

CONSENSO

Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL) para el manejo del linfoma en estado de pandemia SARS CoV-2 / COVID 19

Latin American Study Group of Lymphoproliferatives (GELL) for the management of Lymphoma in a state of Pandemic SARS CoV-2 / COVID 19

Juan Alejandro Ospina-Idárraga^{a,b}, Humberto Martínez-Cordero^{b,c}, Henry Idrobo-Quintero^{b,d,e}, Conrad Ortiz-Alfaro^f, Lina María Martínez-Correa^g, Juan Esteban García^h, Luis Malpicaⁱ, Jorge Castillo^j, María Alejandra Torres^k, Luis Villeda^l, Myrna Candelaria^m, Alana Von Glasenappⁿ, Brady Beltrán^{o,p}, Sally Paredes^{o,p}, Denisse Castro^{o,p}, Virginia Prates^q, Lorena Fiad^q, Marcos Di^r, Eloísa Riva^{s,t}, Virginia Abello-Polo^{b,u}, Juan Antonio Choque^v, Camila Peña^w, Christine Rojas^x, Fabiola Valvert-Gamboa^y

Fecha de sometimiento: 17/04/2020, fecha de aceptación: 06/05/2020
 Disponible en internet: 22/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.690>

Abstract

The existence of SARS-CoV2, the cause of COVID 19 disease, was detected for the first time in China in December 2019. The virus quickly spread across Europe and Asia, taking a couple months to reach Latin America. It has been shown that elderly patients and those with chronic diseases, including cancer, have a higher risk of mortality from COVID-19. Consequently, many doubts arise in the group of health professionals responsible for treating patients with cancer during the pandemic, as they must balance the risk-benefit of delivering treatment to patients with an increased risk for severe manifestations resulting from COVID-19. In this consensus we propose recommendations for hematology professionals who provide treatment to patients suffering from some type of lymphoma, with the aim of clarifying the clinical picture during the pandemic.

Keywords: COVID-19, Lymphoma, Treatment

Resumen

En diciembre de 2019 se detectó por primera vez en China la existencia del SARS-CoV2, causante de la enfermedad COVID-19. El virus rápidamente se propagó por Europa y Asia, tardándose un par de meses antes de llegar a América Latina. Se ha demostrado que los pacientes que desarrollan una enfermedad severa y que tienen mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 son aquellos con edades avanzadas y que presentan por lo menos una enfermedad crónica, incluyendo el cáncer. Debido a lo anterior, surgen muchas dudas en el grupo de profesionales encargados de brindar tratamiento a pacientes con cáncer durante la pandemia, pues se debe equilibrar el riesgo-beneficio de proveer tratamiento a pacientes que se encuentran de base con un riesgo incrementado para tener manifestaciones severas por COVID-19. En este consenso planteamos recomendaciones para los profesionales en hematología que brindan tratamiento a pacientes que padecen de algún tipo de linfoma, con el fin de aclarar el panorama clínico durante la pandemia.

Palabras clave: Covid-19; Linfoma; Tratamiento farmacológico.

^a Los COBOS Medical Center, Universidad El Bosque, Bogotá, D. C., Colombia
^b Asociación Colombia de Hematología y Oncología (ACHO), Bogotá, D. C., Colombia
^c Servicio de Hematología y Trasplante de Medula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D. C., Colombia
^d Facultad de Medicina, Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali Colombia
^e Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali, Colombia
^f Facultad de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú
^g Sociedad de Hematología, Oncología y Trasplante SHOT SAS, Bogotá, D. C., Colombia
^h Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia
ⁱ División de Hematología y Oncología, Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill -Carolina del Norte, USA
^j División de Oncología, Médica Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA
^k Oncología y Hematología, Clínica Santa Sofía, Caracas, Venezuela
^l Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de Sonora (ISSSTESON), Centro Médico Dr. Ignacio Chávez, Hermosillo, México.
^m Instituto Nacional de Cancerología México, Ciudad de México, México
ⁿ Servicio Hematología, Hospital Central Instituto de Previsión Social (IPS), Asunción, Paraguay.
^o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú
^p Centro de Investigación de Medicina de Precisión, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú
^q Hospital Italiano La Plata, Buenos Aires, Argentina
^r Hospital Solo Espinoza Ayala de la Solca - Hospital de los Valles, Quito, Ecuador
^s Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela y Asociación Española, Montevideo, Uruguay
^t Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Clínica del Country, Bogotá, D. C., Colombia
^v Caja Nacional de Salud (CNS), Hospital Materno Infantil - Hospital Arco Iris, La Paz, Bolivia
^w Hospital del Salvador, Santiago, Chile
^x Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile
^y Liga Nacional contra el Cáncer Instituto de Cancerología y Hospital Dr. Bernardo Del Valle S. (INCAN), Ciudad de Guatemala, Guatemala

Contenido

Introducción	4
Objetivo	4
Metodología	4
1. Contexto de la pandemia SARS-CoV-2 / COVID-19 en Latinoamérica.	5
2. Consideraciones generales	6
2.1 ¿Se debe considerar diferir inicio de tratamiento en linfomas agresivos o “indolentes” con alta carga tumoral durante la pandemia?	6
2.2 ¿En los esquemas de tratamiento de primera línea para linfomas agresivos se debe contemplar la administración de etopósido? (VG. Esquemas CHOEP)	7
2.3 ¿En el contexto de linfomas en recaída se deben emplear esquemas infusionales basados en platinos?	7
2.4 ¿Existen limitantes para el uso de anticuerpos monoclonales en la contingencia?	8
2.5 ¿Debe elegirse la vía de administración subcutánea vs. intravenosa de rituximab en caso de ser disponible?	9
2.6 ¿Qué consideraciones especiales se deben tener en cuenta para el uso de medicamentos incluidos en el tratamiento de la infección por COVID-19 en pacientes con linfomas? (VG. antimaláricos, macrólidos)	9
2.7 ¿Qué recomendaciones se pueden hacer para racionalizar los requerimientos de soporte transfusional en pacientes con linfoma?	10
2.8 ¿En casos de sospecha, curso o confirmación de infección por COVID-19 se debe suspender el tratamiento en pacientes con linfomas?	11
3. Consideraciones para manejo de estado de inmunosupresión asociado a quimioterapia	12
3.1 ¿Está indicado el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis de neutropenia asociada a quimioterapia?	12
3.2 ¿Deben hacerse modificaciones en los esquemas de profilaxis antimicrobiana en el tratamiento de linfomas durante la etapa de contingencia?	13
3.3 ¿Se deben contemplar modificaciones en la administración de radioterapia para pacientes con linfomas durante la etapa de contingencia?	14
3.4 ¿Se debe considerar diferir la realización de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos en pacientes con respuesta completa? (VG. Linfomas B que alcanzan respuesta posterior a rescate, linfomas de células T en primera o posteriores respuestas)	15
3.5 ¿Qué ajustes se deben hacer para el tratamiento de pacientes que se encuentran incluidos en estudios clínicos?	16
3.6 ¿Se debe suspender el tratamiento para pacientes con diagnóstico de linfomas no elegibles para tratamiento y candidatos a terapia con intención paliativa o con enfermedad quimiorrefractaria en situación de pandemia?	16

4	Consideraciones para los controles médicos	17
4.1	¿Se requiere modificar la periodicidad de los controles médicos y buscar estrategias para realizar estos controles de revaloración en pacientes con linfoma en estado de pandemia?	17
4.2	¿Se debe racionalizar el uso de herramientas diagnósticas durante la contingencia? (VG. Laboratorios, imágenes diagnósticas)	18
5.	Consideraciones específicas por subgrupos:	18
5.1	Linfomas B agresivos	18
5.1.1	¿Se deben elegir esquemas de administración corta o esquemas infusionales?	18
5.1.2	¿Deben realizarse ajustes en la periodicidad de administración de ciclos de quimioterapia? ¿Cuál es el intervalo ideal (14 días vs. 21 días)?	19
5.1.3	¿Cuál es el esquema de elección para profilaxis de sistema nervioso central en la etapa de contingencia? (altas dosis de metotrexate sistémico / citarabina vs. administración intratecal)	20
5.2	Linfomas B de bajo grado	20
5.2.1	¿Se deben utilizar protocolos intensivos para linfomas del manto durante esta pandemia por COVID-19?	20
5.2.2	¿Cuál es el enfoque recomendado para la terapia inicial en pacientes con linfomas de bajo grado durante la contingencia por COVID-19?	21
5.2.3	¿Se debe hacer uso de esquemas de intensificación tardía durante la pandemia para linfomas de bajo grado?	22
5.2.4	¿Es prudente suspender o ajustar la terapia de mantenimiento en linfomas indolentes CD20+ durante la contingencia por COVID-19?	22
5.3	Linfomas de Hodgkin	23
5.3.1.	¿Se deben ajustar las dosis o suspender la bleomicina por potencial toxicidad pulmonar durante la pandemia por COVID-19?	23
5.3.2	¿Se debe emplear de forma rutinaria PET scan corporal total en la contingencia? (Valoración inicial/ intermedia/de fin de tratamiento)	24
5.4	Linfomas de células T	25
5.4.1	¿Es prudente la administración de esquemas basados en L o P-Asparaginasa durante la etapa de contingencia? (Linfomas Nk/T)	25
	Conclusiones	25

Introducción

La actual pandemia de la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) provocada por el virus respiratorio SARS-CoV-2 es hoy en día una emergencia sanitaria que compromete todas las esferas de atención médica, incluyendo a los pacientes con cáncer¹.

Los pacientes oncológicos suelen presentar estados de inmunosupresión variables que son inherentes a su patología específica y a los efectos adversos de los tratamientos suministrados². En el caso de los linfomas, las líneas afectadas primordialmente son las linfocitarias B y T que juegan un papel esencial en la inmunidad adaptativa tanto celular como humoral³, existiendo además un efecto negativo sobre la línea granulocítica secundario a mielotoxicidad por quimioterapia. De esta forma, los pacientes con linfomas de cualquier tipo presentan un compromiso importante de su función inmunológica^{4,5} celular y humoral. Lo anterior sugiere categóricamente que los pacientes con linfomas tienen un riesgo superior de adquirir la infección por SARS-CoV2, presentar manifestaciones clínicas severas y mayor mortalidad asociada⁷. Lo anterior aunado a el conocido alto potencial de transmisibilidad del virus y la circulación del mismo en centros hospitalarios además de otras variables específicas dentro del tratamiento activo en linfomas que puede incluir glucocorticoides de alta potencia, citotóxicos, anticuerpos monoclonales, agentes que alteran la coagulación y protocolos de condicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos⁸; resaltan la necesidad de ajustes a los esquemas de tratamiento.

El Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos-GELL consciente de las necesidades de los ajustes de tratamiento, dada la existencia de esta nueva variable, desarrolla el presente consenso de expertos basándose en la evidencia disponible sobre el tratamiento de los desórdenes linfoproliferativos y la pandemia COVID-19. Presentamos las recomendaciones que se consideran urgentes para el manejo de pacientes con linfomas en estado de pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 unificando criterios en toda Latinoamérica.

Objetivo

Definir mediante un consenso de expertos especialistas latinoamericanos en el manejo de linfomas, las recomendaciones dirigidas a hematólogos, oncólogos,

médicos de soporte oncológico y residentes de hematología, que constituyen la primera línea de atención a estos pacientes, y así unificar la práctica clínica y controlar el riesgo de infección en profesionales de la salud y pacientes durante la pandemia.

Metodología

El consenso fue elaborado con la metodología de “*Consenso Informal*”, el cual se basa principalmente en la opinión de expertos que llegan a un acuerdo durante un proceso de discusión abierta no sistematizada con el único fin de generar recomendaciones cuya limitación es la poca disponibilidad de información⁹. Esta metodología fue seleccionada teniendo en cuenta la emergencia sanitaria dada por la pandemia SARS-CoV-2 / COVID-19 y la necesidad de generar un constructo que oriente de manera pertinente sobre el manejo de pacientes con Linfoma en estos momentos donde el profesional de la salud solicita información para llevar a cabo terapias eficientes en el cuidado del paciente. Debemos recordar que la información en la literatura científica sobre el virus SARS-CoV-2 / COVID-19 aun es limitada debido a su reciente aparición en el sistema biológico.

Bajo una coordinación general desarrollada por médicos especialistas, una coordinación metodológica y operativa, se realizó de manera virtual una reunión con expertos hematólogos en el manejo de Linfomas en Latinoamérica pertenecientes al GELL con representación de la mayoría de los países de la región y dos asesores expertos. Esto ocurrió entre el 28 de marzo y 7 de abril de 2020 con el objeto de generar mediante consenso, recomendaciones informadas en evidencia, priorizando los temas que representan las necesidades urgentes para la región en términos de manejo de Linfomas durante el estado pandémico por SARS-CoV-2 / COVID-19 en Latinoamérica.

La coordinación general asignó las preguntas a los expertos participantes del panel, donde cada uno revisó la literatura y respondió las preguntas realizando recomendaciones preliminares. Para lo anterior se otorgaron 48 horas a partir de la asignación. La revisión de la literatura no fue sistemática y en su gran mayoría fue sugerida por expertos y estrategia de bola de nieve. Todo lo anterior para definir el enfoque y manejo clínico con las siguientes consideraciones en Linfomas.

Tabla 1. Clasificación de los temas priorizados por el grupo desarrollador.

Temas priorizados en el consenso
Contexto de la pandemia SARS-CoV-2/COVID-19 en Latinoamérica
Consideraciones generales
Recomendaciones para el manejo de estado e inmunosupresión asociado a quimioterapia
Recomendaciones para los controles médicos
Recomendaciones específicas por subgrupos de linfomas
<ul style="list-style-type: none"> • Linfomas B agresivos • Linfomas B de bajo grado • Linfoma de Hodgkin clásico • Linfoma de células T

Se realizó una votación inicial de la totalidad del grupo para definir estar de acuerdo con la metodología y la redacción de las preguntas. Una vez logrado el consenso en este sentido, la redacción de las preguntas fue revisada y ajustada por los coordinadores del consenso y los asesores expertos.

Luego del último paso, el cual fue la revisión por los asesores expertos, se procede a la votación. Todos los participantes (21 asistentes expertos) tuvieron voz y voto. Posteriormente, las recomendaciones preliminares realizadas a las preguntas fueron presentadas en una reunión y discutidas por todo el panel de expertos, antes de llegar a un consenso.

Se realizó un consenso informal bajo la metodología de acuerdo aproximado en donde se definió como criterio de aceptación que el 80% del total de participantes estuvieran de acuerdo sobre las recomendaciones definidas por pregunta, en caso de no alcanzar el criterio en la primera votación, se realizó un segundo debate donde se presentaron los argumentos y contraargumentos por quien contestó inicialmente la pregunta, los coordinadores y los asesores expertos encargado de la pregunta específica, para disminuir el desacuerdo y en casos en que fue necesario se realizaron modificaciones mínimas, finalmente se procedió nuevamente a la votación.

Tabla 2. Clasificación de la recomendación.

Dirección de la recomendación	Fuerza de la recomendación	Implicaciones de la fuerza de la recomendación
En contra o a favor	Fuerte o Débil/ Condicional	Recomendación fuerte
		La mayoría de los pacientes deben recibir el curso de acción recomendado
		Recomendación débil o condicional
		Se debe reconocer que las diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias.

La fuerza de la recomendación se calificó siguiendo la recomendación del marco de Evidence to decision, considerando cuatro dominios que guiaron el juicio.

1. Balance beneficio - riesgo
2. Calidad de la evidencia
3. Recursos requeridos para la implementación
4. Valores y preferencias de los profesionales de la salud

1. Contexto de la pandemia SARS-CoV-2 / COVID-19 en Latinoamérica

Finalizando el 2019, en Wuhan, China se evidenció un pico de casos de neumonía con características atípicas^{10,11}, de los cuáles se aisló un virus respiratorio de la familia de los coronavirus al que se denominó SARS-CoV-2¹², cuyo origen se presume zoonótico¹³.

Diferentes estudios descriptivos encontraron que la enfermedad por SARS-CoV-2, denominada COVID-19¹⁴, tiene una tasa de mortalidad asociada muy variable dependiendo de la población estudiada, oscilando entre 0,2% al 7% de los casos. afectando principalmente a pacientes con edades avanzadas mayores de 70 años; múltiples comorbilidades de índole crónico como diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer¹⁵, condiciones médicas que provocan algún grado de inmunosupresión; misma relación que se asoció a la severidad de los casos y

el riesgo de mortalidad^{10,16}. Un estudio realizado con pacientes de Wuhan, China, encontró en su muestra que la tasa de casos-fatalidad en pacientes con cáncer fue del 5,6%⁷, mostrando un riesgo 1,5 veces mayor que el de población general.

En Latinoamérica el primer caso confirmado de COVID-19 ocurrió el 25 de febrero de 2020, en un paciente de Brasil que llegaba desde Milán, Italia, región que días antes fue un epicentro de casos en la región italiana¹⁷. Rápidamente no tardaron en aparecer casos en otras latitudes de Latinoamérica.

Para finales de marzo de 2020 se estimaron aproximadamente 16.000 casos en Suramérica, siendo Brasil, Chile y Ecuador los más afectados sin existir pico de incidencia aun en estos países. Según diferentes expertos, los casos fatales de COVID-19 pueden incluso llegar a ser hasta del 2-3%¹⁸. En el caso de Latinoamérica, se han registrado aproximadamente 771 muertes para finales del mes de marzo según lo reportado por el Centro de Recursos sobre el Coronavirus, Johns Hopkins University, BBC Mundo.

A diferencia de países como Estados Unidos, varios países europeos y algunos países asiáticos, las respuestas de control a la pandemia no se han dado de forma exitosa. Lo anterior sucede también en nuestra región, y esto genera un riesgo mayor de mortalidad en comparación con pacientes en países donde hay un mejor acceso al cuidado de alta complejidad como los denotados¹⁹.

Los pacientes con cáncer, y específicamente con linfomas, tienen un riesgo aumentado de fatalidad en caso de generarse el contagio con COVID-19; esto agravado además por el hecho de que por la naturaleza agresiva de muchas de estas enfermedades, la falta de tratamiento oportuno puede derivar en mayor morbilidad y muerte^{10,20,21}.

