

*Herramienta técnica
de diagnóstico y tratamiento del*

linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin

en adultos



CUENTA DE ALTO COSTO
Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

Herramienta técnica de diagnóstico y tratamiento
Linfoma de Hodgkin y linfoma No Hodgkin en adultos

CUENTA DE ALTO COSTO

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo



CUENTA DE ALTO COSTO
Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

Seguimos
sumando
esfuerzos

Grupo desarrollador

Lizbeth Acuña Merchán

Directora Ejecutiva
Cuenta de Alto Costo

Luis Alberto Soler Vanoy

Coordinador de Gestión del Riesgo
Cuenta de Alto Costo

Ángela Viviana Pérez Gómez

Coordinadora de gestión del Conocimiento
Cuenta de Alto Costo

María Teresa Daza Fonseca

Coordinadora de Auditoría
Cuenta de Alto Costo

Fernando Valderrama

Coordinador de gestión de la tecnología
Cuenta de Alto Costo

Paula Ximena Ramírez Barbosa

Especialista en analítica
Cuenta de Alto Costo

Diana Constanza Pulido

Omaira Valencia Estupiñán
Especialistas en analítica
Cuenta de Alto Costo

Revisión técnica

Jaime González

Médico internista, hematólogo y oncólogo clínico
Asociación Colombiana de Hematología y Oncología



PRESENTACIÓN

La Cuenta de Alto Costo (CAC) en cumplimiento de las actividades misionales asignadas, ha realizado durante el año 2017 varios talleres de gestión del riesgo que han tenido como tema principal el diagnóstico y tratamiento adecuado de los tipos de cáncer más frecuentes en nuestro país.

Dada la complejidad que puede representar para los diferentes equipos de salud encargados del seguimiento de la cohorte de personas con este tipo de patologías, la CAC con el apoyo de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP), ha realizado las presentes Herramientas Técnicas para el Diagnóstico de Cáncer, en las cuales de una forma sencilla y esquemática se suministra información clave frente al proceso de abordaje diagnóstico desde el punto de vista clínico, imagenológico y paraclínico, para lograr establecer un diagnóstico adecuado y oportuno junto con un estudio de extensión que permita estadificar el tumor y de acuerdo a esto generar un plan de intervención terapéutico acorde a las necesidades y deseos de la persona.

Como otra herramienta que complementa esta inicial, la CAC generó las Herramientas Técnicas para el Tratamiento del Cáncer, en las cuales se presentan las opciones terapéuticas disponibles en nuestro país de manera tal que las personas que lideran el seguimiento de las cohortes puedan identificar la importancia de los esquemas allí descritos, las dosis y la frecuencia de administración recomendada, junto con las referencias bibliográficas necesarias en caso de querer ampliar algún tópico y la información reportada a la CAC relacionada con los esquemas de tratamiento.

Esperamos con estas Herramientas Técnicas y con las actividades promovidas y realizadas por la CAC en diferentes espacios, articular los actores para lograr impactar positivamente en los resultados en salud de la población.

DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN EN ADULTOS (LNH)

Los linfomas son un grupo de enfermedades heterogéneas generadas por la proliferación neoplásica de células de tejidos linfoides. El linfoma B difuso de célula grande representa del 35-40% de todos los casos, seguido por el linfoma de células B con 15-30%, y por último, el linfoma de células del manto, que alcanza del 4-9% de todos los casos nuevos de LNH (1).

En esta herramienta se consideran estos tipos histológicos, teniendo en cuenta la frecuencia de aparición en el país.

Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)

Para su diagnóstico se requiere lo siguiente:

Examen físico y anamnesis

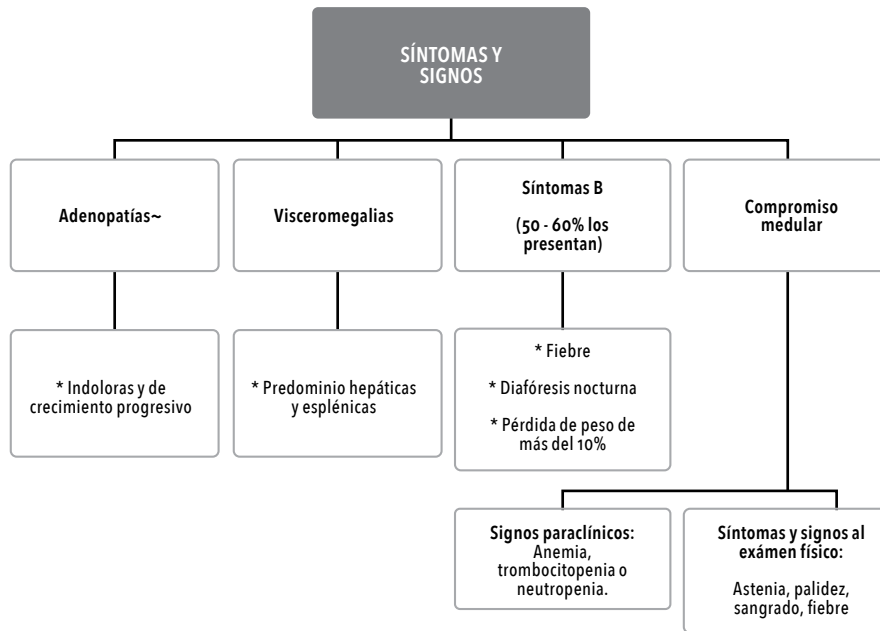
La sintomatología B en muchos casos puede anteceder a la aparición de adenopatías. La mayoría de los pacientes presenta los siguientes síntomas y signos que deben ser sospechosos de enfermedad neoplásica tipo linfoma (1). (Ver figura 1).

