy particular de estos linfomas a diferencia de el resto de linfomas no Hodgkings, la afeccion a sistema nervioso central es excepcional La presencia a nivel de sangre periférica puede ser alta dependiendo del cito metro de flujo y marcadores específicos pero correlaciona con los hallazgos de la medula osea.

De las variantes histológicas lo relevante es el concepto blastoide con el resto.

La elevación de la Deshidrogenasa Lactica (DHL) asi como B-2 microglobulina se presenta en un 50 % de los casos iniciales.(1,2)

HISTOPATOLOGIA

Historicamente (LCM) ha sido referida linfoma linfocítico con diferenciación intermedia, linfoma centrocítico, En Europa linfoma de nucléolos redondeados,

En 1982 Weisenburger (3,4) y Palutke describieron linfoma folicular distintivo por proliferación atípica de linfocitos pequeños en la zona del manto y en el centro germinal, Entre 1990 y 1991 serie de reportes confirmaron que la traslocación 11-14, t(11:14) esta particular lesión genética patognomica para establecer diagnostico de LCM (5-10) En un porcentaje aproximado de 20 % se observo linfocitos grandes con cromatina dispersa con nucléolo prominente, multiples mitosis y comportamiento agresivo.

La característica de expresion de LCM es de pan B : CD 20, CD 22 pero CD 23 negativo con monotipos de inmunoglobulina M mas D habitualmente Delta, con expresion de CD 5 (antígeno de células T) y la expresión nuclear de Cyclina D 1 (12-14) que nos permiten diferenciar entre linfomas foliculares, linfoma de linfocitos pequeños y linfomas de la zona marginal. Ilustración 1

Selectos defectos moleculares en Linfoma de células del manto

Gen Cyclina D1 , Gen que incrementa la proliferación celular, consecuentemente confirma el diagnostico y es patognoumonico de LCM (6,8,14)

Perdida de inhibidores de la Cyclina (CDK1) que incrementan la actividad p27 kipi1 ubiquitin ligasa del protosoma.

P53 comun en la variante blastoide involucrado en la resistencia a quimioterapia (15)

ATM Inhibicion de reparadores del daño del DNA

BCL 2/MCL-1 inhibidores de la inducción de la apoptosis causandos resistencia a la quimioterapia y estado proliferativo

BCL 6 desregula la diferenciación y apoptosis (12)