Diferentes sociedades científicas de países del primer mundo han elaborado estrategias y recomendaciones necesarias para el manejo de los pacientes con neoplasias hematológicas durante la pandemia COVID-19, sin embargo, al ser los países Latinoamericanos tan diferentes desde el punto de vista socioeconómico, se hace necesaria la realización de recomendaciones ajustadas a nuestra realidad en materia de control pandémico y del nivel acceso al cuidado de los pacientes oncológicos.

Referencias

2. Consideraciones generales

2.1 ¿Se debe considerar diferir inicio de tratamiento en linfomas agresivos o “indolentes” con alta carga tumoral durante la pandemia?

En pacientes con cáncer las intervenciones deben ser valoradas en un balance riesgo sobre beneficio, considerando por parte del clínico mitigar las interrupciones significativas de la terapia que se asocian con la necesidad del aislamiento social, a su vez encontrando la ubicación adecuada de los pacientes en áreas de menor riesgo por circulación del virus ante la realidad de recursos limitados de atención médica en este momento sin precedentes de la historia moderna de la medicina¹.

Ala actualidad no existen datos específicos discriminados con significancia estadística que permitan afirmar por subgrupos de enfermedades oncológicas una conducta a seguir, con representación casi nula en los reportes publicados de pacientes con linfomas, no obstante, las observaciones evaluadas a la fecha permiten determinar los potenciales riesgos de pacientes que son sometidos a tratamientos de quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia².

Los linfomas de alto grado son neoplasias de comportamiento agresivo, con rápido crecimiento y que muchas veces condicionan la presencia de urgencias hematooncológicas en las que se incluyen el síndrome de lisis tumoral, la compresión de estructuras vitales, las coagulopatías, y las infecciones, entre otras²². De igual forma, los **linfomas** considerados como **indolentes pero que presentan carga tumoral elevada** o formas leucémicas, (aspectos que son determinantes en resultados de supervivencia global y tasas de respuesta de manera independiente a la estadificación global de riesgo -IPI-) pueden tener un comportamiento similar a los linfomas de alto grado²³⁻²⁷.

Las guías NICE recomiendan que pacientes con alta probabilidad de curación (mayor del 50%), como es el caso de los linfomas B agresivos, tienen prioridad de recibir tratamiento sistémico²⁸. Por otro lado, sociedades de amplio reconocimiento como la ASH y el grupo español de Linfomas y Trasplante de Médula Ósea (GELTAMO) recomiendan mantener los protocolos para los linfomas agresivos en la mayoría de los casos, sin dilaciones^{29,30}.

Adicionalmente, es importante tener en cuenta que existen subgrupos de la población con mayor riesgo de morbimortalidad asociada a la infección por COVID-19¹.

RECOMENDACIÓN 2.1

¿Se debe considerar diferir inicio de tratamiento en linfomas agresivos o “indolentes” con alta carga tumoral durante la pandemia?

Teniendo en cuenta la naturaleza agresiva de los linfomas de alto grado y los linfomas indolentes con criterios de alta carga tumoral, se recomienda no diferir el inicio de tratamiento para este grupo de patologías en el contexto de SARS-CoV-2 (COVID-19).

Aquellos casos de pacientes mayores de 70 años y/o con comorbilidades significativas, la decisión de brindar un tratamiento inmediato se debe llevar a cabo tras un balance riesgo/ beneficio.

Fuerte a favor

2.2 ¿En los esquemas de tratamiento de primera línea para linfomas agresivos se debe contemplar la administración de etopósido? (VG. Esquemas CHOEP)

El etopósido (Vp-16) es un medicamento citotóxico con alto riesgo de mielotoxicidad y subsecuente neutropenia y linfopenia. Esta mielosupresión disminuye la actividad inmunológica celular primordialmente de los linfocitos T que es fundamental en el control de infecciones virales (como se ha demostrado en modelos *in vitro* de hepatitis B, C, VIH)³¹.

Etopósido se utiliza en múltiples escenarios para el tratamiento de linfomas debido a su efectividad fundamentalmente en tres grupos de patologías: linfoma difuso de células grandes B en pacientes jóvenes (<60 años) con doble expresión (c-MYC, bcl-2, bcl-6) y/o “Double Hit”³², linfomas de Burkitt³³ y en linfomas T periféricos³⁴, este último principalmente en linfoma T anaplásico de células grandes (ALK positivo o negativo) de bajo riesgo por IPI en pacientes jóvenes (<60 años)³⁵.

Debido a su potencial de toxicidad hematológica, las administraciones de protocolos en combinación con etopósido deben hacerse frecuentemente de forma intrahospitalaria (teniendo en cuenta además que no se dispone globalmente de la forma oral del medicamento), acarreado con alta frecuencia requerimiento de soporte transfusional e infecciones asociadas a inmunosupresión³⁶.

A pesar de no encontrarse disponible de forma global, existe la presentación oral de etopósido, sin embargo,

su evidencia hasta el momento está limitada a estudios de farmacocinética (en los cuales ha sido equiparable a la forma intravenosa), pero no se dispone de desenlaces clínicos aplicables a tratamientos rutinarios³⁷.

RECOMENDACIÓN 2.2

¿En los esquemas de tratamiento de primera línea para linfomas agresivos se debe contemplar la administración de etopósido? (VG. Esquemas CHOEP)

El uso de etopósido debe restringirse para aquellos grupos de pacientes con linfomas en quienes se haya demostrado su utilidad con extensa evidencia:

1. Linfoma difuso de células grandes B en pacientes jóvenes (<60 años) con doble expresión (c-MYC, bcl-2, bcl-6) y/o “Double Hit”
2. Linfoma difuso de células grandes B mediastinal primario
3. Linfomas de Burkitt
4. Linfoma T anaplásico de células grandes anaplásicos (ALK positivo o negativo) de bajo riesgo por IPI en pacientes jóvenes (<60 años).

Se recomienda suprimir el uso de etopósido en aquellos pacientes que tengan alto riesgo de toxicidad hematológica o previamente la hayan presentado bajo tratamiento con este medicamento.

Siempre se debe evaluar el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas en pacientes que reciban protocolos con etopósido.

Se debe considerar siempre la posibilidad de administración ambulatoria del medicamento y en esquemas de dosis densas (200 mg/m²).

Fuerte a favor

2.3 ¿En el contexto de linfomas en recaída se deben emplear esquemas infusionales basados en platinos?

El régimen de quimioterapia de rescate óptimo para pacientes con linfomas de Hodgkin o no Hodgkin aún permanece bajo investigación, siendo de elección y recomendación el uso de esquemas basados en platinos y gemcitabine, lo cual implicaría altos índices de toxicidad renal, hematológica (neutropenia, anemia, trombocitopenia), auditiva y neurológica³⁸. Su administración en la mayoría de los casos tiene que ser intrahospitalaria, requiere la colocación de dispositivos intravasculares de alta complejidad y frecuentemente conlleva a estados de inmunosupresión, necesidad de soporte transfusional, entre otras complicaciones desencadenadas por su aplicación³⁹.

A pesar de recibir esquemas estándar de tratamiento de rescate basados en platinos, los pacientes con diagnóstico de linfomas de células B agresivos que

presentan recaídas a esquemas de primera línea de inmunoterapia, incluso de alta intensidad o tienen enfermedad refractaria, presentan generalmente pobres desenlaces en términos de supervivencia global y libre de progresión, en especial aquellos que presentan recaídas de forma temprana inferior a 12 meses⁴⁰⁻⁴².

En el caso de los pacientes con linfomas indolentes recaídos/refractarios y con índices pronóstico de alto riesgo, el comportamiento es similar, con impacto negativo en términos de supervivencia⁴³. Para los linfomas T el escenario es mucho peor, con tasas de respuesta global inferiores al 30% con el empleo de esquemas de rescate con quimioterapia convencional basada en platinos con intención de llevar a trasplante de precursores hematopoyéticos⁴⁴.

En cuanto a los linfomas de Hodgkin existen resultados mucho más favorables, sobre todo tras la aparición del anticuerpo monoclonal anti-CD30 brentuximab vedotin para el tratamiento en estado de recaída o con enfermedad refractaria que ha permitido omitir incluso el uso de esquemas de rescate con alto potencial de toxicidad^{45,46}.

Existen a disponibilidad estudios directamente comparativos para evaluar la efectividad de esquemas basados en gemcitabine (GDP) sobre aquellos que son usados en la práctica rutinaria (DHAP) que han demostrado no inferioridad en análisis aleatorizados para linfomas no Hodgkin de histología agresiva - con rituximab para enfermedades CD20+/-, logrando disminuir la toxicidad asociada al tratamiento y la posibilidad de administración ambulatoria (45% vs 44% respectivamente, hazard ratio [HR] = 1,03; P = ,78)⁴⁷.

RECOMENDACIÓN 2.3

¿En el contexto de linfomas en recaída se deben emplear esquemas infusionales basados en platinos?

En pacientes con linfomas T, en caso de tener acceso a terapias de segunda línea novedosas, no se recomienda la administración de regímenes basados en platinos con miras a realización de trasplante de precursores hematopoyéticos; tanto los que se encuentran en primera remisión (CR1) como en aquellos pacientes con enfermedad refractaria, dada la limitada evidencia existente y los pobres resultados obtenidos.

En caso de considerar el uso de esquemas de rescates basados en platinos, se recomienda tomar todas las medidas posibles para prevenir toxicidad renal y estados de inmunosupresión que impliquen hospitalizaciones prolongadas, incluyendo el uso rutinario de factores estimulantes de colonias granulocíticas.

En estado de pandemia se recomienda evaluar el empleo de esquemas de rescate libres de platinos para los linfomas Hodgkin y la administración temprana de terapia dirigida con brentuximab vedotin de acuerdo con la regulación de cada país.

Se recomienda evaluar de forma individualizada cada caso particular realizando un balance entre los riesgos de exposición a la infección COVID-19 y los eventuales beneficios de la terapia de rescate en el complejo escenario de los linfomas en recaída.

Se recomiendan los esquemas ambulatorios como terapia de rescate para pacientes con linfomas en recaída en linfomas difusos de células B grandes en linfoma de Hodgkin de acuerdo con la regulación de cada país.

Se debe racionalizar el soporte transfusional plaquetario para aquellos pacientes que presenten trombocitopenia asociada a quimioterapia durante la pandemia, reservando la indicación de transfusión de plaquetas para sangrado con potencial de fatalidad.

Fuerte a favor

2.4 ¿Existen limitantes para el uso de anticuerpos monoclonales en la contingencia?

A la fecha poca información existe en relación a la vía de control de la respuesta inflamatoria mediada por COVID-19; sin embargo, la información disponible puede dar una orientación en el tópico. En una serie de 12 casos confirmados se observó que los pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos neutralizantes tuvieron una recuperación rápida⁴⁸. En otro estudio con 285 pacientes, se describe la cinética de aparición de anticuerpos frente al virus en personas infectadas. La mediana de seroconversión fue de 13 días desde el inicio de síntomas, tanto para IgM como para IgG. El 100% de los infectados había presentado seroconversión a los 20 días del inicio de síntomas⁴⁹. Los hallazgos sugieren un importante papel de la respuesta inmunológica humoral como principal mecanismo de defensa ante la infección por SARS-CoV-2⁴⁸.

Los anticuerpos monoclonales (en especial el anti-CD20 rituximab), son ampliamente empleados en el tratamiento de linfomas, reconociendo actualmente que su administración puede generar disminución en la capacidad de respuesta adaptativa humoral al producir depleción en la función linfocitaria B; sin embargo, hay datos contradictorios a esta información en trabajos que demuestran que a pesar del uso de rituximab en pacientes con Linfomas agresivos B la generación de novo de la respuesta adaptativa es normal en pacientes con remisión, sugiriendo quizás un papel relevante de las células plasmáticas que carecen de receptores comunes linfocitarios primitivos dentro de la generación adquirida de inmunidad⁵⁰.

El uso de quimioterapia con instauración tardía de anticuerpos monoclonales en linfomas puede tener buenos resultados en el contexto de enfermedades agresivas como la enfermedad linfoproliferativa multicéntrica postrasplante, con esquemas en los que se inicia quimioterapia de inducción sin rituximab⁵¹.

RECOMENDACIÓN 2.4

¿Existen limitantes para el uso de anticuerpos monoclonales en la contingencia?

Se recomienda que en aquellos pacientes que deben recibir tratamiento coincidiendo con la curva ascendente pandémica, evaluar la administración inicial de quimioterapia sin rituximab (los 3 meses de ascenso de la curva epidémica -fase 2 y 3-, correspondiente a 3 ciclos) y posteriormente agregar el rituximab en forma secuencial completando las dosis planeadas en los linfomas agresivos y en los indolentes que necesiten tratamiento.

Se recomienda el uso temprano de anticuerpos monoclonales cuando el paciente sea candidato sin implicar una contraindicación durante la pandemia.

Fuerte a favor

2.5 ¿Debe elegirse la vía de administración subcutánea vs. intravenosa de rituximab en caso de ser disponible?

El anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab es parte de la terapia estándar para el tratamiento de la mayor parte de pacientes con linfomas no Hodgkin⁵². Desde 2014, se tiene disponible en gran parte del mundo la presentación subcutánea, con múltiples publicaciones de estudios clínicos y de farmacocinética que sustentan que la administración de una dosis fija de 1.400 mg tiene iguales resultados que la aplicación intravenosa, con un perfil comparable de seguridad, especialmente en linfoma folicular^{53,54}.

La administración intravenosa de rituximab puede tomar de acuerdo a la tolerancia de los pacientes entre 1,5 a 6 horas posterior a la administración de premedicación con requerimiento de estancia en la unidad de administración hospitalaria o ambulatoria adscrita a un hospital necesariamente, mientras que la vía subcutánea es un procedimiento de pocos minutos, con ventajas evidentes desde el punto de vista de tolerancia y adherencia de los pacientes, con mínimos requerimientos de infraestructura^{55,56}. La administración SC debe hacerse en pacientes que no hayan presentado una reacción de hipersensibilidad al menos a la primera administración intravenosa del medicamento⁵⁶.

A pesar de las medidas de regulación, confinamiento e intentos de mitigación de la infección COVID-19, los centros hospitalarios de las ciudades del mundo que se han visto más afectadas por la pandemia se han convertido en focos importantes de concentración de la infección con altas tasas de circulación viral. Estos centros de atención han requerido ser habilitados para la atención de pacientes con infección por SARS-CoV-2 con adaptaciones de unidades de cuidados intensivos en salas generales o ambulatorias⁵⁷. Es por esta razón por la cual múltiples sociedades científicas recomiendan la administración ambulatoria de medicamentos durante la etapa pandemia⁵⁸⁻⁶⁰.

RECOMENDACIÓN 2.5

¿Debe elegirse la vía de administración subcutánea vs. intravenosa de rituximab en caso de ser disponible?

En casos en que sea estrictamente necesario la administración de rituximab, se recomienda que sea por vía subcutánea para aquellos pacientes con linfomas no Hodgkin B (CD20+) que hayan recibido de forma previa el medicamento por vía intravenosa sin haber presentado reacciones de hipersensibilidad de acuerdo con la regulación y posibilidades de cada país.

Fuerte a favor

2.6 ¿Qué consideraciones especiales se deben tener en cuenta para el uso de medicamentos incluidos en el tratamiento de la infección por COVID-19 en pacientes con Linfomas? (VG. antimaláricos, macrólidos)

Múltiples intentos se hacen día a día por parte de la comunidad médica y científica para encontrar posibilidades de tratamiento para la infección por COVID-19 y las severas complicaciones que puede acarrear la misma. Actualmente se dilucidan teorías acerca del comportamiento del virus en el cuerpo humano discriminando diferentes modelos de fisiopatología que sugieren una anormal, desordenada y compleja respuesta inflamatoria con compromiso multisistémico⁶¹.

Actualmente existen los siguientes fármacos bajo protocolos de investigación en el tratamiento de COVID-19:⁶²

Fármacos bajo protocolos de investigación en el tratamiento de COVID-19: 2

Anticuerpos monoclonales	Con actividad dirigida a modulación del sistema inmunológico (bajo investigación con reportes o series pequeñas para COVID-19). Tocilizumab es un anticuerpo que bloquea los receptores de interleuquina 6, con efecto inmunomodulador, aprobado para manejo de síndrome de liberación de citoquinas por algunas agencias regulatorias.
Cloroquina e hidroxiclороquina	Autorizados a nivel global para el tratamiento de malaria y algunas enfermedades autoinmunes, contando con autorización de algunas agencias para el tratamiento de pacientes con neumonía severa, compromiso sistémico y SDRA por SARS-CoV-2.
Inhibidores	De puntos específicos de transducción de señales como la vía JAK-STAT (bajo investigación con reportes o series pequeñas para COVID-19).
Azitromicina	Macrólido usado globalmente para el manejo de infecciones respiratorias de acuerdo con guías de prescripción local.
Interferones de uso sistémico	En particular interferón beta, autorizado por algunas agencias regulatorias para manejo de esclerosis múltiple.
Lopinavir/ritonavir	Autorizados para el tratamiento de infección por VIH.
Antiandrógenos y medicamentos de disrupción de la vía del receptor de angiotensina II	Bajo investigación in vitro para COVID-19.
Remdesivir	Fármaco bajo investigación.

En términos generales no se recomienda el uso de esteroides inhalados o altas dosis sistémicas en el tratamiento de COVID-19, con la base fisiopatológica que pueden reducir la inmunidad local, celular, humoral y pueden promover la replicación viral en especial en pacientes de alto riesgo (mayores de 60 años, enfermedad pulmonar preexistente, diabéticos con HbA1c > 7,6 %, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, historia de trasplante, portadores de HIV)^{60,63}.

En los pacientes con linfomas se debe tener en cuenta de forma muy relevante la posibilidad

de interacciones medicamentosas debido a los medicamentos que consumen de forma rutinaria basal y de los esquemas de quimioterapia que se encuentran recibiendo, además de su estado de inmunosupresión, la alta posibilidad de compromiso orgánico asociado tanto a las patologías de base como a daño colateral por fármacos y/o radioterapia⁶⁴.