Deben ser revisadas en todas las cadenas ganglionares, incluyendo el anillo de Waldeyer que se refiere a un término anatómico compuesto por tejido linfoide, localizado en la faringe, compuesto por: 2 tonsilas faríngeas, 2 tubáricas, 2 palatinas o conocidas como amígdalas y 2 linguales.

En algunos casos existen presentaciones extranodales, la más común es el tejido gástrico, seguida por la piel, mama, testículo y sistema nervioso central (localización epidural) (2).



Figura 1

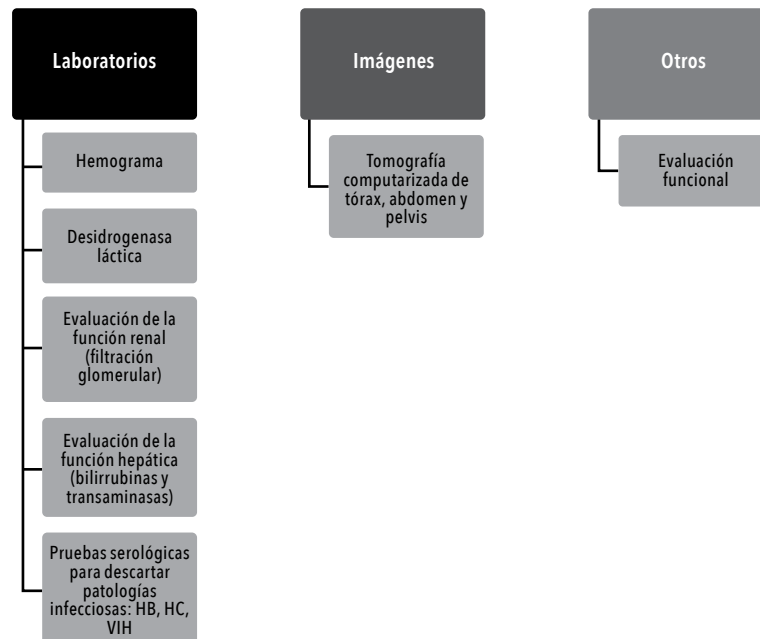


Fuente: Producción propia, adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN). B-cell Lymphomas: Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma, 2017.

Exámenes complementarios

Previo al inicio de cualquier tratamiento, se deben realizar las siguientes pruebas paraclínicas:

Figura 2



Fuente: Producción propia, adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN). B-cell Lymphomas: Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma, 2017; ESMO Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015.