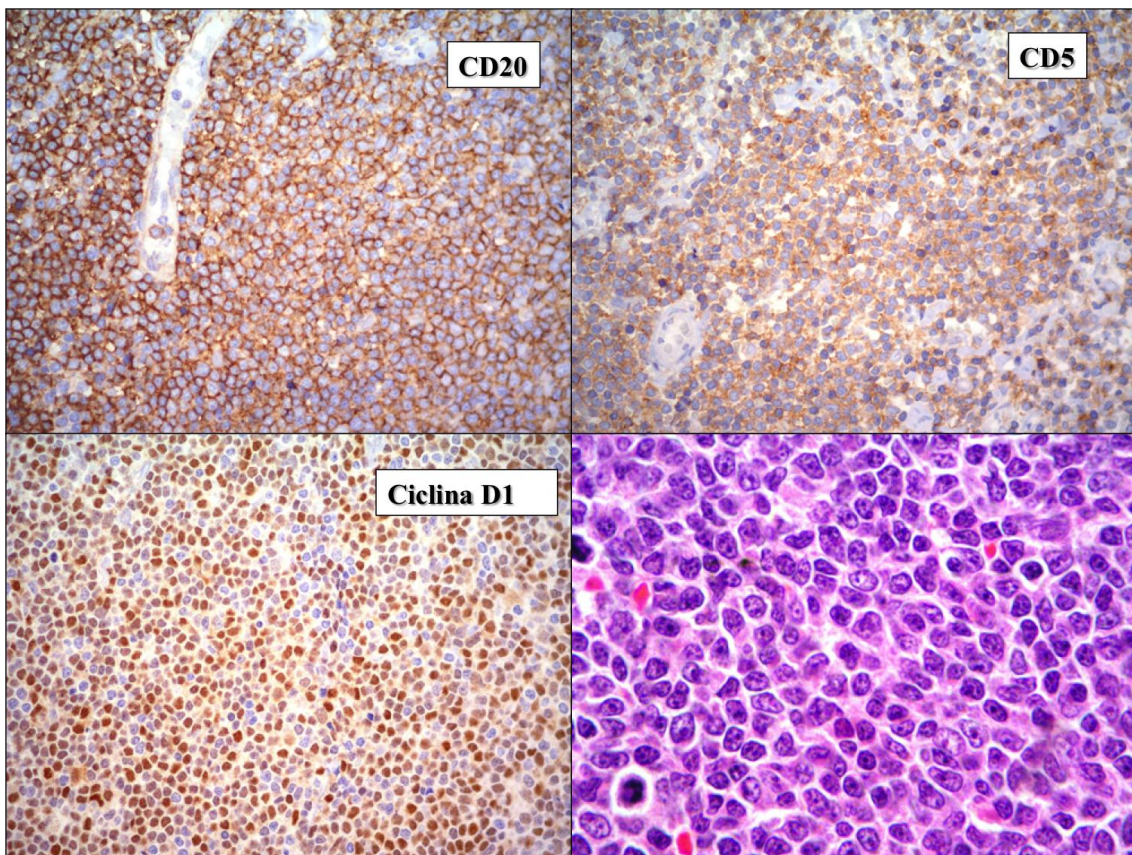


Ilustración 1

FACTORES PRONOSTICOS

La estratificación de riesgo para determinar alto bajo o intermedio en la población portadora de linfomas del manto para determinar respuestas, promedio de sobrevida (OS) o promedio de sobrevida libre de progresión (PFS)

El IPI (International Prognostic Index) Índice internacional pronostico inicialmente desarrollado para linfomas agresivos que toma en cuenta cinco parámetros el estado de desempeño, DHL (Deshidrogenasa Lactica) Edad mayores de 65 años, afección extra nodal y Etapas III.IV (avanzadas) ofrece buena orientación y validación de riesgo mayor a la otra clasificación de riesgo que esta indicada en linfomas foliculares (FLIPI) que determina poblaciones con 3 o mas sitios ocupados con niveles de hemoglobina menor de 12 Moller y colaboradores (correlaciono con buena sobrevida) en estudio de 93 pacientes.

Hoster y colaboradores (17) describieron (MIPI) en 2 estudios aleatorio Aleman y Europeo con 455 paciente con linfoma del manto y análisis de regresión Cox múltiple tomaron en cuenta cuatro factores el estado de desempeño (ECOG) conteo total de leucocitos y DHL, Tabla 1. Donde la población de bajo riesgo fue la que curso con cero a tres, puntos, Intermedio de cuatro a cinco y alto de seis a once.

En General los Índices pronósticos correlacionaron de forma muy similar en las series publicadas con una gran excepción en aquellos casos que cursaron con índice de proliferación alto como el Ki-67 mostraron una sobrevida corta independientemente de índice bajo (18,19,20)

Se han estudiado multiples señalizaciones y marcadores por diferente técnicas como polymerase chain reaction(PCRs), DNA polimerasa entre otros que demostraran mayor utilidad pronostica fuera de la inmunohistoquímica y Ki-67

Sin embargo estas técnicas ofrecen ventana terapéuticas prometedoras.

| Puntos | Edad | ECOG | DHL | Leucocitos |
|--------|-------|------|-----------|------------|
| 0 | -50 | 0-1 | 0.67 | -6.7 |
| 1 | 50-59 | - | 0.67-0.99 | 6.7-9.9 |
| 2 | 60-69 | 2-4 | 1-1.49 | 10-14.9 |
| 3 | +70 | - | +1.5 | +15 |

Tabla 1

TRATAMIENTO

Tomando en cuenta que los linfomas de células del Manto son enfermedades hasta el momento incurables con promedios de supervivencia cortos hasta el día de hoy se continúa buscando la mejor estrategia de manejo.

En realidad el uso de CHOP- R demostró superioridad al CHOP solo como fue el caso de la mayoría de los linfomas CD 20 positivo.

El Hyper-CVAD que consta de ciclofosfamida fraccionada y en la etapa B el uso de ARA C y Metotrexate a dosis altas se reportó 92% de respuestas promedio, remisiones completas 68%, y mejor con rituximab como lo reportó Romaguera y colaboradores (21,22,23).