En particular, el uso de cloroquina/hidroxiclороquina (que se está empleando de forma más frecuente para el manejo de pacientes con COVID-19 de manera global) puede tener potenciales riesgos de toxicidad cardíaca, hematológica (neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica trombocitopenia), ototoxicidad y convulsiones en pacientes susceptibles⁶⁵. Además de esto, es de tener en cuenta que la combinación de macrólidos con antimetabólicos puede acarrear riesgos de prolongación de intervalo Q-T en particular en presencia de alteración estructural o funcional cardíaca previa, hipocalcemia, hipocalemia e hipomagnesemia⁶⁷.

RECOMENDACIÓN 2.6

¿Qué consideraciones especiales se deben tener en cuenta para el uso de medicamentos incluidos en el tratamiento de la infección por COVID-19 en pacientes con linfomas? (VG. Antimetabólicos, macrólidos)

Es importante valorar la función cardíaca, ya que la administración de hidroxiclороquina y/o azitromicina puede producir prolongación del intervalo Q-T, en particular en pacientes que reciben fármacos cardiotoxicos (VG. doxorubicina). Adicionalmente, se debe asegurar que no existen alteraciones en electrolitos (calcio < 4,65 mg/dL, potasio > 3,4 mmol/L y magnesio < 1,7 mg/dL) que incrementen este riesgo

Evitar el uso de esteroides sistémicos e inhalados en pacientes con infección por COVID-19 en población de riesgo.

Fuerte a favor

2.7 ¿Qué recomendaciones se pueden hacer para racionalizar los requerimientos de soporte transfusional en pacientes con linfoma?

La atención médica enfrenta desafíos sin precedentes con la transmisión generalizada y rápida de SARS-CoV-2 / COVID-19 en todo el mundo incluye la disponibilidad de hemocomponentes. Los centros de donación de sangre en muchas áreas alrededor del mundo han prácticamente cerrado y los donantes están disminuyendo rápidamente al distanciamiento social propio de la cuarentena⁶⁹.

Las iniciativas drásticas de salud pública se han centrado en la contención y el “aplanamiento de la curva” mientras se está agotando recursos invaluable. En algunos países se alcanza el punto en el que la demanda de dichos recursos, incluida la sangre de los donantes, supera el suministro⁷⁰. Las preguntas sobre la seguridad de la sangre persisten, aunque no parece muy probable que el virus pueda transmitirse a través de una transfusión de sangre alogénica, esto aún no se ha determinado por completo⁷¹.

Ante esta situación existen recomendaciones que intentan permitir compensar la incrementada demanda con una muy pobre oferta de productos sanguíneos acerca del uso de medicamentos agonistas de eritropoyesis (uso de hierro oral y parenteral, ácido fólico, vitamina B12 y eritropoyetina) y trombopoyesis (megacariocitopoyesis) así como el uso de inhibidores de destrucción periférica celular como las inmunoglobulinas^{60,72}. Sin embargo, no hay a la fecha disponibilidad de evidencia basada en estudios clínicos que permita sustentar estas conductas.

Uno de los aspectos más críticos es el requerimiento de transfusiones plaquetarias, mucho más de productos obtenidos por aféresis. La pandemia por SARS-CoV-2 ha obligado a instaurar políticas absolutamente conservadoras de transfusión plaquetaria, reservando su práctica para aquellos pacientes que tienen sangrado activo por trombocitopenia, limitándola para pacientes con síndromes de falla medular y que sufren disminución en recuento plaquetario no crítica en asociación a quimioterapia⁷³. El uso de ácido tranexámico con potencial utilidad, pero con riesgo colateral de trombosis en trombocitopenia se encuentra en evaluación⁷⁴.

La necesidad de aproximación a los bancos de sangre por parte de los donantes tiene un riesgo implícito al incrementar la circulación de virus en estas instituciones, contando con casos documentados de donantes que han contraído COVID-19 con posteriores complicaciones⁷⁰, es por ello por lo que es necesario extremar en las medidas de protección personal y distanciamiento en el proceso de donación, tanto para la protección de donantes como del personal de salud.

Recientemente varias organizaciones han dado algunas recomendaciones acerca de las consideraciones para donantes con infección activa (probada o no)

y/o sospecha por contacto cercano con personas portadoras de SARS-CoV-2, estableciendo límites de tiempo que permitan determinar un aclaramiento circulatorio viral (4 semanas posterior al contacto o a resolución de los síntomas, idealmente contar con pruebas serológicas de detección de ARN viral negativas) para disminuir el riesgo de contagio en los bancos de sangre^{75,76}.

La donación de hemocomponentes por parte de personas que se han curado de COVID-19 no está contraindicada de momento. Estudios acerca de recolección y administración de plasma de pacientes con anticuerpos -Título mayor a 1/640-, (con ARN viral no detectable) para tratamiento de pacientes críticos con la infección se encuentran en curso⁷⁷.

RECOMENDACIÓN 2.7

¿Qué recomendaciones se pueden hacer para racionalizar los requerimientos de soporte transfusional en pacientes con linfoma?

Teniendo en cuenta la posible escasez de componentes sanguíneos, se recomienda enfatizar la búsqueda de otras causas de anemia para ser tratadas según el caso (hierros oral y parenteral, ácido fólico y vitamina B12) y considerar el uso de eritropoyetina, con el fin de disminuir el requerimiento de soporte transfusional y tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio.

Dada la crítica disminución en disponibilidad de concentrados eritrocitarios, se recomienda restringir la transfusión de glóbulos rojos para aquellos pacientes que presenten anemia con compromiso hemodinámico, y pacientes con anemia sintomática dependiente de transfusiones debido a falla de médula ósea o inducida por quimioterapia.

Se recomienda evitar la donación de componentes sanguíneos por parte de personas con infección activa por SARS-CoV-2 / COVID-19 y en aquellos que han tenido contacto estrecho o exposición a persona infectada al menos 28 días antes de la donación.

En condición de pandemia se recomienda restringir la transfusión de plaquetas para aquellos pacientes que presentan sangrado activo y no regirse por los parámetros de cuantificación.

Recomendamos estimular la donación de hemocomponentes y hacer uso de campañas para disminuir el impacto de la pandemia sobre los bancos de sangre.

Fuerte a favor

2.8 ¿En casos de sospecha, curso o confirmación de infección por COVID-19 se debe suspender el tratamiento en pacientes con linfomas?

La administración de inmuoquimioterapia en pacientes con linfomas puede comprometer los mecanismos de inmunidad celular (tanto de línea linfocitaria como

polimorfonuclear) y humoral mediante toxicidad supresora innata a su acción, con requerimiento de administración de estimulantes medulares (VG. factores estimulantes de colonias granulocíticas). Debido a esto, los pacientes que se encuentran en tratamiento con regímenes antineoplásicos para Linfomas pueden encontrarse en estado de predisposición para desarrollar infecciones incluso oportunistas en comparación a la población general⁷⁹.

A pesar de que los datos registrados indican que la infección por COVID-19 puede tener una evolución favorable en el 81% de los casos, 14% puede llegar a tener complicaciones pulmonares y el 5% requerimiento de soporte ventilatorio avanzado de alta complejidad⁸⁰. Estos riesgos se han visto comúnmente en pacientes adultos mayores, pacientes con comorbilidades crónicas y pacientes con inmunosupresión. Por esta razón, se podría asumir que pacientes con patologías oncológicas representan un grupo de riesgo⁸¹.

De acuerdo con la experiencia publicada, en particular en la cohorte china, se observó que los pacientes con cáncer tienen un significativo incremento en el riesgo de padecer la infección por SARS CoV-2, sufrir deterioro con compromiso multisistémico y mortalidad asociada, por lo cual se han suspendido en todos los casos los tratamientos quimioterapéuticos (solamente reportes de terapias adyuvantes), cirugías electivas o de estadificación y radioterapia^{20,60,81}.

RECOMENDACIÓN 2.8

¿En casos de sospecha, curso o confirmación de infección por COVID-19 se debe suspender el tratamiento en pacientes con linfomas?

Se recomienda que en los pacientes que reciben anticuerpos monoclonales y presentan cuadros leves sugestivos o confirmados de infección por SARS-CoV-2 / COVID-19, se aplase la aplicación de la siguiente dosis de medicación hasta que se considere que la infección este controlada sin riesgo de complicaciones, en un periodo que puede oscilar entre 30 y 45 días después de adquirir la infección por SARS-CoV-2 / COVID-19

En pacientes que reciben inmunoterapia y se encuentran asintomáticos, pero hayan tenido contacto estrecho con un paciente con infección demostrada con SARS-CoV-2 / COVID-19 se recomienda postergar por 14 días la aplicación de la siguiente dosis de medicación y en tanto el paciente no presente sintomatología de infección viral contando idealmente con una prueba de RT-PCR negativa.

Recomendamos suspender la realización de procedimientos quirúrgicos electivos (diagnósticos o terapéuticos) en pacientes con Linfomas con sospecha o confirmación de SARS-CoV-2 / COVID-19.

En casos en los cuales exista sospecha o confirmación de COVID-19 se recomienda suspender el tratamiento antineoplásico (inmunoquimioterapia, radioterapia u otros tratamientos dirigidos) hasta que existan datos diferentes basados en la evidencia.

Fuerte a favor

3. Consideraciones para manejo de estado de inmunosupresión asociado a quimioterapia

3.1 ¿Está indicado el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis de neutropenia asociada a quimioterapia?

Dada la potencial mielotoxicidad de los tratamientos de inmunoquimioterapia para el manejo de linfomas, la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas es parte de la práctica habitual en hematología oncológica, en especial en pacientes con índices de fragilidad elevados o edad avanzada como parte de la prevención de neutropenia febril⁸².

A pesar de ser poco frecuentes, existen múltiples efectos colaterales descritos de la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas, dentro de los cuales se encuentran⁸²⁻⁸⁷.

- Esplenomegalia, ruptura esplénica.
- Glomerulonefritis, reportes de casos.
- Síndrome de fuga capilar, reacción idiosincrática.
- Reacciones alérgicas.
- Aortitis, reacción idiosincrática.
- Trombocitopenia.
- Leucocitosis.
- Vasculitis cutánea.
- Alteraciones citogenéticas, transformación de síndromes mielodisplásicos.
- Crisis de falciformia en pacientes con rasgos o anemia de células falciformes.
- Disnea, deterioro en patrón respiratorio, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), hemoptisis, hemorragia alveolar en casos aislados.
- Crecimiento de población blástica mieloide en administración concomitante a quimioterapia en pacientes con leucemia mieloide aguda.
- Incremento de actividad hematopoyética que puede llevar a reportes falsos positivos en estudios de imágenes diagnósticas.

Debido a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, la administración de factores de colonias granulocíticas (filgrastim) en su presentación convencional, debe realizarse con una periodicidad

corta (12 o 24 horas)⁸⁸, con la necesidad inherente del desplazamiento a una unidad hospitalaria o adjunta a un hospital de los pacientes o en su defecto con una disponibilidad más que limitada la administración domiciliaria del medicamento; por lo cual se han desarrollado variantes farmacéuticas de filgrastim con la adición de polietilenglicol que le otorgan un mayor volumen de distribución, depósito y vida media prolongada (Pegfilgrastim), sin alteración mayor en su efectividad clínica, de gran relevancia en pacientes con linfomas sometidos a inmunoquimioterapia⁸⁹.

De gran relevancia, la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas en concomitancia o posterior al tratamiento con bleomicina acarrea un riesgo demostrado de desarrollo de toxicidad pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis) en comparación con aquellos pacientes que

RECOMENDACIÓN 3.1

¿Está indicado el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis de neutropenia asociada a quimioterapia?

Se recomienda la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis primaria de neutropenia febril en pacientes que tengan más del 10% de riesgo de padecerla durante la pandemia por SARS-CoV-2 / COVID-19 con precaución en pacientes que reciben bleomicina.

Dependiendo de la disponibilidad se recomienda la administración de factor estimulante de colonias granulocítica en forma pegilada sobre la forma convencional en pacientes con linfomas durante la etapa de pandemia.

Se recomienda de ser posible la administración domiciliaria o colocación de dispositivos de liberación programada con pegfilgrastim en aras de disminuir la concurrencia de los pacientes a las unidades de administración de quimioterapia.

Fuerte a favor

reciben esquemas de quimioterapia que incluyan el medicamento⁹⁰.

3.2 ¿Deben hacerse modificaciones en los esquemas de profilaxis antimicrobiana en el tratamiento de linfomas durante la etapa de contingencia?

En pacientes con linfomas existe mielosupresión colateral. Es por ello que en muchos de los protocolos de tratamiento originados en estudios clínicos para linfomas, de forma adicional se indica la administración de medicamentos de profilaxis antimicrobiana⁹¹. Los esquemas de profilaxis antifúngica y antibacterianos se encuentran

recomendados para aquellos pacientes que se encuentran en alto riesgo de desarrollo de infección, incluyendo aquellos pacientes en quienes se espera la presencia de neutropenia profunda y prolongada entre otros factores de riesgo tanto propios del individuo como del esquema de quimioterapia⁹²⁻⁹⁴.

Aquellos pacientes seropositivos para herpes virus que son llevados a protocolos de quimioterapia con alto riesgo de mielotoxicidad o como parte de acondicionamiento para trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos se indica la administración de profilaxis antiviral generalmente con aciclovir. La infección diseminada por citomegalovirus es temible en pacientes con estados profundos de inmunosupresión. Para los pacientes con enfermedades linfoproliferativas no es frecuente la asociación de citomegalovirus a inmunosupresión por quimioterapia y así mismo no se utiliza usualmente terapia de supresión con ganciclovir o valganciclovir⁹⁵.

Para los pacientes con linfomas, la profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* se encuentra indicada en gran parte de los protocolos de tratamiento, en especial aquellos que tienen un riesgo mayor a 3,5% de desarrollo de neumonía por el patógeno, dentro de los cuales se encuentran aquellos que implican la administración de dosis de prednisona equivalentes o mayores a 20 mg diarios de manera sostenida, dosis altas de etopósido y antracíclicos, la inclusión de análogos nucleósidos, agentes alquilantes de alta potencia, bendamustina, entre otros esquemas^{95,96}.

En casos de pacientes con latencia de hepatitis B demostrada por positividad de anticuerpos anti-core totales existe un riesgo elevado de reactivación, por lo cual de forma frecuente se indica el tratamiento con nucleósidos inhibidores de transcripción inversa⁹⁷.

La vacunación hace parte fundamental y es pilar de las recomendaciones actuales como profilaxis primaria de infecciones en pacientes con estados de inmunosupresión asociada a tratamientos quimioterapéuticos en hematología oncológica⁹⁸.

Existen reportes controversiales acerca de la posibilidad de exacerbación de infecciones virales en aquellos pacientes con patologías neoplásicas en quienes se emplea de forma rutinaria profilaxis antibacteriana, por lo cual el uso de antibióticos se debe realizar de manera responsable, individualizada y siempre con la evaluación de la posibilidad de

daño colateral guiándose por las recomendaciones dirigidas de acuerdo a la microbiota local⁹⁹. El empleo de macrólidos y fluoroquinolonas respiratorias en

RECOMENDACIÓN 3.2

¿Deben hacerse modificaciones en los esquemas de profilaxis antimicrobiana en el tratamiento de linfomas durante la etapa de contingencia?

Se recomienda el uso de profilaxis antimicrobiana de manera convencional de acuerdo con los protocolos de tratamiento, estudios originales y guías locales de profilaxis para pacientes con riesgo de neutropenia febril.

Debido a que el uso de macrólidos y fluoroquinolonas respiratorias podría formar parte del manejo de sobreinfección e inmunomodulación en pacientes con COVID-19, se recomienda minimizar el uso profiláctico de estos medicamentos, y reservarlos para la administración terapéutica necesaria.

Hasta el momento no se cuenta con evidencia que sustente el uso de algún tipo de quimioprofilaxis para la infección por SARS-CoV-2, por lo cual no se recomienda manejo alguno con este fin (mejor discutido en el numeral 2.6).

Fuerte a favor

países endémicos para tuberculosis es controversial dado que hacen parte frecuente de los protocolos de manejo para casos de multidrogoresistencia¹⁰⁰.

3.3 ¿Se deben contemplar modificaciones en la administración de radioterapia para pacientes con linfomas durante la etapa de contingencia?

El uso de tratamientos de radioterapia en pacientes con linfomas puede tener varios objetivos desde control de síntomas, compresión de estructuras vitales, ser parte misma del tratamiento, como consolidación de quimioterapia o cuidado paliativo¹⁰¹. Para su administración es por supuesto mandatorio el desplazamiento de los pacientes al centro de administración de radioterapia en marco de estados de inmunosupresión de base propios de los esquemas de manejo y patologías hematológicas¹⁰².

Teniendo en cuenta la situación de contingencia actual por pandemia asociada a SARS-CoV-2, es prudente establecer un balance entre los riesgos y los posibles beneficios de una intervención, en especial evaluar el riesgo de progresión de la enfermedad vs. el alto riesgo de contraer infección COVID-19 por la inmunosupresión asociada a radioterapia y la mayor exposición a circulación viral por la necesidad de acudir a los centros asistenciales¹⁰³. Dentro del análisis pertinente se deben incluir variables específicas de

cada paciente incluyendo comorbilidades, riesgo de inmunosupresión, reserva inmunológica basal además de las que son dependientes de la capacidad del servicio de administración de radioterapia (capacidad, personal, recursos, equipos)¹⁰⁴. Durante la etapa de pandemia hay que evaluar igualmente los riesgos del personal y determinar las acciones a seguir en casos en los cuales se presente infección del personal que administra los tratamientos o en situaciones en las cuales el personal sea necesitado en otras áreas

Niveles de prioridad para la administración de radioterapia

Radioterapia radical con intención curativa en:	Linfomas con crecimiento rápido / alta tasa de replicación (VG. Linfomas de Burkitt, linfomas linfoblásticos, linfomas B difusos de células grandes de alto riesgo citogenético) y riesgo o inminencia de compresión de estructuras vitales.
Radioterapia paliativa urgente:	Pacientes con linfomas que ya han iniciado esquemas de radioterapia y en quienes no se considera la posibilidad de diferir el tratamiento. Para pacientes con compresión medular en quienes se puede preservar la función neurológica
Radioterapia para el tratamiento de linfomas:	Dentro de esquemas en los cuales la irradiación hace parte de las posibilidades de curación (VG. Consolidación para masas residuales con viabilidad tumoral, radioterapia encefálica como parte del manejo de linfomas con compromiso o primarios de sistema nervioso central, linfomas de células NkT, entre otros).
Radioterapia paliativa para mejoría de síntomas:	Que ayude a disminuir la necesidad de otras intervenciones.
Radioterapia de consolidación:	En casos de enfermedades en respuesta completa con menos de 20% de riesgo de recurrencia local a 10 años

hospitalarias^{105,106}.