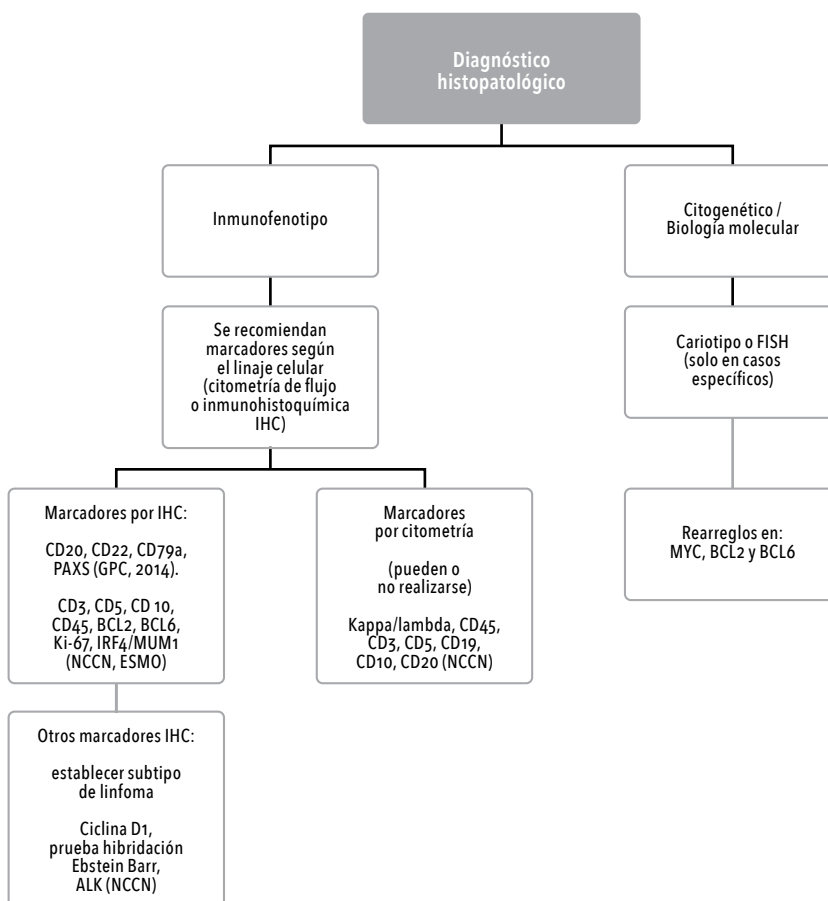
Biopsia (obtención de tejido)

La técnica preferida es la biopsia escisional con la cual se garantiza la obtención de tejido para definir la arquitectura tumoral y definir el grado citológico. Si no es posible realizar una biopsia escisional, se puede realizar una biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes. En ningún caso el diagnóstico definitivo debe basarse en una biopsia por aspiración con aguja fina (1,3).

Diagnóstico histopatológico

El reporte histológico debe estar orientado por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2015).

Figura 3



Fuente: Producción propia, adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN). B-cell Lymphomas: Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma, 2017; ESMO Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015.

Estadificación de la enfermedad

Para realizar una estadificación completa debe tenerse en cuenta el examen físico que incluya la revisión de todas las cadenas ganglionares, así como la evaluación de visceromegalias, la historia clínica completa, el estudio de funcionalidad (ejemplo: ECOG) y las pruebas paraclínicas ya mencionadas en la figura 2. El estadiaje se realiza a través del Sistema de Clasificación Ann Arbor modificado por Costwolds, debido a la inclusión del PET como gold standard en la estadificación (1,3):



Tabla 1

Estadio	Descripción
I	Compromiso en una sola región ganglionar o un solo sitio extranodal localizado
II	Compromiso en dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma
III	Compromiso en regiones ganglionares a ambos lados del diafragma
IV	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extranodales con o sin compromiso de ganglios linfáticos

Fuente: Producción propia, tomado de: Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014; ESMO Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015.

Después de establecer la estadificación se debe hacer el pronóstico del paciente con el Índice de Pronóstico Internacional (IPI), que usa las siguientes variables: edad, estadio, estado funcional, valores de deshidrogenasa láctica y la presencia de enfermedad extranodal.

Tabla 2

Índice Pronóstico Internacional (IPI)		Sobrevida estimada a 3 años (IC 95%)
Factores de riesgo	Edad > 60 años LDH* > 0 normal Estadios III - IV Índice funcional 2-4 Sitio extranodales > 1	
Categorías de riesgo	Baja 0-1 Bajo intermedio 2 Alto intermedio 3 Alto 4-5	91 (89 - 94) 81 (73 - 86) 65 (58 - 73) 59 (49 - 69)
Índice Pronóstico Internacional ajustado por edad (IPI) ≤ 60 años. aaIPI		
Factores de riesgo	LDH* > 0 normal Estadios III - IV Índice funcional 2-4	
Categorías de riesgo	Baja 0-1 Bajo intermedio 1 Alto intermedio 2 Alto 3	98 (96 - 100) 92 (87 - 95) 75 (66 - 82) 75 (66 - 82)

Fuente: Tomado de: ESMO Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015. aa-IPI: Se refiere al índice ajustado por edad. *Deshidrogenasa láctica.