El uso de los análogos de las purinas se han utilizado con beneficio variable ya sea solo con Fludarabina o combinada a sí como el uso de Cladribine con supervivencias variables de cerca de 60% a 24 meses (24,25).

Transplante Autólogo

Altas dosis de quimioterapia con (ASCT) Autologous Stem Cell Transplantation

Reportaron el grupo de Nebraska sobrevividas de 77-88 % a 5 años

Régimen de acondicionamiento

El uso de terapia inicial intensiva tipo Hyper C-VAD seguido de ASCT y Rituximab

Documentando sobrevida libre de progresión 78% y 98% de sobrevida global comparado con 55% y 78% respectivamente con CHOP- R a tres años (26)

Radioinmunoterapia

La experiencia con radiofármacos es limitada se ha reportado 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) documentando respuestas de 33% en enfermos ya tratados(27)

Inhibidores de proteosoma

Bortezomib o Carfilzomib

El proteosoma es una gran vía intracelular responsable de el 90 % de la degradación de las proteínas citoplasmicas (ubiquitinizacion-protosoma). Asi como la regulación de vías de señalización como las ciclinas p21, p27, modulación de proteínas pro-apoteósicas NF-kB que se han utilizado ampliamente en Mieloma Múltiple también en LCM con respuestas de 50% en pacientes multitratados y con sobrevividas superiores a un año(28).

Talidomida y Lenalidomida

Talidomida medicamento utilizado en los años 50 como sedante que presento efectos teratogenicos que en los últimos años se reutilizado como antiangiogenico e inmunoregulador con demostradas respuestas en Waldenström mieloma múltiple y en nuevos estudios la eficacia de lenalidomida con menor toxicidad

Que se han utilizado ampliamente también en todos los linfomas tanto en terapias combinadas como mantenimiento(29)

Bendamustina

Medicamento nuevo derivado de las metoclorotaminas (mostaza nitrogenada) capaz de interferir en las uniones cruzadas de el DNA similar o mas a los alkilantes inhibiendo la mitosis e induciendo la apoptoisis

En estudios simples y combinados se han observado sobrevividas de 55 % a 22 meses (30)

Inhibidores blanco de la Rapamicina en mamíferos

m-TOR de fosfatidil-Inositol-3 quinasa de la vía AKT importante regulador de proteínas en la transcripción como Temsirolimus (intravenoso) y everolimus(Oral), observando respuestas de 41-50% (31)

Ibrutinib

Imbruvica inhibidor de tirisisa kinasa de Bruton (BTK) inhibe la proliferación celular mediante el bloqueo de la respuesta del medio ambiente celular induce apoptosis y altera la migración y adherencia al microambiente reduciendo la quimio- taxis hacia las quimio- quinas CXCL12 y CXCL13 después de la estimulación de los linfocitos B demostrando actividad solo y combinada en diferentes hematopatías malignas B (32)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Linfoma de células del Manto es un tumor de origen linfoide de comportamiento agresivo incurable y rápidamente mortal

Determinar la frecuencia características clínicas comportamiento y repuesta a los diferentes tratamientos en nuestra población

Los padecimientos crónico degenerativos se han colocado como los mayores causas de morbi-mortalidad especialmente en poblaciones adulta por lo que resulta de gran importancia el estudio de dichos padecimientos y el impacto en salud que esto representa en nuestra comunidad

JUSTIFICACION

El Linfoma de células del manto con relativa reciente determinación de sus características clínicas e histopatológicas , moleculares así como su cambiante abordaje terapéutico que junto con las neoplasias de origen linfocítico que han registrado incremento en la incidencia y prevalencia en las últimas dos décadas en nuestro país.

El centro médico ABC centro de atención privada y de asistencia social cuenta con población oncológica importante que cuenta con servicio de hematología y hematología su población acude para atención médica especializada.