En ese orden de ideas se plantean los siguientes niveles de prioridad para la administración de radioterapia:¹⁰⁷

La toxicidad inducida por radioterapia es uno de los aspectos de mayor preocupación para el uso de este tipo de tratamientos¹⁰⁸, con la evolución de las

RECOMENDACIÓN 3.3

¿Se deben contemplar modificaciones en la administración de radioterapia para pacientes con linfomas durante la etapa de contingencia?

Teniendo en cuenta la situación de contingencia actual, recomendamos hacer una evaluación multidisciplinaria de cada caso con el equipo de administración de radioterapia, procurando el uso de técnicas cortas aceleradas con miras a limitar la exposición de los pacientes con linfomas y el personal de salud al riesgo de infección por SARS-CoV-2.

Se recomienda realizar una evaluación minuciosa, balance riesgo/beneficio y hacer la estadificación por la escala de priorización de administración de radioterapia para el tratamiento de linfomas en la etapa de pandemia COVID-19 (Niveles 1 a 5).

Fuerte a favor

técnicas de administración y el uso de protocolos hiperfraccionamiento o de terapias cortas aceleradas se puede lograr menor toxicidad asociada, con requerimientos de asistencia con intervalos mayores a la práctica convencional¹⁰⁹.

3.4 ¿Se debe considerar diferir la realización de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos en pacientes con respuesta completa? (VG. Linfomas B que alcanzan respuesta posterior a rescate, linfomas de células T en primera o posteriores respuestas)

El trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos hace parte de las estrategias de tratamiento que se utilizan frecuentemente en hematología oncológica en búsqueda de la disminución de riesgo de recurrencia de las enfermedades. En los linfomas sus indicaciones son controversiales, dilucidando cada vez más en la literatura que variables como el estatus de respuesta

- a. Linfomas de células B agresivos o linfomas indolentes con alta carga tumoral que recaen posterior a primera línea de manejo o son refractarios¹¹¹.
- b. Linfomas de células del manto posterior a primera línea de manejo usualmente con quimioterapia a altas dosis (Esquema nórdico, secuenciales, entre otras posibilidades) o en recaída¹¹².
- c. Linfomas de Hodgkin en recaída o refractarios a primera línea¹¹³.
- d. Linfomas periféricos de células T -Distintos a linfomas anaplásicos de células grandes con positividad para ALK, en primera remisión (altamente controversial).
- e. Linfomas periféricos de células T en recaída o refractarios a primera línea¹¹⁴.

previo al trasplante, la clasificación de riesgo, la presencia o no de enfermedad mínima medible, entre otras pueden ser quizás más relevantes que el hecho de llevar o no a un paciente a consolidación con trasplante autólogo¹¹⁰. Sin embargo, aún es rutinaria su realización en:

Debido a la rápida diseminación de SARS-CoV-2, existe una preocupación global acerca de la administración de tratamientos con alto riesgo de inmunosupresión como son los protocolos de condicionamiento para trasplante de precursores hematopoyéticos y terapias celulares, considerándose debido a la pandemia diferir aquellos tratamientos no urgentes o electivos por las diferentes sociedades científicas¹¹⁵. El riesgo por circulación del virus en las instituciones de salud y en la población en general ha llevado a establecer estrategias de prevención y toma de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 previas al trasplante de forma rutinaria, medidas de aislamiento estrictas de al menos 2 semanas para pacientes que van a ser sometidos a quimioterapia a altas dosis de forma programada, restricción a acceso de visitantes, rutas específicas de acceso, entre otras²⁹.

RECOMENDACIÓN 3.4

¿Se debe considerar diferir la realización de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos en pacientes con respuesta completa? (VG. Linfomas B que alcanzan respuesta posterior a rescate, linfomas de células T en primera o posteriores respuestas)

Se recomienda proceder a la realización de trasplante autólogo de precursores en pacientes con neoplasias con alto riesgo de recaída que finalizan esquemas de rescate con buena respuesta a quimioterapia.

En casos en los que sea posible, se recomienda la administración de otro ciclo de quimioterapia en lugar de la admisión para trasplante autólogo.

Recomendamos diferir todos aquellos trasplantes autólogos de precursores hematopoyéticos en pacientes con linfomas en respuesta completa o baja tasa de recaída durante la emergencia por pandemia.

No se recomienda el trasplante autólogo para pacientes con linfomas periféricos de células T en primera remisión

De existir la disponibilidad se recomienda el empleo de protocolos de condicionamiento que se puedan administrar de forma ambulatoria siempre y cuando se asegure un seguimiento estricto de los pacientes.

Se recomienda tomar medidas de aislamiento estrictas 2 semanas previo a hospitalización y durante la administración de quimioterapia a altas dosis en pacientes sometidos a trasplante autólogo con linfomas, con restricción de visitantes externos.

De forma rutinaria se recomienda toma de pruebas de tamización para SARS-CoV-2 previo a realización de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos independientemente de la presencia o no de síntomas respiratorios.

En casos de contacto de riesgo con personas diagnosticadas con COVID-19 cualquier procedimiento de trasplante autólogo no debe ser realizado en pacientes con linfomas, al menos por 14 días (preferiblemente 21 días) posterior al último contacto, con la verificación de PCR negativa previa.

Fuerte a favor

Basados en la experiencia de otros países, contando con los datos limitados disponibles en la literatura acerca de la toma de conductas en pacientes con patologías hematooncológicas en la situación de pandemia e intentando recopilar la información obtenida en guías internacionales^{29,116,117}.

3.5 ¿Qué ajustes se deben hacer para el tratamiento de pacientes que se encuentran incluidos en estudios clínicos?

La pandemia COVID-19 está afectando la práctica de la medicina en todos sus aspectos, con proyecciones que indican un impacto profundo e indefinido sin precedentes¹¹⁸.

La población de pacientes que hacen parte de la investigación en hematología oncológica es, en especial, una población con alta vulnerabilidad para la infección por SARS-CoV-2, frecuentemente padeciendo patologías con múltiples recaídas y en escenarios desfavorables de sus enfermedades¹¹⁹, por lo cual es esperable un interés por parte de los participantes de un protocolo la continuidad del mismo, presentando en la actualidad una incertidumbre en cuanto a la continuidad o no de los estudios en curso durante la época de pandemia global.

El diseño y ejecución de estudios clínicos acarrea extensos despliegues de infraestructura y protección a los participantes, con requerimiento de personal específicamente encargado de la vigilancia de los protocolos, recursos que durante la época de pandemia pueden escasear¹²⁰.

En Estados Unidos el Instituto Nacional de Salud ha publicado recientemente varios avisos útiles sobre ensayos de investigación de sujetos humanos financiados con fondos federales durante la pandemia COVID-19. Esto incluye alentar a los investigadores junto con sus juntas de revisión institucional, a considerar “limitar las visitas de estudio a las necesarias para la seguridad de los participantes o coincidir con la atención clínica”, así como realizar visitas virtualmente, así mismo la FDA ha emitido una guía similar^{121,122}.

Es necesario el desarrollo de todo tipo de estrategias para documentar la naturaleza, el momento y la razón de cualquier desviación de protocolo para garantizar que la supervisión reguladora y de financiación se pueda actualizar una vez que la crisis de salud global actual por la pandemia se supere. Además de esto, se

RECOMENDACIÓN 3.5

¿Qué ajustes se deben hacer para el tratamiento de pacientes que se encuentran incluidos en estudios clínicos?

Se recomienda una evaluación de los investigadores con el patrocinador acerca de las medidas a adoptar para minimizar los riesgos de exposición a COVID-19 para los participantes del estudio.

Limitar al menos de forma temporal el reclutamiento de nuevos participantes en estudios clínicos en especial si implican tratamientos altamente inmunosupresores, salvo en casos en los cuales las opciones de tratamiento se encuentren limitadas.

Realizar seguimiento no presencial en la medida de las posibilidades, cancelar visitas que no sean estrictamente necesarias.

Transferir a los participantes elegibles (VG. Pacientes con capacidad funcional preservada y enfermedades en recaída) a sitios de investigación fuera de las zonas de riesgo en casos excepcionales.

Considerar extender la duración de los protocolos.

Fuerte a favor

debe tener previsto por parte de los investigadores la posibilidad de abandono o solicitud temporal de participación en protocolos de investigación por parte de algún individuo reclutado en aras del mantenimiento de las conductas de distanciamiento social.

3.6 ¿Se debe suspender el tratamiento para pacientes con diagnóstico de linfomas no elegibles para tratamiento y candidatos a terapia con intención paliativa o con enfermedad quimiorrefractaria en situación de pandemia?

A pesar de existir para la mayoría de las enfermedades hematooncológicas estrategias de tratamiento dinámicas y específicas que han permitido mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes, persiste habiendo una importante proporción de casos de enfermedades refractarias, con múltiples recaídas o que no son candidatos a manejo con intención curativa, encontrando beneficio del seguimiento por grupos multidisciplinarios de administración de cuidados con intención de mejorar la calidad de vida en contexto de ausencia de expectativa alguna de curación^{124,125}.

Habitualmente los pacientes que pertenecen a este complejo escenario son muchas veces adultos mayores que tienen además comorbilidades significativas de base, pobre reserva medular e inmunológica,

implicando estos aspectos un máximo riesgo de presentar complicaciones asociadas a COVID-19 en los datos publicados hasta el momento¹²⁶.

Teniendo en cuenta el estado actual de pandemia por SARS-CoV-2 se emplean además de las medidas de confinamiento y distanciamiento social una serie de restricciones para intentar disminuir la circulación

RECOMENDACIÓN 3.6

¿Se debe suspender el tratamiento para pacientes con diagnóstico de linfomas no elegibles para tratamiento y candidatos a terapia con intención paliativa o con enfermedad quimiorrefractaria en situación de pandemia?

En caso de que un país presentase una situación de emergencia y escasez de recursos (como sucede en la etapa de pandemia conocida como 'triage de desastres y bajas masivas'), se debe priorizar la atención de pacientes con patologías potencialmente curativas sobre aquellos que son candidatos a cuidados paliativos, esto debe incluir los requerimientos de soporte transfusional.

Se recomienda establecer un balance entre los potenciales beneficios de las medidas de intervención con intención paliativa y los riesgos de inmunosupresión y de infección por SARS-CoV-2 en pacientes no candidatos a terapias de curación.

Recomendamos hacer uso de las herramientas de consulta remota, atención domiciliaria y todas aquellas medidas que disminuyan la frecuencia de asistencia hospitalaria a los pacientes con linfomas en cuidado paliativo.

Fuerte a favor

del virus en los centros asistenciales haciendo uso de herramientas como la atención de manera remota a los pacientes (para lo cual el grupo de pacientes en cuidado paliativo parece ser ideal), además de modelos de segmentación del personal que atiende a los pacientes con patologías oncológicas parece ser la forma más adecuada de proteger además al equipo asistencial de las instituciones^{127,128}.

4 Consideraciones para los controles médicos

4.1 ¿Se requiere modificar la periodicidad de los controles médicos y buscar estrategias para realizar estos controles de revaloración en pacientes con linfoma en estado de pandemia?

Asistir a un centro hospitalario aumenta las posibilidades de contagio por COVID-19 y por lo tanto asistir a consultas no estrictamente necesarias aumenta el riesgo de adquirir la enfermedad^{2,20}. Varias guías y referentes internacionales están de acuerdo en que las visitas de seguimiento en pacientes en remisión y aquellas visitas de control que no coincidan con la administración de

la terapia deberán ser realizadas de forma remota a través de alguna forma de telemedicina^{126, 129-131}.

Esto aplica especialmente para los pacientes con linfomas que presentan respuesta completa e incluso tasa de respuesta global, pues tiene una sobrevida significativa⁸, siendo entonces mayores los riesgos de contagio por SARS-CoV-2 que los beneficios al acudir presencialmente a instituciones de atención en salud cuando las actividades podrían realizarse por alguna modalidad no presencial, como vienen recomendándolo diferentes estamentos internacionales como la Sociedad Americana de Hematología (ASH) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), más teniendo en cuenta que de adquirir la infección por COVID-19 el riesgo de mortalidad es mayor en pacientes con cáncer según los diferentes estudios^{130,131}.

Lo anterior resulta más importante aún en nuestro contexto latinoamericano, donde la capacidad de los sistemas de salud para responder ante las complicaciones del COVID-19 son menores y las capacidades de infraestructura para dichos escenarios de consultas de control son más limitadas.

De esta manera las diferentes modalidades de telemedicina se convierten en una medida de apoyo ideal en esta contingencia; en Estados Unidos el Centro de Control de Enfermedades y Prevención

RECOMENDACIÓN 4.1

¿Se requiere modificar la periodicidad de los controles médicos y buscar estrategias para realizar estos controles de revaloración en pacientes con linfoma en estado de pandemia?

Pacientes que no estén en tratamiento activo, como los controles de supervivientes, deben espaciar consultas para evitar asistir a centros hospitalarios, y cuando lo hagan deben utilizar otros métodos de consulta como la telemedicina en los centros donde este implementado, seguimiento telefónico o videoconferencia.

Procurar realizar las flebotomías de muestras para laboratorios a domicilio de ser factible. De no ser posible, acortar el tiempo de estancia del paciente en sitios de toma de muestras del laboratorio clínico para disminuir su exposición al riesgo de contagio, a través de medidas como toma de muestras en la hora precisa en que está agendada y que esta coincida con el día de la consulta presencial con su médico tratante. Dichas agendas deben ser programadas con la logística necesaria y espacio entre pacientes adecuado, para evitar que estos pacientes tengan que permanecer en la sala de espera o zonas comunes del Centro Hospitalario. Si los pacientes llegan con antelación, se les recomienda esperar en su auto u otro lugar no concurrido hasta el momento de su turno.

Pacientes que se encuentra activamente recibiendo tratamiento quimioterápico ambulatorio, se recomienda realizar la revisión de sus laboratorios de control a través de tele orientación con el médico tratante, evitando de esa manera acudir a los centros hospitalarios, limitando así su asistencia a los días relacionados con su infusión correspondiente y ante algún signo de alarma.

El uso de las diversas herramientas que pone a nuestra disposición la telemedicina, teleorientación, videoconferencias en consultas de control de tratamiento para informar planes o aclarar dudas de los pacientes, debe estar ajustado a lo reglamentado en el país de su uso y ceñirse a aplicar esta metodología de manera correcta y cumpliendo todos los parámetros de calidad y seguridad del paciente, entre ellos:

- Identificarse como personal de salud a cargo de la atención, identificación del paciente y del acompañante.
- Evitar grabaciones en las teleconsultas.
- Debe haber un consentimiento por parte del paciente de manera verbal.
- Debe el médico debe documentar esta consulta de igual forma que lo haría en una consulta presencial y por ende tener un plan con respecto a la siguiente consulta de seguimiento o derivación a un centro hospitalario.
- Respecto al examen físico, se puede describir en la evaluación lo que se logra apreciar por videollamada. En caso se estimará durante la teleconsulta que el paciente necesita acudir a un centro hospitalario para el manejo de su condición, el personal de salud deberá guiarlo de la mejor manera posible.

Fuerte a favor

(CDC), la Asociación Americana de Telemedicina (ATA) y la Asociación Americana de Medicina, destacan la importancia de este tipo de teleconsultas en este período, y ha llevado a que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), apruebe su utilización, pero también muchas otras entidades regulatorias en los diferentes países latinoamericanos han dado un rápido trámite y exenciones para su aplicación en esta época de pandemia¹³³⁻¹³⁵.

4.2 ¿Se debe racionalizar el uso de herramientas diagnósticas durante la contingencia? (VG. Laboratorios, imágenes diagnósticas)

El estudio comprensivo de linfomas envuelve la realización de múltiples herramientas diagnósticas tales como laboratorios analíticos completos, anatomía patológica, inmunohistoquímica, hibridación por fluorescencia in situ (FISH), otros estudios moleculares complementarios; y diagnóstico por imágenes como tomografía con emisión de positrones (PET/CT) y/o tomografías contrastadas. Todo esto es necesario para lograr un correcto diagnóstico, un

adecuado estadiaje y una estimación del pronóstico. Esto es claramente recomendado por las diferentes guías internacionales como la de la Red Nacional de Centros Integrales de Cáncer (NCCN) en Estados Unidos¹³⁶.

RECOMENDACIÓN 4.2

¿Se debe racionalizar el uso de herramientas diagnósticas durante la contingencia? (VG. Laboratorios, imágenes diagnósticas)

Las reevaluaciones de médula ósea y sistema nervioso central después de tratamiento en casos de Linfomas con compromiso medular y neurológico pudieran ser diferidas durante la época de la pandemia por COVID-19, si en el interrogatorio, examen físico y de laboratorio no se aprecian señales de alarma acerca de su persistencia o recurrencia.

Si existen limitaciones que generasen un aumento en el riesgo de exposición y contagio por Sars-CoV-2, superando el potencial beneficio de utilizar una herramienta diagnóstica específica; debería considerarse diferir la utilización de dicha herramienta, siempre y cuando su uso no modificase la conducta terapéutica del médico tratante.

En la ausencia de limitaciones en el acceso, retraso o sobreexposición para el uso de las herramientas diagnósticas al debut de un paciente con linfoma, o ante la sospecha de progresión/recaída/recurrencia, se recomienda usar las herramientas diagnósticas estándares disponibles.

Los estudios de seguimiento de pacientes sin tratamiento activo que se encuentren clínicamente sin sospecha de recaída o progresión pueden espaciarse.

En los linfomas de bajo grado/indolentes los controles de evaluación de la respuesta pudieran ser espaciadas.

Fuerte a favor

Actualmente no existen recomendaciones en cuanto al uso racional de estas herramientas diagnósticas durante el periodo de pandemia. Sin embargo, resulta razonable el espaciamiento en el uso de estas y la limitación de sus indicaciones como se describe en varios puntos de este consenso^{30,59,60,131,137}. El limitar su uso podría potencialmente disminuir la probabilidad de contagio, dado los mayores riesgos que tienen los pacientes con cáncer ante esta pandemia^{129,138}.