Linfoma folicular (LF)

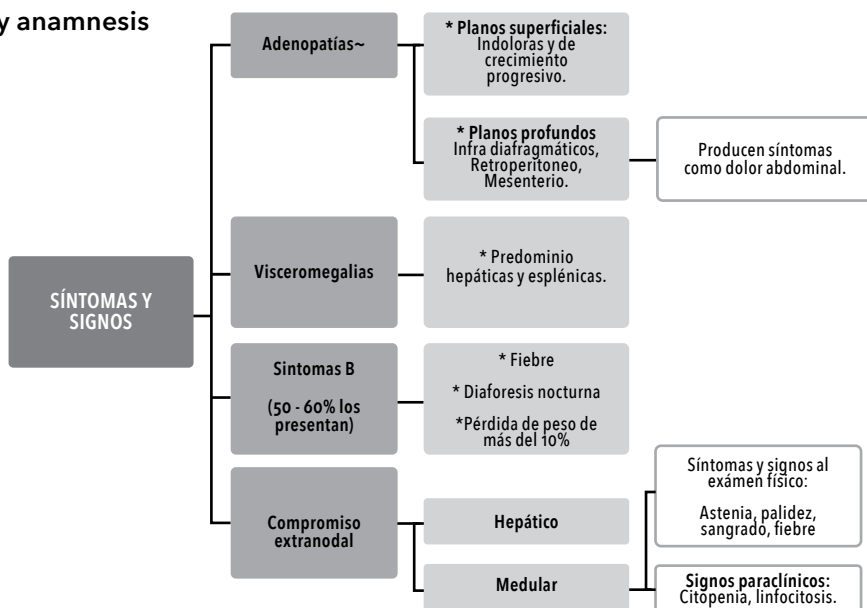
La mayoría de los pacientes de linfoma folicular, (LF) son adultos mayores y se presentan en un estadio avanzado. A diferencia de pacientes con Linfoma de células B grandes, suelen preservar su estado funcional. En algunos pacientes, los primeros síntomas son insidiosos y se relacionan con el crecimiento lento de ganglios linfáticos en planos profundos (retroperitoneo, mesenterio, región iliaca) (1).

Para su diagnóstico se requiere lo siguiente:



Examen físico y anamnesis

Figura 4



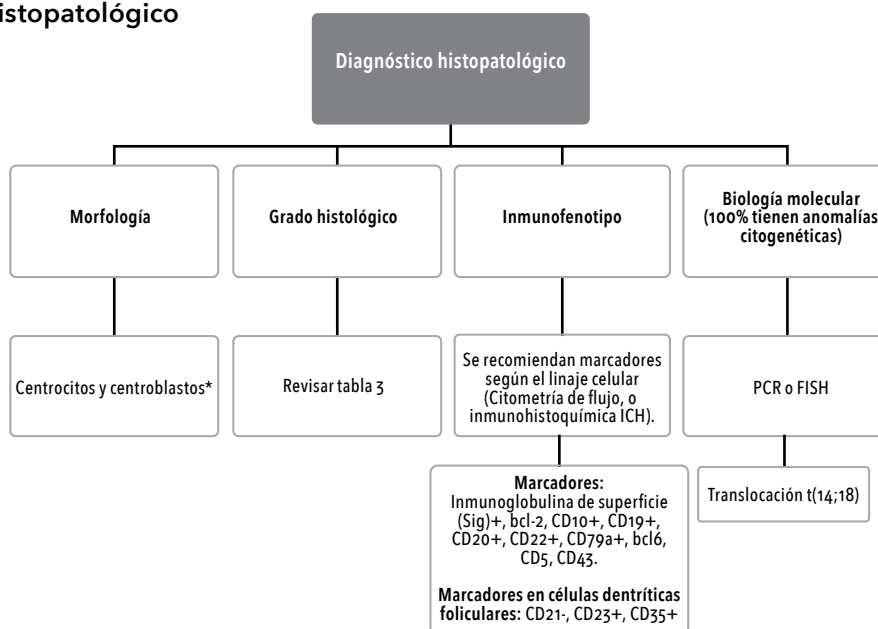
Fuente: Producción propia, adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014.

Biopsia (obtención de tejido)

La técnica preferida es la biopsia escisional con la cual se garantiza la obtención de tejido para definir la arquitectura tumoral y definir el grado citológico. Si no es posible realizar una biopsia escisional, se puede realizar una biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes. En ningún caso el diagnóstico definitivo debe basarse en una biopsia por aspiración con aguja fina (1,4).

Diagnóstico histopatológico

Figura 5



Fuente: Producción propia, adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014. * Subtipo celular.



El reporte histológico debe estar orientado por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2015).

El sistema de graduación histológica se realiza a través del método Mann y Berard, el cual consiste en contar el número de centroblastos por campo microscópico de alto poder (HPF) (1). A continuación, se presenta la clasificación según hallazgos en el HPF.