Determinar la incidencia diagnóstica y manejo es de gran trascendencia e impacto en la salud.(33,34)

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características clínicas, epidemiológicas, e histopatológicas de los enfermos con diagnóstico de linfoma de células del manto de acuerdo a la clasificación de la (OMS) Organización Mundial de la Salud así como el tratamiento aplicado en el Centro Médico ABC.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Identificar la prevalencia de Linfoma de células del manto entre los casos de linfoma no Hodgkin en el centro Médico ABC

Identificar los tratamientos aplicados y evaluar la respuesta y supervivencia

Evaluar con la clasificación de riesgo MIPI, índice de proliferación Ki67

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de trabajo de Investigacion; Observacional

Tipo de diseño; Transversal

Características del Estudio; descriptivo Retrospectivo

LUGAR Y DURACION DEL ESTUDIO

Centro Medico ABC Ciudad de Mexico del Primero Enero del año 1994 al 31 de Diciembre del año 2014

UNIVERSO DE ESTUDIO

Se Incluyeron todos los pacientes con diagnostico de Linfoma No Hodgkin en el periodo mencionado se capturaron los casos en el archivo electrónico digitalizado del archivo general del centro medico ABC asi como información de la base de datos de patología y central de mezclas

De estos se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de linfoma de células del Manto que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico de Linfoma de células del manto con criterios de (OMS)

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Contar con expediente clínico para determinar diagnóstico histopatológico y tratamiento así como teléfono para determinar sobrevivencia

CRITERIOS DE EXCLUSION

Paciente que se no cuente con el resultado final de patología que confirme el diagnóstico histopatológico de Linfoma de Células del Manto

Expedientes incompletos o pérdida de seguimiento

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Variables analizadas

- a) Género (variable cualitativa nominal)
- b) Edad (variable cualitativa discreta)
- c) Comorbilidades descripción de las mismas (variable cualitativa nominal)
- d) Presencia de síntomas B (variable cualitativa nominal)
- e) Sitios de afección (variable cualitativa nominal)

- f) Índice pronóstico internacional de linfomas del manto (variable cualitativa ordinal)
- g) Tratamiento empleado (variable cualitativa nominal)
- h) Incidencia Ki67 (variable cualitativa discreta)
- i) Duración del tratamiento empleado (variable cuantitativa continua)
- j) Respuesta, remisión parcial, completa, falla (variable cuantitativa ordinal criterios N.I.H y RESIST)
- k) Estado a la fecha del paciente (variable cualitativa nominal)

RECOLECCION DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICOS

En la recolección de datos se utilizó como búsqueda todos los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en el archivo electrónico del Centro Médico ABC así como el departamento de Patología posteriormente se seleccionaron los que contaron con diagnóstico de Linfoma de Células del Manto

Por fines descriptivos del estudio el reporte de las variables se detalla mediante estadística descriptiva utilizando para las variables continuas el análisis mediante media, porcentajes y rangos. Las variables categóricas se reportan mediante proporciones.

Análisis estadístico se llevó a cabo con Microsoft Excel Office 2011.

IMPLICACIONES ETICAS

Se respetó la confidencialidad de los enfermos conforme dicta la Ley Federal de datos personales en posesión de particulares en la República Mexicana

El Consentimiento informado ya esta incluido en los expedientes generales y particulares en relación a los tratamientos recibidos sin informe adicional debido a la naturaleza observacional, retrospectiva y descriptiva del estudio.

Lo se realizo estudio ni manipulación terapéutica con fines de este estudio únicamente el llamado telefónico para el estado actual aquellos que no se tuviera noticias en el expediente

RESULTADOS

Se identificaron 468 casos con Linfoma No Hodgkin durante el periodo de el primero de Enero del año 1995 al primero de Enero del año 2015 a través del expediente clínico electrónico del Centro Medico ABC y el registro de patología de los cuales 42 correspondieron al diagnostico de Linfoma de Celulas del Manto de los cuales 37 cumplieron con los criterios de inclusión en el presente estudio.

De la población estudiada 22 correspondieron a al sexo masculino y 17 al sexo femenino obteniendo una prevalencia de 59 % para sexo masculino y 41% para el sexo femenino.

El rango de edad de presentación de 48-77 años con media de edad de 63 años

Con presentación de casos de a mayor edad mayores casos.

La prevalencia de comorbilidades fue de 56% con Hipertensión arterial sistémica de 12%, Diabetes Mellitus 9% cardiopatía Isquémica 8% 14 % debutaron con anemia normo citica normo crómica.