5. Consideraciones específicas por subgrupos:

5.1 Linfomas B agresivos

5.1.1 ¿Se deben elegir esquemas de administración corta o esquemas infusionales?

R-CHOP continúa siendo el estándar de atención para el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) con DA-EPOCH-R u otros esquemas infusionales; indicando

solo linfomas de células B primario mediastinal, doble/triple hit, linfoma de Burkitt y linfomas relacionados a síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA¹³⁹.

En la población del estudio 50303, el R-DA-EPOCH-R no mejora la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global en comparación con R-CHOP para los pacientes con LDCBG¹⁴⁰. El esquema R-DA-EPOCH produjo una remisión duradera en pacientes con linfomas de células B agresivos con rearrreglos para MYC con una supervivencia a los 48 meses libre de eventos de 71% y global del 76,7%^{141,142}. Este esquema abreviado con 3 ciclos de R-DA-EPOCH también podría ser una opción altamente eficaz para linfoma de Burkitt de bajo riesgo, más no para los de alto riesgo¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Los pacientes con cáncer infectados por COVID-19 tienen un mayor riesgo de necesidad soporte ventilatorio o muerte (razón de riesgo, 3,56 [IC 95%, 1,65 a 7,69]), por lo tanto, en pacientes con cáncer la utilidad de la intervención debe sopesarse contra el riesgo de exposición accidental a COVID-19 en el sistema de atención médica^{1,20,147}. Claramente los esquemas infusionales aumentan ese tiempo de exposición al riesgo de contagio por SARS-CoV-2, por el mayor tiempo de estancia hospitalaria, mayor neutropenia y trombocitopenia. En algunas regiones del mundo existen medidas de soporte no solo farmacológico, sino social y de acceso que han permitido utilizar algunos de estos esquemas infusionales de una forma ambulatoria, pero en nuestro contexto latinoamericano esto puede ocurrir en una minoría de casos, siendo necesario usar esquemas alternativos en algunas oportunidades^{141,148}.

RECOMENDACIÓN 5.1.1

¿Se deben elegir esquemas de administración corta o esquemas infusionales?

El uso de protocolos R-DA-EPOCH u otros esquemas infusionales se debe limitar a pacientes con linfoma de células B primario mediastinal y linfomas asociados a VIH. El tratamiento se debe realizar en centros con capacidad para administrar esta terapia, favoreciendo la aplicación ambulatoria para evitar el riesgo de contagio.

Si no se cumplen las condiciones anteriores, se debe sopesar los beneficios y riesgos para cada paciente individual con linfomas de células B primario mediastinal o linfomas asociados a VIH. Alternativas razonables de tratamiento son R-CHOP (o R-CHOP-14) +/- consolidación con radioterapia, o en casos de pacientes mayores de 65 años o con comorbilidades crónicas considerar R-Mini-CHOP junto con factores de crecimiento granulocítico

En pacientes con linfoma de Burkitt de alto riesgo, menores de 60 años, en quienes se debe emplear regímenes como R-CODOX-M/IVAC o R-HYPERCVAD, se recomienda extremar las precauciones para disminuir el contagio por COVID-19, hospitalizar en áreas libres de SARS-CoV-2, realización temprana de algoritmo.

En los pacientes con linfoma Burkitt de bajo riesgo o mayores de 60 años, se recomienda esquema abreviado con 3 ciclos de R-DA-EPOCH.

Fuerte a favor

5.1.2 ¿Deben realizarse ajustes en la periodicidad de administración de ciclos de quimioterapia? ¿Cuál es el intervalo ideal (14 días vs. 21 días)?

En la era Pre-Rituximab, el grupo de estudio alemán demostró que en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivos, el esquema CHOP-14 fue superior al esquema CHOP-21 en sobrevida global, tasas de respuesta y además fue similar en toxicidad¹⁴⁹. Por otro lado, en la era rituximab, un estudio británico multicéntrico demostró que con la adición de rituximab a la quimioterapia el esquema R-CHOP 14 no superó al esquema R-CHOP 21, siendo similar tanto en sobrevida global y sobrevida libre de progresión¹⁴¹. Además, estos hallazgos se confirmaron con un reciente estudio alemán donde R-CHOP 14 fue similar en eficacia a R-CHOP 21150. Estos hallazgos se han corroborado en poblaciones de pacientes de edad avanzada o con estadios limitados no bultosos^{151,152}.

Una excepción a lo anterior, podría ser el esquema R-CHOEP14 que en pacientes jóvenes de alto riesgo con LDCBG logra obtener una SG a cuatro años de 75% en comparación con 62% para R-CHOP-14 (P = 0,04). Esta superioridad también se observó para la SLP a 4 años que fue del 70% versus 58% (P = 0,02)¹⁵³. El tratamiento con R-CHOEP puede superar el impacto pronóstico negativo de los linfomas doble hit observado en pacientes tratados con R-CHOP32. Incluso hay estudios que también demuestran su superioridad en pacientes con LDCBG de más de 65 años¹⁵⁴.

En la actualidad no existen estudios sobre esta población y la pandemia de COVID-19, pero las guías internacionales sugieren que los pacientes con linfoma B agresivo y con alta probabilidad de curación, deben recibir el tratamiento estándar con R-CHOP 21 y ambulatorio^{28,29}.

RECOMENDACIÓN 5.1.2

¿Deben realizarse ajustes en la periodicidad de administración de ciclos de quimioterapia? ¿Cuál es el intervalo ideal (14 días vs. 21 días)?

Los pacientes con diagnóstico de linfomas B agresivo, no mencionados en la recomendación anterior, deben continuar con el tratamiento estándar R-CHOP a un intervalo de 21 días en forma ambulatoria

Se debe valorar cada caso de manera individual evaluando riesgo/beneficio al tratamiento.

Fuerte a favor

5.1.3 ¿Cuál es el esquema de elección para profilaxis de sistema nervioso central en la etapa de contingencia? (altas dosis de metotrexate sistémico / citarabina vs. administración intratecal)

La identificación de pacientes con linfoma B agresivo con alto riesgo de recurrencia al sistema nervioso central (SNC) es esencial dado su pobre pronóstico. Entre los grupos de riesgo se encuentran los pacientes con un puntaje de IPI-SNC score alto, linfoma primario testicular, linfoma primario de mama y el linfoma doble hit¹⁵⁵.

Diversos estudios han demostrado que existe una menor incidencia de recurrencia al SNC al recibir tratamiento de metotrexate intravenoso/citarabina a altas dosis comparado con metotrexate intratecal; por ejemplo, en la publicación de Cheah et al., la incidencia acumulativa a 3 años de recaída al SNC de R-CHOP más metotrexate intratecal fue de 18%, mientras que el grupo en quienes se agregó citarabina en un esquema de dosis intensiva y metotrexate intravenoso (Hyper-CVAD o CODOXM/IVAC) fue de 2%, y en el grupo que incluyó metotrexate intravenoso de alta dosis más R-CHOP fue de 7%, $p=0,009$ ¹⁵⁶.

La Sociedad Americana de Hematología sugiere que estos pacientes reciban por lo menos dos ciclos de metotrexate intravenoso a altas dosis, cuyo momento debe ser individualizado¹⁵⁷. Ferreri et al. en su publicación describieron la administración de 3-4 cursos de metotrexate intravenoso 3gr/m² cada dos o tres semanas, comenzando cuatro semanas después del último curso de R-CHOP, estrategia que puede ser útil en Latinoamérica en el contexto de esta pandemia por COVID-19, pues postergaría la inmunosupresión y también la disminuiría, dado el uso en forma no combinada^{29,157}. Esta opción alternativa a los esquemas Hyper-CVAD o CODOXM/IVAC que demostraron menor incidencia de recaída al SNC, estaría sustentada también en esta publicación de Cheah et al., en la cual la supervivencia global a 3 años, si bien fue de 89,2% con estos últimos esquemas con altas dosis de citarabina, no fue muy diferente con R-CHOP + metotrexate intravenoso siendo de 86%, siendo superior que la alcanzada por el grupo de R-CHOP + metotrexate intratecal donde fue de 68%¹⁵⁶.

RECOMENDACIÓN 5.1.3

¿Cuál es el esquema de elección para profilaxis de sistema nervioso central en la etapa de contingencia? (altas dosis de metotrexate sistémico / citarabina vs. administración intratecal)

En pacientes con linfoma de Burkitt y alto riesgo de recurrencia en el SNC se recomienda esquemas Hyper-CVAD o CODOXM/IVAC en instituciones libres de COVID-19 y que cuenten con los recursos suficientes para acortar las estancias hospitalarias de estos esquemas y tomar todas las medidas necesarias para disminuir el riesgo de contagio por coronavirus.

En instituciones donde existan limitaciones para garantizar disminuir el riesgo de contagio por COVID-19 durante esta época de pandemia, se recomienda usar esquema R-CHOP seguido 4 semanas después de 3 cursos de metotrexate intravenoso cada 3 semanas.

En pacientes con linfoma B agresivo y con alto riesgo de recurrencia al SNC, no se recomienda metotrexate intratecal y deben recibir tratamiento de metotrexate endovenoso a altas dosis, como mínimo 2 cursos, asociado a la quimioterapia estándar.

La adición de quimioterapia con metotrexate intratecal es una opción para aquellos pacientes con esquema R-DA-EPOCH, en el cual la adición de metotrexate endovenoso resulta complejo.

Se debe valorar cada caso de manera individual evaluando riesgo/beneficio al tratamiento.

Fuerte a favor

5.2 Linfomas B de bajo grado

5.2.1 ¿Se deben utilizar protocolos intensivos para linfomas del manto durante esta pandemia por COVID-19?

El linfoma del manto como parte de los linfomas indolentes solo debe ser tratado durante esta pandemia en los casos que se encuentre sintomático, y se debe procurar la estrategia "Watch and Wait" siempre que sea posible, aunque esto ocurre en la minoría de casos^{30,130}. Las guías internacionales como por ejemplo las de NCCN recomiendan una vez tomada la decisión de tratar, los protocolos intensivos solamente para los estadios II con masa bultosa, Estadios III o IV que tengan comportamiento agresivo, incluyendo aquellos con mutación TP53 y que sean candidatos a trasplante¹³⁶. Sin embargo, estos regímenes intensivos de quimioterapia se acompañan de un perfil de toxicidad significativo relacionado con el tratamiento, incluyendo linfopenia (88%), trombocitopenia (85%), neutropenia (83%), neutropenia febril (15%), mucositis e infecciones graves, diarrea, náuseas, emesis y eritemas cutáneos; contraproducentes todos en este contexto de la pandemia por COVID-19, si las Instituciones no pueden garantizar acortar las estancias hospitalarias

de estos esquemas y tomar todas las medidas necesarias para disminuir el riesgo de contagio por coronavirus¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

En la situación actual de pandemia por COVID-19, sociedades internacionales como ASH y el Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) no están recomendando que en estos pacientes con linfoma del manto sean sometidos a trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH) dado su valor incierto^{30,130}. Además, en nuestro contexto latinoamericano, a pesar de tener unidades de Trasplantes de Precusores Hematopoyéticos de alta tecnología y con la capacidad científica de llevar a cabo dichos trasplantes de la mejor manera; el acceso real es bajo y limitado, por el bajo número de camas para la demanda y los problemas administrativos, dado el alto costo de esta modalidad de tratamiento, llevando en muchos casos a retrasos adicionales, deletéreos en esta época de contingencia.

Los esquemas con dosis altas de citarabina resultan ser suficientemente eficaces en términos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global para evitar el TAPH, por ende, si el tratamiento ya está iniciado, sería mejor no suspenderlo o modificarlo¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

En el escenario de la enfermedad recurrente/recaída tampoco se hacen necesario protocolos intensivos, puesto que existen alternativas orales más convenientes en esta época de pandemia como lo son ibrutinib (SLP y SG a 24 meses de 31% y 47%, respectivamente)¹⁶¹, siendo mejor que opciones como temsirolimus con SLP de 14,6 meses versus 6,2 meses, respectivamente)¹⁶², acalabrutinib (En una mediana de seguimiento de 15,2 meses, 81% pacientes lograron una respuesta general y 40% pacientes lograron una respuesta completa. Las tasas a 1 año de SLP y la SG fueron 67% y 87%, respectivamente)¹⁶³ o lenalidomida +/- rituximab (por ejemplo, con resultados reportados de una mediana de SLP de 11,1 meses y de SG de 24,3 meses)¹⁶⁴.

RECOMENDACIÓN 5.2.1

¿Se deben utilizar protocolos intensivos para linfomas del manto durante esta pandemia por COVID-19?

En el escenario de enfermedad recurrente se recomienda dar prelación a tratamientos orales que limiten el desplazamiento y riesgo de contagio por SARS-CoV-2 como ibrutinib, acalabrutinib o R2 (revlimid -lenalidomida- + rituximab), según aprobación respectiva por las instituciones regulatorias de cada país. Lenalidomida es la menos recomendada de estas opciones por el riesgo de neumonitis asociada.

Durante la época de pandemia por COVID-19 no se recomiendan protocolos intensivos para linfomas del manto diagnosticados de novo, ya que el TAPH no está recomendado durante esta época.

Regímenes de inducción como R-CHOP/R-bendamustina son razonables durante este periodo de pandemia.

La adición de quimioterapia con metotrexate intratecal es una opción para aquellos pacientes con esquema R-DA-EPOCH, en el cual la adición de metotrexate endovenoso resulta complejo.

En pacientes que ya estén recibiendo protocolos intensivos con altas dosis de citarabina, se recomienda continuarlo sin interrupciones o modificaciones.

Fuerte a favor

5.2.2 ¿Cuál es el enfoque recomendado para la terapia inicial en pacientes con linfomas de bajo grado, durante la contingencia por COVID-19?

Se debe procurar la espera vigilante y diferir los tratamientos como la estrategia preferida siempre que sea posible; teniendo en cuenta la fisiopatología de estos linfomas, donde su baja tasa de proliferación permite que, si el tratamiento se administra posteriormente, no se afectarán los resultados en supervivencia libre de progresión y global, en forma significativa¹³⁰.

Si el tratamiento llegase a ser requerido por los síntomas prominentes en el paciente, se debe seleccionar el tratamiento menos intensivo posible para evitar inmunosupresión y esquemas que impliquen el menor desplazamiento a instituciones de salud, para disminuir el riesgo de contagio por COVID-19¹.

En los LNH indolentes de novo ningún esquema de inducción ha demostrado mejoría de sobrevida global sobre lo otro^{165,166}. El estudio BRIGHT con 5 años de seguimiento demostró mejores resultados en sobrevida libre de progresión (SLP) con RB (66%) vs. R-CHOP / R-CVP 56% (HR= 0,61; p=0,0025). La mielotoxicidad y frecuencia de infecciones es menor en la combinación rituximab-bendamustina (RB) datos de 30% y 37%, respectivamente, versus el protocolo R-CHOP sin factores estimulantes de granulocitos estricto, con datos reportados de 68 % y 50% (p=<0,0001). Sin embargo, la mortalidad reportada por infección fue de 6 de 224 casos en el brazo BR versus 3 de 223 casos en el brazo R-CHOP / R-CVP^{167,168}. Además, en el estudio de obinutuzumab+quimioterapia versus rituximab+quimioterapia (GALLIUM Trial) para paciente

con linfoma folicular y linfomas de la zona marginal en primera línea, también hubo un incremento de infecciones serias grado 3-5 en el brazo de bendamustina (brazo de bendamustina con 686 pacientes tuvieron 20 infecciones serias grado 3-5 con obinutuzumab y 26 con rituximab, mientras que en los brazos CHOP con 399 pacientes y CVP con 717 pacientes, fueron 4 y 3, así como 2 y 4, respectivamente), llevando a una advertencia de la FDA respecto al uso de bendamustina¹⁶⁹.

Los protocolos CHOP-like con soporte del factor de crecimiento tienen menor riesgo de infecciones e inmunosupresión.

RECOMENDACIÓN 5.2.2

¿Cuál es el enfoque recomendado para la terapia inicial en pacientes con linfomas de bajo grado durante la contingencia por COVID-19?

En pacientes con linfomas de bajo grado en que el tratamiento está indicado por criterios de GELF o Mippi score, pero en la ausencia de síntomas o con síntomas mínimos, se recomienda el aplazamiento del tratamiento por 3 meses o más con monitoreo cercano clínico y con imágenes.

En casos de afectación ganglionar localizada en una región anatómica se recomienda radioterapia limitada (2 Gy x 2).

Considerar la monoterapia con anticuerpo monoclonal anti-CD20 en lugar de protocolos que combinen estos anticuerpos con poliquimioterapia, cuando clínicamente sea posible según la carga de la enfermedad.

Se recomiendan los protocolos con obinutuzumab o rituximab + poliquimioterapia CHOP-like/ bendamustina con soporte de factores de crecimiento para los casos que no se ajusten a las dos recomendaciones anteriores, dado el contexto latinoamericano y actual por la pandemia COVID-19.

Fuerte a favor

5.2.3 ¿Se debe hacer uso de esquemas de intensificación tardía durante la pandemia para linfomas de bajo grado?

Por lo general, las guías internacionales recomiendan en linfomas indolentes que las estrategias de terapias de altas dosis seguida por TAPH se utilicen tras obtener respuestas completas con regímenes intensivos previos, obteniendo posterior a ello respuestas completas en 85% a 90% después de TAPH, lo que se traduce en remisiones e intervalos libres de enfermedad mucho más duraderos^{52,170-175}.

Sin embargo, en esta época de pandemia por COVID-19 ya se había mencionado en las recomendaciones anteriores como no se aconsejan los esquemas intensivos que deben preceder dichos esquemas de intensificación

tardía. Además, la propagación comunitaria de la enfermedad COVID-19 tiene el potencial de disminuir capacidad de donación de la población y con ello comprometer también la capacidad de administrar hemoderivados a receptores potenciales post intensificaciones terapéuticas, entre otras múltiples razones que afectan la factibilidad de esta estrategia.