Tabla 3

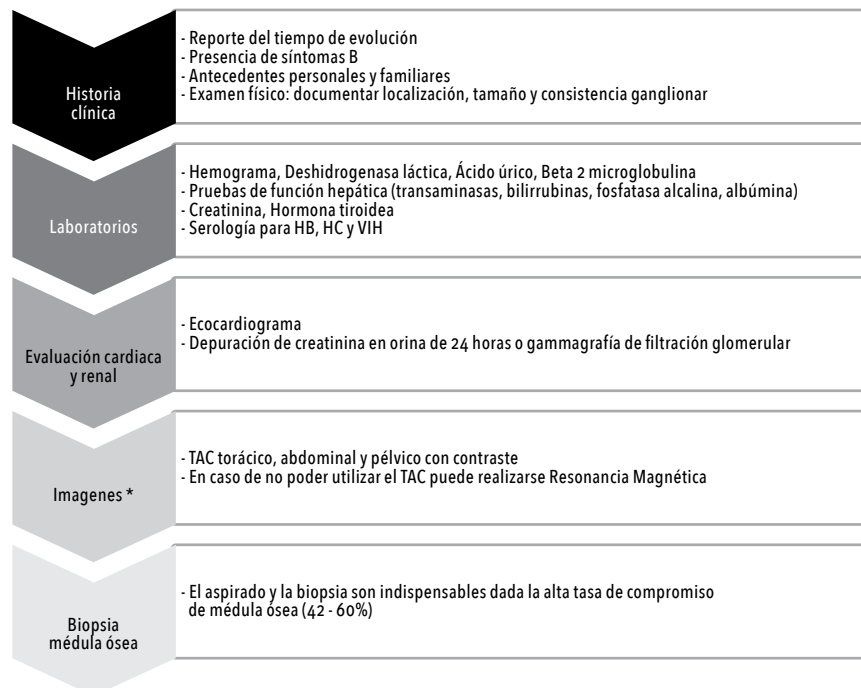
Grado	Descripción
1	≤ 5 blastos por campo microscópico de alto poder
2	6 - 15 blastos por campo microscópico de alto poder
3A	> 15 blastos por campo microscópico de alto poder, centroblastos entremezclados con centrocitos
3B	> 15 blastos por campo microscópico de alto poder, sólo blastos

Fuente: Tomado de: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, 2016.

Estadificación de la enfermedad

Se realiza con el fin de identificar la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y evaluar el grado de respuesta al final del tratamiento, siempre debe realizarse antes del inicio del tratamiento (1).

Figura 6



Fuente: Producción propia, adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014.

La estadificación también se determina con la clasificación Ann Arbor, para el caso del LF se incluye en el estadio III el compromiso de estructuras linfáticas como el timo y el anillo de Waldeyer:



Tabla 4

Estadio	Descripción
I	Compromiso en una sola región ganglionar o un solo sitio extranodal localizado
II	Compromiso en dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma
III	Compromiso en regiones ganglionares o estructuras linfáticas (timo, anillo de Waldeyer) a ambos lados del diafragma con localización opcional extranodal o en el bazo
IV	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extranodales con o sin compromiso de ganglios linfáticos

Fuente: Tomado de: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, 2016.

En el caso del LF se debe establecer el pronóstico del paciente con el Índice de Pronóstico Internacional específico para Linfoma Folicular (FLIPI por su sigla en inglés).

Tabla 5

Índice Pronóstico Internacional específico para LF (FLIPI)		Sobrevida a 5 y 10 años respectivamente
Compromiso nodal	> 4 Regiones de nódulos linfáticos	Tres grupos de riesgo: 1. Riesgo bajo: 90,6% y 70,7% 2. Riesgo intermedio: 77,6% y 50,9% 3. Riesgo alto: 52,5% y 35,5%
Edad	> 60 años	
Marcador sérico	Deshidrogenasa láctica elevada	
Estadio	III - IV según la clasificación de Ann Arbor	
Hemoglobina	< 12 g / dl	

Fuente: Tomado de: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, treatment and Follow-up, 2016.

Clasificación: Riesgo bajo: 0 - 1 factores de riesgo

Riesgo intermedio: 2 factores de riesgo

Riesgo alto: 3 -5 factores de riesgo

*Regiones nodulares con criterios altos de carga tumoral (el compromiso indica mayor riesgo)

- Nódulos linfáticos: Masa >7 cm, o 3 nódulo linfáticos de >3 cm ubicados en diferentes zonas

- Bazo: Esplenomegalia sintomática

-Complicaciones: Compresión de órganos por tumores o presencia de derrame pleural y ascitis

Linfoma de células del manto (LCM)

La neoplasia se presenta sobre todo en pacientes de edad avanzada. La media de edad al diagnóstico es de 60 años, y es mayor en hombres, con una relación 2:1 (1). En general la sintomatología de los linfomas no es específica, por esta razón, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados; en el caso del LCM, el 70% de los pacientes se encuentran en estadios III/IV al diagnóstico.