El 64% se presento en estadios avanzados EC IV, solo el 2 % estadios II con la clasificación de Ann Arbor modificado Costwolds con actividad extra nodal 58 %

Con 28% actividad cutánea actividad esplénica 20%,

De la escala de desempeño ECOG el 60% de 0-1

Los valores de Des hidrogenasa láctica (DHL) laboratorio ABC con rango (101-218U/L) Se encontró elevado el 46% con rangos de 139U/L a 365 U/L, con una media de 222 U/L y mediana de 186U/L descartando un caso de Hemolisis que presento niveles muy altos durante el evento

El hallazgo de DHL elevada correlaciona con Índice internacional alto correlacionando con poca sobrevida a 5 años.

El Índice de proliferación Ki67 mayor al 25% se encontró en un 80% de los casos sin guardar relación con extensión de la enfermedad o sobrevida.

DISCUSION

La prevalencia de pacientes con diagnostico de Linfoma de Celulas del Manto en la población con linfoma no Hodgkin en este estudio se encontró de 7.9% 37 casos de 468.

Dicha prevalencia se encuentra discretamente por arriba del reportado por la OMS a nivel mundial de 6% si bien en rango reportado por multiples series que es de 5-10%

El rango también fue mayor en población de sexo masculino 59% con 41 del sexo femenino.

Los linfomas de celulas del manto son una significativa causa de mortalidad atribuible a una Patologia especifica con mortalidad del 68 % a 5 años con tasas de sobrevida global de 3.5 años

El periodo libre de enfermedad en pacientes que lograron la remisión fue de 15 meses.

Los Enfermos que recibieron esquemas de HYPER C-VAD Romaguera y cols, asi como DHAP los del estudio CORAL con ICE seguidos de autotransplante lograron sobrevidas libres de enfermedad mayores a 3 años. En en nuestro estudio los enfermos que recibieron estas modalidades de tratamiento 11 continúan vivos , de 15 tratados con estas modalidades hasta el cierre del estudio superando 80% la sobrevida a 3 años.

CONCLUSIONES

En el presente estudio hace evidente la importancia de un diagnostico preciso entre los linfomas no Hodgkin con Ki67 alto y la presencia de linfocitos pequeños hendidos obligadamente se debe realizar Cyclina D1 ya que la prevalencia de linfoma de celulas del Manto en nuestra población es similar a la reportada en multiples estudios internacionales el cuarto en incidencia después de los difusos de celulas grandes, foliculares y leucemia linfoma, Pero con la peor tasa de sobrevida

El diagnostico temprano y preciso que oriente a terapias que incluyan ARA C (Arabinocido de Citosina) a dosis altas como el del esquema Hyper,C_VAD, DHAP, solos o alternados con el clásico CHOP-R para intentar consolidar con Autotransplante y asi obtener mejores tasas de respuesta y sobrevida

Por la muestra de este estudio el numero de pacientes los resultados deben ser tomados con reserva.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A Murray T, Waed E. et al. Cancer statistic, 2005. CA Cancer J Clin 2005; 55: 10-30.
2. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani MN, et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. Blood 1995, 85: 1075-1082.
3. Weisenburger DD Kim H Rappaport H, et al. Mantle-zone lymphomas a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma . Cancer 1982;49:1429-1438.
4. Palutke M Eisenberg L, Mirchandani I, et al. Malignant lymphoma of small cleaved lymphocytes of the follicular mantle zone. Blood 1982;59:317-322.
5. Weisenburger DD, Sanger WG, Armitage JO, et al Intermediate lymphocytic lymphoma: immunophenotypic and cytogenetic findings. Blood 1987;69:1617-1621.
6. Vandenberghe E, De Wolf-Peeters C Van Krieken JH, et al. Translocation (11;14): a cytogenetic anomaly associated with B-cell lymphomas of non - follicle centre cell lineage. J Pathol 1991;163:13-18.
7. Medeiros LJ, Van Krieken JH, Jaffe ES, et al. Association of bcl-1 rearrangements with lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation. Blood 1990;76:2086-2090