Se había mencionado adicionalmente, que teniendo en cuenta las consideraciones normativas y éticas se debe procurar por diferir los TAPH siempre que sea posible, recomendando la discusión e individualización de cada caso con el equipo a cargo, aplicando los principios de equidad, transparencia, proporcionalidad y claridad así como documentación clara y escrita de las decisiones y sus razones, para su revisión posterior una vez que situación de la pandemia se controle y la capacidad de los servicios de salud se restablezca.

En linfomas indolentes con intenciones terapéuticas no curativas, se impone la necesidad de privilegiar control de enfermedad sobre la toxicidad en términos de mielosupresión/ inmunosupresión.

RECOMENDACIÓN 5.2.3

¿Se debe hacer uso de esquemas de intensificación tardía durante la pandemia para linfomas de bajo grado?

No se recomiendan los esquemas de intensificación tardía durante la pandemia por COVID-19 para linfomas de bajo grado

En pacientes que ya hubiesen iniciado dichos esquemas de intensificación tardía, se deben continuar adelante, tomando por un lado todas las medidas para disminuir la inmunosupresión y su presencia en zonas de mayor riesgo de contagio, y por otro lado, siempre y cuando exista una oferta real y oportuna del TAPH en la situación actual

Fuerte a favor

5.2.4 ¿Es prudente suspender o ajustar la terapia de mantenimiento en linfomas indolentes CD20+, durante la contingencia por COVID-19?

El mantenimiento con rituximab (para linfoma folicular-LF) y obinutuzumab (para LF y linfoma de la zona marginal-LZM) después de la inmunquimioterapia de inducción proporciona un beneficio significativo a largo plazo en la supervivencia libre de progresión (SLP), pero no en la sobrevida global (SG)^{166,176,177}. En el reporte a largo plazo del estudio PRISMA, la mediana para la

SLP fue de 10,5 años en el brazo de mantenimiento de rituximab en comparación con 4,1 años en el brazo de observación (HR: 0,61; IC del 95%: 0,52 a 0,73; P=0,001); no se observó diferencia de SG en pacientes asignados aleatoriamente a mantenimiento u observación de rituximab (HR: 1,04; IC 95%: 0,77 a 1,40; P = 0,7948) con SG a 10 años de aproximadamente el 80% en ambos brazos del estudio². Con respecto al obinutuzumab, el estudio GALLIUM en primera línea demostró que la quimioterapia basada en obinutuzumab resultó en un riesgo significativamente menor de progresión, recaída o muerte que la quimioterapia basada en rituximab (estimado a 3 años tasa de SLP 80,0% vs. 73,3%, respectivamente)¹⁶⁶.

En el escenario de recaído/refractario el estudio GADOLIN, que incluyó LNH indolentes CD20+, incluyendo LF, LZM y linfoma linfocítico de célula pequeña demostró que la mediana de SLP en pacientes con intención a tratar fue de 25,8 meses con obinutuzumab+bendamustina y 14,1 meses en el brazo de monoterapia con bendamustina (HR: 0,57; IC 95%: 0,44 a 0,73; P <.001). La SG también se prolongó (HR: 0,67; IC del 95%: 0,47 a 0,96; P = 0,027)¹⁷⁸.

En LNH del Manto el mantenimiento con rituximab es una recomendación categoría 1 en las guías del NCCN tras obtener respuesta completa después de terapia de altas dosis seguido de TAPH (estas últimas no recomendadas en el contexto de la pandemia por COVID-19 como se describió anteriormente) y después de terapias menos agresivas como R-CHOP o Hyper-CVDAD modificado para mayores de 65 años (un estudio prospectivo sugiere no beneficio después de bendamustina rituximab, y no ha sido probado en protocolos VR-CAP o RBAC500)^{52,179-183}. Por ejemplo, el mantenimiento con rituximab para pacientes de edad avanzada después de la inducción de R-CHOP permite alcanzar una SG a 4 años de 87% vs 63% en un brazo control con interferón)¹⁸³. Los pacientes en respuestas parciales no se ven favorecidos con el mantenimiento⁵².

Sin embargo, la administración de estas terapias de mantenimiento requeriría acudir a su aplicación en las instituciones, lo cual implicaría el riesgo de contagio por COVID-19, infección esta que tiene un riesgo significativo de complicaciones y mortalidad, como ya se ha mencionado.

RECOMENDACIÓN 5.2.4

¿Es prudente suspender o ajustar la terapia de mantenimiento en linfomas indolentes CD20+ durante la contingencia por COVID-19?

En pacientes con LF, LZM, MW y LCM después de la inmunoterapia de inducción, no se recomienda el mantenimiento con anticuerpo monoclonal anti-CD20, hasta tanto no logremos superar la pandemia por COVID-19, pues pueden ser mayores los riesgos que los beneficios.

En pacientes con LF, LZM y linfoma linfocítico de célula pequeña recaído/refractario donde se ha demostrado un beneficio en SG con el mantenimiento con obinutuzumab tras régimen de bendamustina-obinutuzumab, se debe sopesar dicho beneficio sobre el riesgo de contagiarse por COVID-19 al acceder a la institución en salud para la administración cada 2 meses hasta por 2 años.

En pacientes con linfoma del manto tratados con terapias menos agresivas en inducción como R-CHOP o Hyper-CVDAD modificado para mayores de 65 años que obtienen respuesta completa después de dicha inducción, donde se ha demostrado un beneficio en SG con el mantenimiento con rituximab se debe sopesar dicho beneficio sobre el riesgo de contagiarse por COVID-19 al acceder a la institución de salud para la administración cada 3 meses hasta por 2 años.

En pacientes que ya se encuentran recibiendo mantenimiento con rituximab u otro anti-CD20, se recomienda, sopesando el riesgo/beneficio, suspender el tratamiento de mantenimiento por 3 meses y revalorar, según la evolución de la pandemia.

Fuerte a favor

5.3 Linfomas de Hodgkin

5.3.1. ¿Se deben ajustar las dosis o suspender la bleomicina por potencial toxicidad pulmonar durante la pandemia por COVID-19?

La toxicidad pulmonar por bleomicina en pacientes portadores de linfoma de Hodgkin alcanza hasta un 18%, con una mortalidad de hasta 24% de los casos afectados¹⁸⁴. Teniendo en cuenta esto, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) señala que luego del segundo ciclo de ABVD, la bleomicina debe ser discontinuada en pacientes mayores de 60 años¹⁸⁵. Esta toxicidad referida se describe bajo las formas clínicas de neumonitis, fibrosis pulmonar o neumonitis eosinofílica, cuya etiología se basa en la producción de estrés oxidativo y liberación de citoquinas, similar fisiopatología que ocurre en el daño pulmonar inducido por coronavirus^{186,187}.

A pesar de ello, las alternativas de tratamiento que plantean sociedades internacionales como ASH, no han favorecido principalmente los esquemas con reducción o retiro de la bleomicina, porque las alternativas implicarían realizar radioterapia al ser un tratamiento

intrahospitalario incrementa el riesgo de contagio por COVID-19. Así por ejemplo, en las recomendaciones con fecha 30 de marzo del 2020, para la enfermedad estadio clínico I-II con pronóstico favorable sugiere 2 ciclos de ABVD y radioterapia 20Gy, si cumple criterios GHSG HD10, pero dado que la radioterapia conlleva múltiples visitas a la institución de salud, considera válida la alternativa de ABVD x 4 con un PET/CT interino. En enfermedad estadio clínico I-II, con pronóstico desfavorable basados en estudios como el RAPID y el EORTC H10 recomiendan ABVD 6 ciclos con un PET/CT interino o ABVD x 4 ciclos + 30Gy, siendo de preferencia lo primero para no hacer uso de radioterapia²⁹.

Sin embargo, hay dos planteamientos específicos que favorecen la reducción de la bleomicina. Primero, en enfermedad en estadio IIB a IV, está indicado el uso de ABVD x 2 ciclos, y si se logra obtener un PET/CT interino para este momento negativo, se puede omitir la bleomicina en los siguientes ciclos (protocolo seguido de AVD del 3° al 6° ciclo), siendo descrito por Johnson P et al. que la tasa de SLP a 3 años y la tasa de SG en el grupo ABVD fueron 85,7% y 97,2%, respectivamente, mientras que las tasas correspondientes en el grupo AVD fueron 84,4% y 97,6%¹⁸⁸. Segundo, en países donde existe disponibilidad de brentuximab vedotin en tratamiento de primera línea para linfoma de Hodgkin (LH) clásico estadio III o IV, es factible el esquema de AAVD, según el estudio ECHELON-1; donde este protocolo tuvo una eficacia superior a la ABVD con un riesgo combinado de progresión, muerte o respuesta incompleta de 4,9 puntos porcentuales más bajo, cumpliéndose el cometido también de una toxicidad pulmonar de grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes que recibieron AAVD versus el 3% de los que recibieron ABVD. Además, entre las muertes que ocurrieron durante el tratamiento, 7 de 9 en el grupo AAVD se asociaron con neutropenia y 11 de 13 en el grupo ABVD se asociaron con toxicidad relacionada con los pulmones¹⁸⁹.

RECOMENDACIÓN 5.3.1

¿Se deben ajustar las dosis o suspender la bleomicina por potencial toxicidad pulmonar durante la pandemia por COVID-19?

En países donde exista aprobación y disponibilidad de brentuximab vedotin en tratamiento de primera línea para LH clásico estadio III o IV, se recomienda el esquema de AAVD.

De no poderse lo anterior, en LH clásico estadio IIB a IV, tras el uso de ABVD x 2 ciclos, si se logra obtener un PET/CT interino para ese momento negativo, se recomienda AVD del 3° al 6° ciclo.

Se recomienda omitir la bleomicina en pacientes mayores de 60 años, con comorbilidades crónicas y/o unfit por pobre estado funcional (ECOG de 2 o más).

Fuerte a favor

5.3.2 ¿Se debe emplear de forma rutinaria PET scan corporal total en la contingencia? (Valoración inicial/ intermedia/de fin de tratamiento)

El LH es una de las neoplasias hematológicas con mejor tasa de curación tras la primera línea de tratamiento, de ahí que tiene una prioridad aún en el contexto de esta pandemia. Existe evidencia científica que señala la superioridad del PET-FDG respecto a la tomografía contrastada (TC) tanto hacia la valoración inicial como hacia el final de tratamiento, en la evaluación de estadiaje clínico, pronóstico y la toma de decisiones del tratamiento¹⁹⁰. El rol del PET interino, dado su alto valor predictivo negativo, es de utilidad en el de escalamiento del tratamiento, lo cual resulta bastante benéfico en esta época de pandemia, pues así se logra limitar la exposición de los pacientes a situaciones con riesgo de contagio por SARS-CoV-2^{191,192}. De esta forma, ASH en sus recomendaciones reciente frente a esta pandemia²⁹, considera válida la alternativa de ABVD x 4 con un PET/CT interino para la enfermedad estadio clínico I-II, con pronóstico favorable; en enfermedad estadio clínico I-II, con pronóstico desfavorable recomiendan ABVD 6 ciclos con un PET/CT interino. Para la enfermedad en estadio avanzado el PET/TC interino puede permitir la eliminación de bleomicina en los ciclos 3-6 como se mencionó en la recomendación anterior¹⁹³.

Sin embargo, la disponibilidad de la PET/CT es una problemática en algunos de nuestros centros, acceso que se limitará aún más en esta época de pandemia¹⁹¹.

En el contexto de instituciones donde no se pudiera realizar el manejo con PET/CT, Sociedades Oncológicas como la europea (ESMO), contemplan la posibilidad de utilizar tomografía computada (TC) contrastada luego de 4 ciclos de quimioterapia y antes del uso de radioterapia según el estadio clínico del paciente¹⁸⁵.

RECOMENDACIÓN 5.3.2

¿Se debe emplear de forma rutinaria PET scan corporal total en la contingencia? (Valoración inicial/ intermedia/de fin de tratamiento)

Se recomienda el uso de PET/CT solamente si su obtención con llevaría a un cambio en el manejo clínico del paciente (VG. cambio a un esquema de tratamiento menos intensivo).

En la enfermedad estadio clínico I-II, con pronóstico favorable, no se recomienda PET/CT interino.

En enfermedad estadio clínico I-II, con pronóstico desfavorable se recomienda PET/CT solo si se plantea disminuir el número de ciclos de ABVD o disminuir el número de ciclos que contengan bleomicina.

En enfermedad en estadio IIB a IV, se recomienda PET/CT interino tras 2 ciclos de ABVD buscando poder omitir la bleomicina en los siguientes ciclos.

En pacientes con LH clásico estadio III o IV empleando el esquema de AAVD no se recomienda el PET/CT pues no modificaría la conducta de manejo.

De no poder utilizarse rutinariamente el PET/CT por no contarse al momento con el recurso, se puede utilizar TC contrastada luego de 4 ciclos de quimioterapia y antes del uso de radioterapia.

Fuerte a favor

5.4 Linfomas de células T

5.4.1 ¿Es prudente la administración de esquemas basados en L o P-Asparaginasa durante la etapa de contingencia? (Linfomas Nk/T)

Los linfomas Nk/T de tipo nasal son conocidos por su distribución geográfica y su potencial agresividad, y el uso de la L-Asparaginasa en los esquemas de tratamiento revolucionó el manejo de esta enfermedad. El principal inconveniente en su uso es la vía de administración parenteral en diferentes días, lo que plantea el requerimiento como mínimo de un proveedor de salud domiciliario; o intravenosa cuando se trata de esquemas que incluyen P-Asparaginasa^{194,195}.

El siguiente inconveniente en su uso es el monitoreo que requiere respecto a enzimas hepáticas, bilirrubinas, amilasa, lipasa y factores de coagulación para prevenir complicaciones como pancreatitis, trombosis, eventos hemorrágicos, eventos que pueden presentarse hasta en un 20%; y otros como anafilaxia, donde solo esta última situación disminuye con el uso de P-Asparaginasa^{194,196,197}. No obstante, P-Asparaginasa tiene acceso limitado en muchos países.

Lastrombosis por L-Asparaginasa más glucocorticoides dan lugar a eventos severos nivel de las venas periféricas o centrales en 1 a 5% de los casos, como consecuencia de disminución de los niveles de antitrombina III, plasminogeno, proteína C, proteína S, disminución de la actividad fibrinolítica; alterando el tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina

parcial y tiempo de sangrado. Aumenta su frecuencia en presencia de catéter venoso central y en menor medida trombofilias. Sin embargo, también puede asociarse a coagulopatía, tendencia hemorrágica, prolongación de tiempos de coagulación^{197,198}.

La infección por COVID-19 también se asocia con coagulopatía; en un estudio con 449 pacientes con COVID-19 grave, de los cuales 99 de ellos recibieron heparina (principalmente con heparina de bajo peso molecular, HBPM) durante 7 días o más, logrando con ello una mortalidad a los 28 días más baja que la de los no usuarios (P=0,017), sobre todo si cumplen con los criterios de coagulopatía inducida por sepsis y dímero D marcadamente elevado¹⁹⁹.

RECOMENDACIÓN 5.4.1

¿Es prudente la administración de esquemas basados en L o P-Asparaginasa durante la etapa de contingencia? (linfomas Nk/T)

En enfermedad localizada, mantener el uso de esquemas no basados en asparaginasa asociados a radioterapia concurrente. Si la radioterapia implica riesgo para el paciente por la condición de la institución, se recomiendan esquemas secuenciales, teniendo en cuenta que estos utilizan asparaginasa.

En enfermedad localizada no se recomiendan regímenes de alta intensidad, con potencial de toxicidad para el paciente.

En enfermedad avanzada, se recomienda mantener el uso de asparaginasa mientras sea posible, privilegiando esquemas menos agresivos que implican menor riesgo de neutropenia y menos días de aplicación de asparaginasa respecto a regímenes como SMILE. De estar disponible preferir P-aspariginasa por su menor incidencia de reacciones adversas, incluyendo coagulopatía.

Fuerte a favor

Conclusiones

A continuación, resaltamos en tres categorías las conclusiones generales del Consenso del Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL) para el manejo del linfoma en estado de pandemia SARS-CoV-2 / COVID-19.

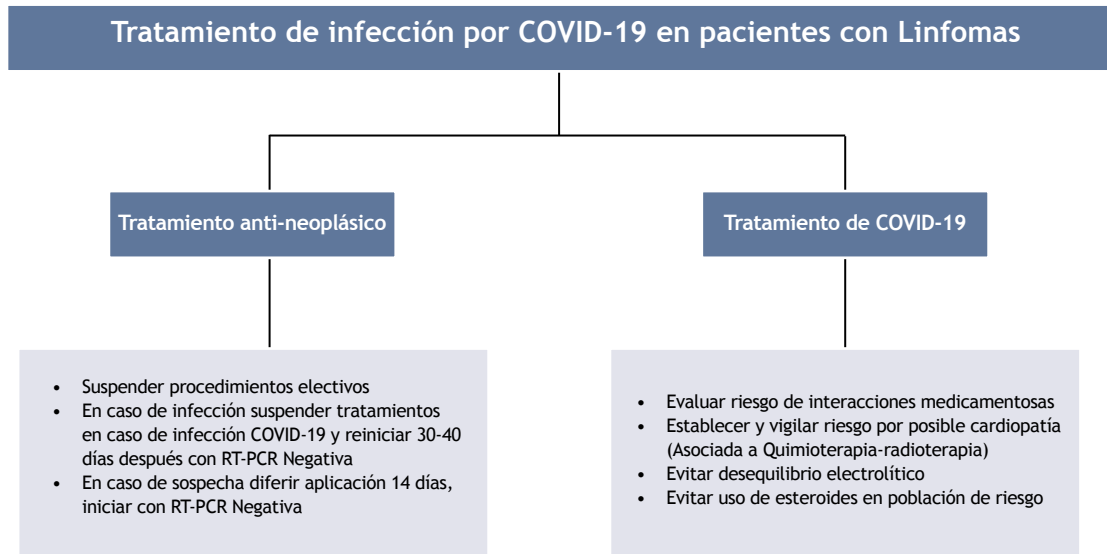
Diagrama de flujo 1.