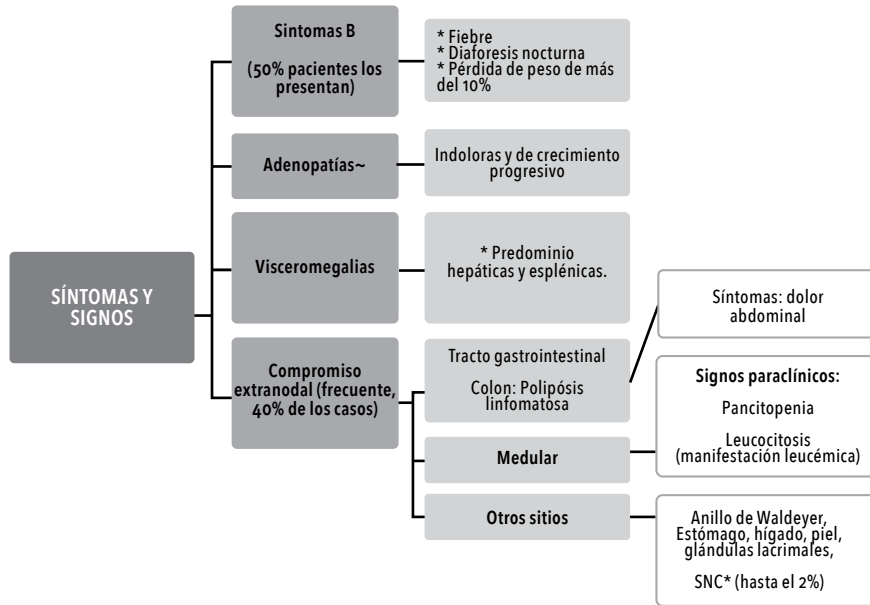
Para su diagnóstico se requiere lo siguiente:

Examen físico y anamnesis

A diferencia de los linfomas previamente presentados, el compromiso extranodal es mayor y puede presentarse hasta en el 40% de los pacientes (1).

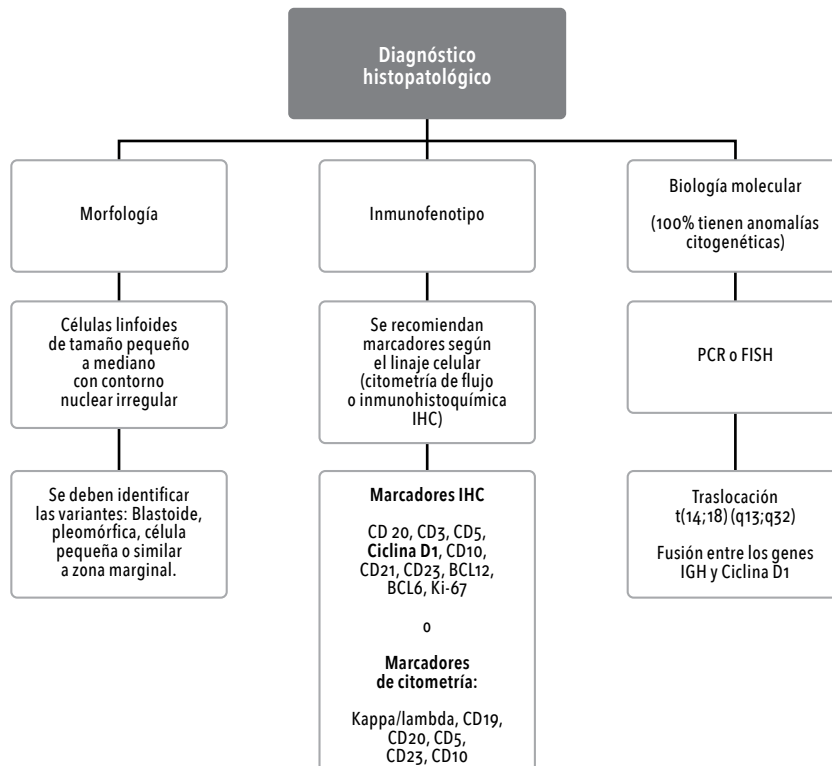


Figura 7



Fuente: Producción propia, adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014. * SNC: Sistema Nervioso Central.

Figura 8



Fuente: Producción propia, adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014; Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, 2014.



Biopsia (obtención de tejido)

La técnica preferida es la biopsia escisional con la cual se garantiza la obtención de tejido para definir la arquitectura tumoral y definir el grado citológico. Si no es posible realizar una biopsia escisional, se puede realizar una biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes. En ningún caso el diagnóstico definitivo debe basarse en una biopsia por aspiración con aguja fina (1,5). Si hay presencia de manifestaciones leucémicas (leucocitosis) se requerirá biopsia de médula ósea.