8. Williams ME, Meeker TC, Swerdlow SH. Rearrangement of the chromosome 11 bcl-1 locus in centrocytic lymphoma: analysis with multiple breakpoint probes. *Blood* 1991;78:493-498.
9. Williams ME, Westermann CD, Swerdlow SH. Genotypic characterization of centrocytic lymphoma: frequent rearrangement of the chromosome 11bcl-1 locus. *Blood* 1990;76:1387-1391.
10. Rimokh R, Berger F, Cornillet P et al. Break in the BCL 1 locus is closely associated with intermediate lymphocytic lymphoma subtype. *Genes chromosomes Cancer* 1990;2:223-226.
11. Leroux D, Le Marc'Hadour F, Gressin R et al. Non-Hodgkin's Lymphoma with t(11;14) (q13;p32): a subset of mantle zone/intermediate lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol* 1991;77:346-353.
12. Barista I, Romaguera JE, Cabanillas F, et al. Mantle cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2001;2:141-148.
13. Weisenburger DD, Armitage JO, et al. Mantle cell Lymphoma-an entity comes of age. *Blood* 1996;87:4483-4494.
14. Tsujimoto Y, Yunis J, Onorato-Showe L, et al. Molecular cloning of the chromosomal breakpoint of B-Cell Lymphomas and leukemias with the t(11;14) chromosome translocation. *Science* 1984;224:1403-1406.
15. Louie DC, Offit K, Jaslow R et al. p53 overexpression as a marker of poor prognosis in Mantle Cell Lymphoma with (11;14)(q13;q32). *Blood* 1995; 86:2892-2899.
16. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Mantle cell lymphoma prognostic capacity of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Br J Haematol* 2006;133:43-49.
17. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index(MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:
18. Determann O, Hoster E, Ott, et al. Ki67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti CD20 immunochemotherapy. Results from randomized trials of the European MCL Network and German Low grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008;111:2385-2387

19. Hartmann E, Fernandez V Moreno, et al. Five-Gene Model to Predict Survival in Mantle –Cell Lymphoma Using Frozen or Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue. *J Clin Oncol* 2008.
20. Lenz G Dreyling M Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cylophosphamide, 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;23:1984-1992.
21. Khouri IF, Saliba R Hosing C, et al. Long-term follow-up autologous stem cell transplantation in first remission in patients with diffuse mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13.
22. Romaguera JE, Khouri IF, Kantarjian HM, et al. Untreated aggressive mantle cell lymphoma: results with intensive chemotherapy without stem cell transplant in elderly patients. *Leuk Lymphoma* 2000;39:77-85.
23. Romaguera J, Cabanillas F, Dang NH, et al. Mantle cell Lymphoma (MCL)-high rates of complete remission (CR) and prolonged failure-free survival (FFS) with Rituxan-HyperCVAD (R-HCVAD) without cell transplant (SCT) 2001;98:726^a{abstract 3030}.
24. Decaudin D, Bosq J, Tertian G, et al. Phase II trial of fludarabine monophosphate in patients with mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:579-583.
25. Rummel MJ, Chow KU, Karakas T, et al. Reduced-dose cladribine (2-CdA) plus mitoxantrone is effective in the treatment of mantle-cell and low-grade non Hodgkin's Lymphoma. *Eur J Cancer*. 2002;38:1739-1746.
26. Khouri IF, Saliba RM, Okoroji GJ, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta-2 microglobulin and tumor score. *Cancer* 2003;98:2630-2635.
27. Oki Y, Pro B, Delpassand E, et al. A phase II study of yttrium 90 (=Y) Ibritumomab Tiuxetan (zevalin) for Treatment of Patients with relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL) ASH 2004.

28. O'Connor OA, Wright J, Moscovitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:676-684.
29. Czuczman MS, Reeder CB, Polikoff J, et al. International study of lenalidomide in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:abst 8509.
30. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008;26:204-210.
31. Ansell SM, Inwards DJ, Rowland KM, Jr, et al. Low dose, single-agent temsirolimus for relapsed mantle cell lymphoma; a phase 2 trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2008;113:508-514.
32. Ranjana H Advani, Joseph J Buggy, et al. Bruton tyrosine Kinase inhibitor ibrutinib has significant activity in patients with relapse/refractory B cell malignancies. *JCO* January 1, 2013 vol .31 no 1 88-94.
33. Linfoma no Hodgkin del adulto. Sistema de salud Mexico. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/Interior/gpc.html>
34. Linfoma no Hodgkin. [INCAN.ORG.MX](http://www.INCAN.ORG.MX)