Tratamiento de linfoma en pandemia COVID-19	Linfomas No Hodgkin					
	1ª Línea	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th style="background-color: #d9e1f2;">Linfoma de alto grado (Agresivos)</th> <th style="background-color: #d9e1f2;">Linfoma de bajo grado (Indolentes)</th> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> No diferir inicio de tratamiento Evitar administración de esquemas infucionales Procurar aplicaciones ambulatorias (cada 21 días) Administrar etopósido (dosis densas) solo en: <ul style="list-style-type: none"> LBDCG doble expresor o doble "hit" LPM Linfomas asociados a VIH Linfomas de Burkitt ALCL (<60 años, bajo riesgo) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Inicio de tratamiento en alta carga tumor al e indicación estricta de manejo (GELF, MPI) Considerar uso de medicamentos de administración oral <ul style="list-style-type: none"> Precaución con lenalidomida por riesgo de neumonitis Recomendable R/G-CHOP Like/Bendamustine Limitar esquemas de alta intensidad para LM Omitir intensificación tardía Enfermedad localizada: evaluar monoterapia/RT local </td> </tr> </table>	Linfoma de alto grado (Agresivos)	Linfoma de bajo grado (Indolentes)	<ul style="list-style-type: none"> No diferir inicio de tratamiento Evitar administración de esquemas infucionales Procurar aplicaciones ambulatorias (cada 21 días) Administrar etopósido (dosis densas) solo en: <ul style="list-style-type: none"> LBDCG doble expresor o doble "hit" LPM Linfomas asociados a VIH Linfomas de Burkitt ALCL (<60 años, bajo riesgo) 	<ul style="list-style-type: none"> Inicio de tratamiento en alta carga tumor al e indicación estricta de manejo (GELF, MPI) Considerar uso de medicamentos de administración oral <ul style="list-style-type: none"> Precaución con lenalidomida por riesgo de neumonitis Recomendable R/G-CHOP Like/Bendamustine Limitar esquemas de alta intensidad para LM Omitir intensificación tardía Enfermedad localizada: evaluar monoterapia/RT local
	Linfoma de alto grado (Agresivos)	Linfoma de bajo grado (Indolentes)				
	<ul style="list-style-type: none"> No diferir inicio de tratamiento Evitar administración de esquemas infucionales Procurar aplicaciones ambulatorias (cada 21 días) Administrar etopósido (dosis densas) solo en: <ul style="list-style-type: none"> LBDCG doble expresor o doble "hit" LPM Linfomas asociados a VIH Linfomas de Burkitt ALCL (<60 años, bajo riesgo) 	<ul style="list-style-type: none"> Inicio de tratamiento en alta carga tumor al e indicación estricta de manejo (GELF, MPI) Considerar uso de medicamentos de administración oral <ul style="list-style-type: none"> Precaución con lenalidomida por riesgo de neumonitis Recomendable R/G-CHOP Like/Bendamustine Limitar esquemas de alta intensidad para LM Omitir intensificación tardía Enfermedad localizada: evaluar monoterapia/RT local 				
	2ª Línea	<ul style="list-style-type: none"> Balance riesgo/beneficio en enfermedad refractaria Procurar aplicaciones ambulatorias Considerar nuevas terapias de segunda línea en PTCL 				
Rituximab/Obinotuzumab						
<ul style="list-style-type: none"> Considerar omisión en curva ascendente Procurar vía SC de estar disponible Diferir inicio de mantenimiento /espaciar (3m) 						
Linfomas Hodgkin						
<ul style="list-style-type: none"> No diferir inicio de tratamiento De tener disponibilidad considerar uso de brentuximab vedotin en primera línea (AAVD) Si ABVD, considerar AVD a partir de ciclo 3 si PET intermedio negativo Omitir bleomicina en >60 años o con comorbilidades PET scan intermedio solamente si lleva a cambio de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> No en estadios tempranos 						

Diagrama de flujo 2.

Aspectos generales en la atención de pacientes con linfomas durante la contingencia por la pandemia de COVID-19	
Aspectos de la atención	<ul style="list-style-type: none"> Procurar siempre atención ambulatoria: <ul style="list-style-type: none"> Tele-orientación/Tele-consulta Toma domiciliar de exámenes (indispensales) si es posible En pacientes sin signos de alarma, diferir toma de estudios de MO, LCR Espaciar periódicamente de controles Usar herramientas diagnósticas disponibles, diferir aquellas que requieren amplios desplazamientos o mayor exposición a SARS-COV2 <ul style="list-style-type: none"> No realizar evaluaciones de respuesta no necesarias Diferir controles de pacientes con intención curativa Priorizar atención de pacientes con intención curativa
Inmunosupresión-Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias granulocíticas en todo los pacientes con riesgos superior a 10% de NF <ul style="list-style-type: none"> Precaución en pacientes que reciben Bleomicina Procurar uso de presentación pegilada Si se encuentra disponible evaluar uso de dispositivos de aplicación programada Profilaxis antimicrobiana convencional <ul style="list-style-type: none"> Precaución en uso de macrólidos y fluoroquinolonas
Transfusiones	<ul style="list-style-type: none"> Incentivar donantes Evitar donación de pacientes COVID+ o con sospecha por al menos 4 semanas Búsqueda activa y tratamiento de causas desencadenantes de anemia En caso de escasez limitar transfusiones a indicación clínica: <ul style="list-style-type: none"> Compromiso Hemodinámico (GRE) - Sangrado activo (PLT)
Radioterapia (RT)	<ul style="list-style-type: none"> Valoración multidisciplinaria Estadificación de prioridad de RT (Niveles 1 a 5) Procurar uso de técnicas de administración corta-acelerada
Profilaxis/Compromiso de SNC	<ul style="list-style-type: none"> Esquemas CODOX-M/HIVAC/HyperCVAD solamente en instituciones libres de COVID-19 <ul style="list-style-type: none"> Minimizar estancias hospitalarias prolongadas Preferiblemete MTX sistémico a administración intratecal <ul style="list-style-type: none"> Salvo en pacientes con protocolos infusionales tipo R-EPOCH DA
Transplante de Precursores Hematopoyéticos (TPH)	<ul style="list-style-type: none"> No diferir trasplantes urgentes, con alto riesgo de recaída o en curso Considerar administrar otro ciclo de QT si es posible Diferir TPH en pacientes con RC No TPH en LPCT en 1RC Verificar negatividad de RT-PCR
Estudios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> Limitar reclutamiento salvo en casos que no existan otras alternativas de tratamiento Procurar extender protocolos, seguimiento no presencial, transferir a elegibles

Diagrama de flujo 3.



Bibliografía

- Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI, et al. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):756-8. <https://doi.org/10.7326/M20-1133>
- Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020;31(7):894-901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
- García-Robledo JE, Barrera MC, Tobón GJ. CRISPR/Cas: from adaptive immune system in prokaryotes to therapeutic weapon against immune-related diseases: CRISPR/Cas9 offers a simple and inexpensive method for disease modeling, genetic screening, and potentially for disease therapy. *Int Rev Immunol.* 2020;39(1):11-20. <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1677645>
- Nicholas NS, Apollonio B, Ramsay AG. Tumor microenvironment (TME)-driven immune suppression in B cell malignancy. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(3):471-82. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.11.003>
- de Charette M, Houot R. Hide or defend, the two strategies of lymphoma immune evasion: Potential implications for immunotherapy. *Haematologica.* 2018;103(8):1256-68. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.184192>
- Shree T, Li Q, Brunson AM, Glaser S, Maecker HT, Haile R, et al. Impaired immune health in survivors of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a large population-based study. *Hematol Oncol.* 2019;37:80-1. <https://doi.org/10.1002/hon.502629>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Ito K, Okamoto M, Inaguma Y, Okamoto A, Ando M, Ando Y, et al. Influence of R-CHOP therapy on immune system restoration in patients with B-cell lymphoma. *Oncology.* 2016;91(6):302-10. <https://doi.org/10.1159/000449251>
- Metodología de expertos consenso en medicina. Serie Monografías N° 14: Escuela Andaluza de Salud Pública; 1996.
- Fan J, Liu X, Pan W, Douglas MW, Bao S. Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus Disease-19 in Gansu Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1257-65. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200251>
- Salim Mattar V, Marco González T. Zoonotic emergence of coronavirus: A potential public risk for Latin America. *Revista MVZ Córdoba.* 2018;23(3):6775-7. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1408>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020; 26(4):450-2. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis.* 2020;94:44-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>

15. Chen T, Wu Di, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
16. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
17. Rodríguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano L, Franco-Paredes C, et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 35:101613. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101613>
18. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. COVID-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020;368:m1198. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1198>
19. Báscolo E, Houghton N, Del Riego A. Lógicas de transformación de los sistemas de salud en América Latina y resultados en acceso y cobertura de salud. *Rev Panam Salud Pública*. 2018;42. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.126>
20. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
21. Lee A. Wuhan novel coronavirus (COVID-19): why global control is challenging? *Public Health*. 2020;179:A1-A2. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.02.001>
22. Barquín-García A, Molina-Cerrillo J, Garrido P, García-Palos D, Carrato A, Alonso-Gordo T, et al. New oncologic emergencies: ¿What is there to know about immunotherapy and its potential side effects? *Eur J Intern Med*. 2019;66:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.05.020>
23. Jagannath S, Velasquez WS, Tucker SL, Fuller LM, McLaughlin PW, Manning JT, et al. Tumor burden assessment and its implication for a prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1986;4(6):859-65. <https://doi.org/10.1200/JCO.1986.4.6.859>
24. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Reyes F, Haioun C, Lepage E, et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. *N Engl J Med*. 1993;329(22):1608-14. <https://doi.org/10.1056/NEJM199311253292203>
25. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.1110>
26. Maurer MJ, Ghesquières H, Link BK, Jais JP, Habermann TM, Thompson CA et al. Diagnosis-to-Treatment Interval Is an Important Clinical Factor in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Has Implication for Bias in Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1603-10. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.5198>
27. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, Younes A, von Keudell G, López-Guillermo A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):83. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0132-x>
28. Overview | COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments | Guidance | NICE. [Cited 2020 Apr 1]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng161#_XoQIEhHjM-c.mendeley
29. American Society of Hematology. COVID-19 and Aggressive Lymphoma: Frequently Asked Questions. 2020; [Accessed Apr 5, 2020]. Available at: <https://www.hematology.org/COVID-19/COVID-19-and-aggressive-lymphoma>.
30. GELTAMO. Recomendaciones del Comité Científico del grupo GELTAMO para el manejo de los pacientes con linfoma durante la crisis del Covid-19. [Accessed Apr 3, 2020]. Available at: <https://www.geltamo.com/images/PDF/Recomendaciones%20linfomas%20Covid-19%2019%20MARZO%202020.pdf>.
31. Dang X, Ogbu S, Zhao J, Nguyen L, Cao D, Nguyen L, et al. Inhibition of topoisomerase IIA (Top2 α) induces telomeric DNA damage and T cell dysfunction during chronic viral infection. *Cell Death Dis*. 2020;11(3):196. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2395-2>
32. Pedersen MØ, Gang AO, Brown P, Pedersen M, Knudsen H, Nielsen SL, et al. Real-world data on young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP or R-CHOEP - MYC, BCL2 and BCL6 as prognostic biomarkers. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186983. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186983>
33. Ganesan P, Ganesan TS, Atreya H, Kannan K, Radhakrishnan V, Dhanushkodi M, et al. DA-EPOCH-R in Aggressive CD 20 Positive B Cell Lymphomas: Real-World Experience. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018;34(3):454-9. <https://doi.org/10.1007/s12288-017-0901-1>
34. Beaven AW, Diehl LF. Peripheral T-cell lymphoma, NOS, and anaplastic large cell lymphoma. *Hematology Am Soc. Hematol Educ Program*. 2015;2015:550-8. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.550>
35. Cederleuf H, Bjerregård Pedersen M, Jerkeman M, Relander T, d'Amore F, Ellin F. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*. 2017;178(5):739-46. <https://doi.org/10.1111/bjh.14740>
36. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer*. 1998;34(10):1514-21. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(98\)00228-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(98)00228-7)
37. Kroschinsky F, Friedrichsen K, Mueller J, Pursche S, Haenel M, Prondzinsky R, et al. Pharmacokinetic comparison of oral and intravenous etoposide in patients treated with the CHOEP-regimen for malignant lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;61(5):785-90. <https://doi.org/10.1007/s00280-007-0535-3>
38. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem*. 2019;88:102925. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>
39. Tixier F, Ranchon F, Iltis A, Vantard N, Schwiertz V, Bachy E, et al. Comparative toxicities of 3 platinum-containing chemotherapy regimens in relapsed/refractory lymphoma patients. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):584-90. <https://doi.org/10.1002/hon.2328>

40. Villela L, López-Guillermo A, Montoto S, Rives S, Bosch F, Perales M, et al. Prognostic features and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who do not achieve a complete response to first-line regimens. *Cancer*. 2001;91(8):1557-62. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010415\)91:8<1557::AID-CNCR1165>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010415)91:8<1557::AID-CNCR1165>3.0.CO;2-4)
41. Vardhana SA, Sauter CS, Matasar MJ, Zelenetz AD, Galasso N, Woo KM, et al. Outcomes of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with salvage chemotherapy and intention to transplant in the Rituximab era. *Br J Haematol*. 2017;176(4):591-9. <https://doi.org/10.1111/bjh.14453>
42. Ayers E, Shaoying L, Medeiros L, Bond D, Maddocks K, Torka P, et al. Outcomes in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma after intensive frontline treatment failure. *Cancer*. 2020;126(2):293-303. <https://doi.org/10.1002/cncr.32526>
43. Montoto S, López-Guillermo A, Altés A, Perea G, Ferrer A, Camós M, et al. Predictive Value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in Patients With Follicular Lymphoma at First Progression. *Ann Oncol*. 2004;15(10):1484-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh406>
44. Lansigan F, Horwitz S, Pinter-Brown L, Rosen S, Pro B, His E, et al. Outcomes for Relapsed and Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma Patients after Front-Line Therapy from the COMPLETE Registry. *Acta Haematol*. 2020;143:40-50. <https://doi.org/10.1159/000500666>
45. O'Connor O, Lue J, Sawas A, Amengual J, Deng C, Kalac M, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):257-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30912-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30912-9)
46. Hagemester F. Treatment of relapsed aggressive lymphomas: regimens with and without high-dose therapy and stem cell rescue. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;49 Suppl 1:S13-S20. <https://doi.org/10.1007/s00280-002-0447-1>
47. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kourouk T, et al. Randomized comparison of Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, cisplatin chemotherapy before autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG study LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9593>
48. Dong C, Ni L, Ye F, Chen M, Feng Y, Deng Y, et al. Characterization of anti-viral immunity in recovered individuals infected by SARS-CoV-2. *MedRxiv [Internet]*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20036640>
49. Long Q, Deng H, Chen J, Hu J, Liu B, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *MedRxiv [Internet]*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038018>
50. Cha Z, Li C, Zang Y, Gu H, Guo H, Li J, et al. Adaptive B cell responses in Rituximab-treated diffuse large B cell lymphoma patients during complete remission. *Tumour Biol*. 2016;37(1):829-35. *MedRxiv [Internet]*. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3872-6>
51. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al. Sequential treatment with Rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):196-206. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70300-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70300-X)
52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 1.2020. [Accessed Apr 04, 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
53. Salar A, Avivi I, Bittner B, Bouabdallah R, Brewster M, Catalani O, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of Rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1782-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.2631>
54. Davies A, Merli F, Mihaljević B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous Rituximab versus intravenous Rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e272-e282. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30078-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30078-9)
55. Rituxan (rituximab). [Accessed Mar 03., 2020]. Available at: <https://www.rituxan.com/hcp/dosing-and-administration/rituxan-administration/rituxan-infusion.html>.
56. Davies A, Berge C, Boehnke A, Dadabhoy A, Lugtenburg P, Rule S, et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Adv Ther*. 2017;34:2210-31. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0610-z>
57. European Centre for Disease Prevention and Control. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK - sixth update. 2020. [Accessed Apr 04, 2020]. Available at: <https://translate.google.com/?hl=es>
58. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea, (GELTAMO). Guías de GELTAMO. [Consultado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.geltamo.com/protocolos-2/guias-terapeuticas>.
59. Sociedad Argentina de Hematología. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). [Consultado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/>.
60. Saavedra CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Revista Infectio*. 2020;24(3). <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.851>
61. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
62. The European Medicines Agency, (EMA). Update on treatments and vaccines against COVID-19 under development. 2020; [Accessed Apr 04, 2020]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-treatments-vaccines-against-covid-19-under-development>.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2020; [Accessed Apr 03, 2020]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.

64. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE - Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mielóide en población mayor de 18 años. Colombia 2017. [Consultado el 03 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/content/gu%C3%ADa-Linfomas-en-adultos>.
65. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
66. Hospital Israelita Albert Einstein. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated with Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Alliance COVID-19 Brasil II). [Accessed Mar 30, 2020]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04321278?term=azithromycin&cond=COVID-19&draw=2&rank=1&view=results>.
67. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedmann PA, Ackerman M. Urgent Guidance for Navigating and Circumvention of the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clinic Windland Smit Rice Genetic Hearth Rhythm Clinic*. 2020;95(6):P1213-21. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>
68. Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy - Potential Options. Available at: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_Mar-2020.pdf
69. Shander A, Goobie S, Warne M, Aapro M, Bisbe E, Pérez-Calatayud A, et al. The Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action. *Anesthesia & Analgesia*. 2020;1. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004844>
70. Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1631-3. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>
71. The New York Times. Flattening the Coronavirus Curve. 2020; [Accessed Apr 7, 2020]. Available at: <https://www.nytimes.com/article/flatten-curve-coronavirus.html>.
72. Weinkove R, McQuilten Z, Adler J, Agar M, Blyth E, Cheng A, et al. Managing haematology and oncology patients during the COVID-19 pandemic: interim consensus guidance. *Med J Aus*. 2020;212(10):481-9. <https://doi.org/10.5694/mja2.50607>
73. World Health Organization. Protecting the Blood Supply During Infectious Disease Outbreaks Guidance for National Blood Services. Available at: <https://www.who.int/bloodsafety/publications/protecting-blood-supply/en/>; 2019.
74. Estcourt L, McQuilten Z, Powter G, Dyer C, Curnow E, Wood E, et al. The TREAT Trial (TRial to EvaluAte Tranexamic acid therapy in Thrombocytopenia): safety and efficacy of tranexamic acid in patients with haematological malignancies with severe thrombocytopenia: study protocol for a double-blind randomised controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):592. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3663-2>
75. FDA Statement. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Provides Updated Guidance to Address the Urgent Need for Blood During the Pandemic. 2020. Available at: Coronavirus (COVID-19) Update.
76. FDA Provides Updated Guidance to Address the Urgent Need for Blood During the Pandemic. Accessed Apr 07, 2020.
77. AABB. Statement on Coronavirus and Blood Donation. 2020; [Accessed Apr 07, 2020]. Available at: <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/Statement-on-Coronavirus-and-Blood-Donation.aspx>.
78. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020 Apr 6. pii: 202004168. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
79. Morrison V, Weller E, Habermann T, Li S, Fisher R, Cheson B, et al. Patterns of Growth Factor Usage and Febrile Neutropenia Among Older Patients with Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Treated with CHOP or R-CHOP: The Intergroup Experience (CALGB 9793; ECOG-SWOG 4494). *Leuk Lymphoma*. 2017;58(8):1814-22. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1265111>
80. Al-Shamsi H, Alhazzani W, Alhuraij A, Coomes E, Chemaly R, Almuhanna M, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *The Oncologist*. 2020; 25:1-10. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0213>
81. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020, 16-24 February:1-40.
82. Vehreschild JJ, Bohme A, Cornely OA, Kahl C, Karthaus M, Kreuze KA, et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2014;25(9):1709-18. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu035>
83. Lyman G, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90(3):190-9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006>
84. Arimura K, Inoue H, Kukita T, Matsushita K, Akimoto M, Kawamata N, et al. Acute lung injury in a healthy donor during mobilization of peripheral blood stem cells using granulocyte-colony stimulating factor alone. *Haematologica*. 2005;90:ECR10.
85. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2006;17(Suppl 4):iv25-30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj995>
86. Gutiérrez M, Chabner BA, Pearson D, Steinberg SM, Jaffe ES, Cheson BD, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol*. 2000;18(21):3633-42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.21.3633>
87. Velásquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988;71(1):117-22. <https://doi.org/10.1182/blood.V71.1.117.117>

88. Arvedson T, O’Kelly J, Yang B. Design Rationale and Development Approach for Pegfilgrastim as a Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *BioDrugs*. 2015;29(3):185-98. <https://doi.org/10.1007/s40259-015-0127-4>
89. Aapro M, Boccia R, Leonard R, Camps C, Campone M, Choquet S, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3295-04. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3842-1>
90. Laprise-Lachance M, Lemieux P, Grégoire J. Risk of pulmonary toxicity of bleomycin and filgrastim. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(7):1638-44. <https://doi.org/10.1177/1078155218804293>
91. Zimmer A, Freifeld A. When to use prophylactic antibiotics in neutropenic patients. *Oncology*. 2016;30(9):838-40, 846.
92. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi S, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005;353:977-87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044097>
93. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD004386. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004386.pub3>
94. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018;76(1):20-37. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.10.009>
95. Taplitz R, Kennedy E, Bow E, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):3043-54. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00374>
96. Lyman G, Dale D, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose intensity in aggressive non-Hodgkin’s lymphoma: A nationwide study. *J Clin Oncol*. 2004;22:4302-11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.213>
97. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for lifethreatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000;37:351-60. <https://doi.org/10.3109/10428190009089435>
98. Klausen U, Holmberg S, Holmström M, Jørgensen N, Grauslund J, Svane IM. Novel Strategies for Peptide-Based Vaccines in Hematological Malignancies. *Front Immunol*. 2018;9:2264. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02264>
99. Ogimi C, Krantz EM, Golob JL, Waghmare A, Liu C, Leisenring WM, et al. Antibiotic Exposure Prior to Respiratory Viral Infection Is Associated with Progression to Lower Respiratory Tract Disease in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(11):2293-301. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.05.016>
100. Trébucq A, Decroo T, Van Deun A, Piubello A, Chiang C, Koura K, et al. Short-Course Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Decade of Evidence. *J Clin Med*. 2019;9(1):55. <https://doi.org/10.3390/jcm9010055>
101. Filippi A, Merregalli S, Di Russo A, Levis M, Ciammella P, Michela Buglione, et al. Fondazione Italiana Linfomi (FIL) expert consensus on the use of intensity-modulated and image-guided radiotherapy for Hodgkin’s lymphoma involving the mediastinum. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):62. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01504-8>
102. Burki T. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. *Lancet Oncol*. Published Online April 2, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30217-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30217-5)
103. ASTRO guidance- COVID-19 Recommendations to radiation Oncology Practices. [Accessed Apr 03, 2020]. Available at: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>.
104. Achard V, Tsoutsou P, Zilli T. Radiotherapy in the time of the Coronavirus pandemic: when less is better. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(3):600-1. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.03.008>
105. ESTRO. “Radiotherapy in a time of crisis”, ESTRO Presidents’ statement. [Accessed Apr 03, 2020]. Available at: <https://www.estro.org/About/Newsroom/News/Radiotherapy-in-a-time-of-crisis>.
106. Simcock R, Thomas T, Estes C, Filippi A, Katz M, Pereira IJ, et al. COVID-19: Global radiation oncology’s targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020;22:55-68. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.03.009>
107. NICE (National institute for Health and Care excellence). COVID-19 rapid guideline: delivery of radiotherapy guideline [NG162]. 2020; [Accessed Apr 03, 2020]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG162>
108. Rechner L, Modiri A, Stick L, Maraldo M, Aznar M, Rice SR, et al. Biological optimization for mediastinal lymphoma radiotherapy - a preliminary study. *Acta Oncol*. 2020;1-9. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1733654>
109. Wilson J, Hammond E, Higgins G, Petersson K. Ultra-High Dose Rate (FLASH) Radiotherapy: Silver Bullet or Fool’s Gold? *Front Oncol*. 2020;9:1563. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01563>
110. Kang J, Chae H, Hong J, Yoon D, Kim S, Park JS, et al. Distinct clinical characteristics at diagnosis in patients with late relapses compared with early relapses of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(5):1119-25. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1709831>
111. Lekakis L, Moskowitz C. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. *Hemasphere*. 2019;3(6):e295. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000295>
112. Buege M, Kumar A, Dixon B, Tang L, Pak T, Orozco J, et al. Management of Mantle Cell Lymphoma in the Era of Novel Oral Agents. *Ann Pharmacother*. 2020;54(9):879-98. <https://doi.org/10.1177/1060028020909117>
113. Vassilakopoulos T, Asimakopoulos J, Konstantopoulos K, Angelopoulou M. Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720902911. <https://doi.org/10.1177/2040620720902911>

114. Fossard G, Broussais F, Coelho I, Bailly S, Nicolas-Virelizier E. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers. *Ann Oncol.* 2018;29(3):715-23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx787>
115. Broxmeyer H, Parker G. Impact of COVID-19 and Future Emerging Viruses on Hematopoietic Cell Transplantation and Other Cellular Therapies. *Stem Cells Dev.* 2020;29(10):625-6. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0064>
116. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, SEHH. Recomendaciones del Comité Científico del grupo GELTAMO para el manejo de los pacientes con Linfoma durante la crisis del COVID-19. 2020; [Accessed Mar 30, 2020]. Available at: <https://www.sehh.es/COVID-19/recomendaciones/123783-recomendaciones-del-comite-cientifico-del-grupo-geltamo-para-el-manejo-de-los-pacientes-con-Linfoma-durante-la-crisis-del-COVID-19>.
117. Coronavirus disease COVID-19: EBMT Recommendations update march 30, 2020. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-03/EBMT%20COVID-19%20guidelines%20v.5.1%20%282020-03-30%29.pdf>
118. Kucharski A, Russell T, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: A mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):553-8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30144-4)
119. Mussetti A, Maluquer C, Albasanz-Puig A, Gudiol C, Moreno G, et al. Handling the COVID-19 pandemic in the oncological setting. *Lancet Haematol.* 2020;7(5):e365-e366. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30108-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30108-3)
120. Shuman A, Pentz R. Cancer Research Ethics and COVID-19. *The Oncologist.* 2020;25(6):1-2. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0221>
121. Guidance for NIH-funded Clinical Trials and Human Subjects Studies Affected by COVID-19. 2020; [Accessed Apr 5, 2020]. Available at: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-20-087.html>.
122. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards. Available at: <https://www.fda.gov/media/136238/download>
123. Working Group coordinated by the, EMA. Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. 2020; [Accessed Apr 5, 2020]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_COVID-19_en.pdf.
124. Potenza L, Luppi M, Efficace F, Bruera E, Bandieri E. Early Palliative Care: A Necessary Intervention for Patients Ineligible to Approved Potentially Life-saving CAR T-cell Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(3):201-2. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.12.004>
125. Coronavirus (Covid-19) if you're affected by terminal illness. Last updated: 31 March 2020. Available at: <https://www.mariecurie.org.uk/help/support/coronavirus>
126. Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *B J Haematol.* 2020;189(2):241-3. <https://doi.org/10.1111/bjh.16620>
127. Improving telemedicine helps to minimise risks for cancer patients. Available at: <https://www.esmo.org/oncology-news/improving-telemedicine-helps-to-minimise-risks-for-cancer-patients>
128. National University Cancer Institute of Singapore (NCIS) Workflow Team. A segregated-team model to maintain cancer care during the COVID-19 outbreak at an academic center in Singapore. *Ann Oncol.* 2020;31(7):840-3. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.306>
129. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McDonnell T, Crews JR, Wong TL, et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;1-4. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7560>
130. American Society of Hematology. COVID-19 Resources. 2020; [Accessed Apr 4, 2020]. Available at: <https://www.hematology.org/COVID-19/COVID-19-and-indolent-lymphomas>.
131. ASCO. COVID-19 Patient Care Information. 2020; [Accessed Apr 04, 2020]. Available at: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>.
132. Mangal N, Salem AH, Li M, Menon R, Freise KJ. Relationship between response rates and median progression-free survival in non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of published clinical trials. *Hematol Oncol.* 2017;36(1):37-43. <https://doi.org/10.1002/hon.2463>
133. Centers for Medicare & Medicaid Services. General Provider Telehealth and Telemedicine Tool Kit. [Accessed Apr 04, 2020]. Available at: <https://www.cms.gov/files/document/general-telemedicine-toolkit.pdf>.
134. ATA. 2019 State of the States Report: Coverage and Reimbursement. [Accessed Apr 4, 2020]. Available at: <https://www.americantelemed.org/initiatives/2019-state-of-the-states-report-coverage-and-reimbursement/>
135. American Medical Association. AMA quick guide to telemedicine in practice. 2020; [Accessed Apr 3, 2020]. Available at: <https://www.ama-assn.org/practice-management/digital/ama-quick-guide-telemedicine-practice>.
136. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® & Clinical Resources. [Accessed Apr 03, 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site.
137. American Society of Hematology. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). [Accessed Mar 30, 2020]. Available at: <https://www.hematology.org/COVID-19/COVID-19-and-aggressive-lymphoma>
138. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4):e180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)
139. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating Rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2012;118(16):3977-83. <https://doi.org/10.1002/cncr.26723>
140. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical

- outcomes of the Phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019;37(21):1790-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01994>
141. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet.* 2013;381(9880):1817-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60313-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60313-X)
 142. Purroy N, Bergua J, Gallur L, Prieto J, López LA, Sancho JM, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus Rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol.* 2015;169(2):188-98. <https://doi.org/10.1111/bjh.13273>
 143. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, García-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus Rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;106(7):1569-80. <https://doi.org/10.1002/cncr.21776>
 144. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1915-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308392>
 145. Dunleavy K, Roschewski M, Abramson JS, Link B, Parekh S, Jagadeesh D, et al. Risk-adapted therapy in adults with Burkitt lymphoma: Results of NCI 9177, a multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R [abstract]. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):Abstract 188.
 146. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Norbert P, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol.* 2002;13(8):1264-74. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf253>
 147. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. 2020;41(2):145-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32064853>
 148. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):460-8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70069-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70069-9)
 149. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104(3):634-41. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-2095>
 150. Knauf W, Abenhardt W, Mohm J, Rauh J, Harde J, Kaiser-Osterhues A, et al. Similar effectiveness of R-CHOP-14 and -21 in diffuse large B-cell lymphoma—data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Eur J Haematol.* 2019;103(5):460-71. <https://doi.org/10.1111/ejh.13295>
 151. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without Rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105-16. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70002-0)
 152. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;131(2):174-81. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793984>
 153. Gang AO, Strøm C, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen LM, Bukh A, et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Ann Oncol.* 2012;23(1):147-53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr058>
 154. Wästerlid T, Hartman L, Székely E, Jerkeman M. Impact on survival of addition of etoposide to primary chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Hematol Oncol.* 2017;35(2):151-7. <https://doi.org/10.1002/hon.2256>
 155. Chin CK, Cheah CY. How I treat patients with aggressive lymphoma at high risk of CNS relapse. *Blood.* 2017;130(7):867-74. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-737460>
 156. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer.* 2014;111(6):1072-9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.405>
 157. Ferreri AJM, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzoni M, Citterio G, Fopoli M, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the Rituximab era. *Br J Haematol.* 2015;168(5):654-62. <https://doi.org/10.1111/bjh.13194>
 158. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Ribrag V, Brousse N, Thieblemont c, et al. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus Rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus Rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net) [ASH abstract 151]. *Blood.* 2012;120(21):151. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.151.151>
 159. Merryman RW, Edwin N, Redd R, Bsat J, Chase M, LaCasce A, et al. Rituximab/bendamustine and Rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(5):858-67. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001355>
 160. Ratnasingam S, Casan J, Shortt J, Hawkes E, Gilbertson M, McQuilten Z, et al. Cytarabine-based induction immunochemotherapy in the frontline treatment of older patients with mantle cell lymphoma. 2019;9:13544. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49776-9>
 161. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Brad S, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood.* 2015;126(6):739-45. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-635326>

162. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Santucci Silva R, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4)
163. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith S, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10121):659-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33108-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33108-2)
164. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester F, Neelapu SS, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):716-23. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70200-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70200-0)
165. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, Banat G, Von Grunhagen U, Losem C. 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):1203-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2)
166. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614598>
167. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, 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):984-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00605>
168. Phansalkar K, Amin Ahmed M, Fowler N, Ma L, Noorani M, Tae Lee S, et al. R-Bendamustine Vs R-CHOP As Initial Treatment for Advanced Stage Low Grade Follicular Lymphoma: A Matched-Pair Analysis *Blood*. 2014;124(21):3048. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.3048.3048>
169. Rummel M, Maschmeyer G, Ganser A, Heider A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus Rituximab (B-R) versus CHOP plus Rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):7501-7501. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7501
170. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, 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 MCL Network. *Blood*. 2005;105(7):2677-84. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-3883>
171. Petrich A, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Saurabh R, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014;124(15):2354-61. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-578963>
172. Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L, Delwail V, Espinouse D, Michallet AS, et al. Chemotherapy with Rituximab followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2005;104(7):1434-41. <https://doi.org/10.1002/cncr.21313>
173. Ritchie D, Seymour J, Grigg A, Roberts A, Hoyt R, Thompson S, et al. The hyper-CVAD-Rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2007;86(2):101-5. <https://doi.org/10.1007/s00277-006-0193-2>
174. van 't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, Kluijn-Nelemans HC, van Oers MHJ, Zijlstra J, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2009;144(4):524-30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07498.x>
175. Dreger P, Martin S, Kuse R, Sonnen R, Glass B, Kroger N, et al. The impact of autologous stem cell transplantation on the prognosis of mantle cell lymphoma: a joint analysis of two prospective studies with 46 patients. *Hematol J*. 2000;1(2):87-94. <https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200007>
176. Zhang L, Ghilmini M, Cheson BD, Ujjani C. Pros and cons of Rituximab maintenance in follicular lymphoma. *Treat Rev Cancer*. 2017;58:34-40. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.05.007>
177. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2815-24. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01073>
178. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2259-66. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3656>
179. Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, Zehnder J, Jones C, Blank J, et al. Maintenance Rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: A pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol*. 2006;17(9):1418-23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl127>
180. Rummel MJ, Knauf W, Goerner M, Soeling U, Lange E, Hertenstein B, 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) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2016;34: Abstract 7503. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7503
181. Graf S, Stevenson P, Holmberg LA, Till BG, Press OW, Chauncey TR, et al. Maintenance Rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2323-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv364>
182. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701769>
183. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, 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):248-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01294>

184. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7614-20. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.7243>
185. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2018;29(suppl 4):iv19-iv29. doi: 10.1093/annonc/mdy08.
186. Reinert T, Baldotto CS da R, Nunes FAP, Scheliga AA de S. Bleomycin-Induced Lung Injury. *J Cancer Res.* 2013;2013:1-9. <https://doi.org/10.1155/2013/480608>
187. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* [Internet]. 2020. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205856>. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
188. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510093>
189. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(4):331-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708984>
190. Voltin CA, Mettler J, Grosse J, Dietlein M, Baues C, Schmitz C, et al. FDG-PET imaging for Hodgkin and Diffuse Large B-Cell Lymphoma—An Updated overview. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):1-15. <https://doi.org/10.3390/cancers12030601>
191. Lambertini M, Toss A, Passaro A, Criscitiello C, Cremolini C, Cardone C, et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy : young oncologists' perspective. *Esmo Open.* 2020;5(2):e000759. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000759>
192. Zaucha JM, Chauvie S, Zaucha R, Biggii A, Gallamini A. The role of PET/CT in the modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2019;77:44-56. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.06.002>
193. Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, Collins G, Moons KG, Engert A, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD012643. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012643.pub3>
194. Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0452-9>
195. Haverkos BM, Hoppe RT, Jacobsen E, Jagadeesh D, Kim YH, Lunning MA, et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 T-Cell Lymphomas. 2020; [Accessed Apr 1, 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf
196. Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood.* 2018;131(23):2528-40. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-791418>
197. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual©. Asparaginase. 2013; [Accessed Apr 3, 2020]. Available at: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Asparaginase_monograph_1June2013_formatted.pdf.
198. Qureshi A, Mitchell C, Richards S, Vora A, Goulden N. Asparaginase related venous thrombosis in UKALL 2003 re-exposure to asparaginase is feasible and safe. *Br J Haematol.* 2010;149(3):410-3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08132.x>
199. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>