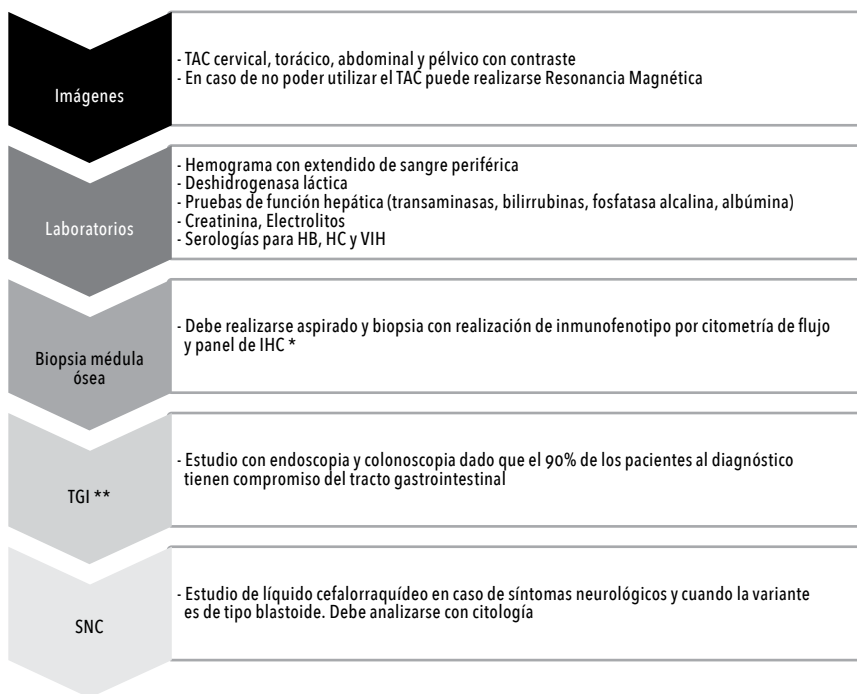
Diagnóstico histopatológico

El reporte histológico debe estar orientado por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2015). (Ver figura 8).

Estadificación de la enfermedad

Similar a los linfomas anteriores, la estadificación se realiza con el fin de verificar la extensión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Según la GPC colombiana se debe seguir la clasificación Ann Arbor y tener en cuenta los siguientes estudios:

Figura 9



Fuente: Producción propia, adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014; Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, 2014. * IHC: Inmunohistoquímica, **TGI: Tracto gastrointestinal.

El pronóstico se establece a través del Índice de Pronóstico Internacional MCL (MIPI-c). El índice incluye la edad al diagnóstico, el índice de funcionalidad, en este caso se debe aplicar el ECOG, el nivel de deshidrogenasa láctica, el conteo de leucocitos (WBC) y el índice de proliferación del Ki-67. Adicionalmente, se requiere el grupo de riesgo, que debe ser consultado en el siguiente link: web-based calculator: www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php (5).



Tabla 6

Índice de Pronóstico Internacional específico para LMC (MIPI)				
Puntos	Edad	ECOG	DHL	Recuento de leucocitos
0	< 50	0-1	< 0.67	< 6700
1	50 - 59	-	0.67 - 0.99	6700 - 9999
2	60 - 69	2-4	1.00 - 1.49	10 000 - 14 999
3	≥ 70	-	≥ 1.50	≥ 15 000

Grupo de riesgo MIPI	Índice Ki-67	Grupo de riesgo MIPI-c
Bajo (0)	< 30% (0)	Bajo (0)
Bajo (0)	≥ 30% (1)	Intermedio Bajo (1)
Intermedio (1)	< 30% (0)	Intermedio Bajo (1)
Intermedio (1)	≥ 30% (1)	Intermedio alto (2)
Alto (2)	< 30% (0)	Intermedio alto (2)
Alto (2)	≥ 30% (1)	Alto (3)

Fuente: Tomado de: Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, 2014.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN EN ADULTOS

La Guía de Práctica Clínica colombiana para el manejo del linfoma no Hodgkin en población mayor de 18 años¹ especifica el tratamiento de este grupo de pacientes, de acuerdo con el tipo histológico y el estadio (1). Divide el tratamiento en tres grandes grupos histológicos, linfoma B difuso de célula grande, linfoma folicular y linfoma de células del manto que se presentan a continuación:

Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)

Todos los pacientes que han sido diagnosticados con LBDCG deben ser clasificados según el Índice Pronóstico Internacional (IPI), esto sumado al sistema de estadificación de Ann Arbor o la clasificación de Lugano, cuyos estadios se incluyen en los factores IPI, forman parte importante para establecer el tratamiento más benéfico para el paciente así como para establecer pronóstico (1).

Tratamiento en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de LBDCG

Personas mayores de 60 años

La GPC colombiana recomienda el tratamiento con quimioterapia R-CHOP- 21 (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) por 8 ciclos en los pacientes mayores de 60 años con LBDCG

¹ Guía en prensa.



previamente no tratado, de cualquier grupo de riesgo de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (aalPI) ya que se relaciona con una mayor tasa de respuesta y de supervivencia global y libre de progresión (1). De igual manera, no recomienda utilizar quimioterapia R-CHOP-14 en pacientes mayores de 60 años y por lo menos un punto en el aalPI porque no existe demostración de beneficio en la supervivencia global o libre de evento comparado con R-CHOP-21 (1).

Personas menores de 60 años

La GPC recomienda el uso de rituximab combinado con quimioterapia basada en antraciclinas (CHOP o CHOP-LIKE) para este grupo de pacientes y ninguno o 1 punto en el aalPI al mejorar la supervivencia global y libre de evento. En pacientes con aalPI de 2 o más el tratamiento recomendado es 6 a 8 ciclos de quimioterapia con esquemas basados en antracíclicos y rituximab al mejorar la supervivencia global y libre de evento (1).

Tratamiento en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LBDCG en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento

Para este grupo de pacientes, la GPC recomienda tratamiento de rescate con quimioterapia R-DHAP (rituximab, cisplatino, citarabina y dexametasona), R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido) o esquemas similares de quimioterapia combinados con rituximab para mejorar las tasas de respuesta completa o parcial y permitir, en casos seleccionados, la realización de trasplante autólogo (1).

Debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios con otros esquemas de tratamiento diferentes a los recomendados, la GPC no formula una recomendación única respecto al uso de un esquema en particular y menciona que la selección debe estar basada en las características particulares de cada caso y la experiencia del centro de tratamiento; de igual forma debe considerarse que los pacientes tratados en primera línea con rituximab y que recaen antes de 12 meses tienen un pobre pronóstico con las estrategias de tratamiento actuales (1).

Indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea en adultos con diagnóstico confirmado de LBDCG

La GPC recomienda no realizar trasplante autólogo como parte de la estrategia inicial de tratamiento en pacientes adultos con LBDCG ya que no se encuentra beneficio en la supervivencia global o libre de evento. Tampoco recomienda el trasplante autólogo en pacientes adultos con LBDCG con enfermedad refractaria al tratamiento de rescate porque no hay demostración de mejoría en la supervivencia global o libre de evento en este grupo de pacientes (1).

Recomiendan la realización del trasplante autólogo en pacientes con LBDCG con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate porque en ese caso sí mejora la supervivencia global y libre de evento (1).

PET-SCAN para la evaluación de la respuesta al final del tratamiento en adultos con LBDCG

La GPC recomienda el uso de PET/CT al final del tratamiento, en pacientes adultos con LBDCG ya que identifica, con una mayor precisión diagnóstica que otros métodos, los pacientes con menor supervivencia libre de enfermedad. Teniendo en cuenta que una prueba positiva puede corresponder a un falso positivo, se recomienda realizar estudios diagnósticos adicionales (como biopsia), antes de adoptar una nueva conducta terapéutica (1). La GPC no recomienda utilizar el PET/CT intermedio (durante el tratamiento) en pacientes adultos con LBDCG en tratamiento de primera línea, ni para el seguimiento de pacientes con LBDCG en respuesta completa porque su uso no se relaciona con una detección más temprana de la recaída (1).

Tratamiento en pacientes con LBDCG primario del sistema nervioso central

La GPC sugiere no utilizar radioterapia en pacientes adultos con linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) que reciben tratamiento de primera línea con quimioterapia considerando que, aunque mejora la supervivencia libre de progresión, no mejora la supervivencia global y se relaciona con una



mayor toxicidad neurológica (1). Sugiere la utilización de quimioterapia con dosis altas de metotrexato combinada con otros agentes en pacientes con LPSNC porque se relaciona con mejores tasas de respuesta y supervivencia aunque con un incremento de la toxicidad hematológica que debe ser considerado al seleccionar el esquema de tratamiento (1).

No sugiere la realización de trasplante autólogo como parte de la terapia frontal en pacientes adultos con LPSNC en todos los casos, sin embargo, se debe evaluar el riesgo de forma individual en cada paciente (1).

Tratamiento en pacientes con LBDCG primario del mediastino

La GPC sugiere la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia en pacientes con linfoma B difuso primario del mediastino ya que mejora las tasas de respuesta y supervivencia. Sugiere utilizar esquemas de tratamiento basados en antraciclinas en combinación con el rituximab. De los múltiples esquemas posibles, el régimen DA-R-EPOCH (R- EPOCH dosis ajustada: etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab) se ha relacionado con altas tasas de respuesta (1).

La GPC no sugiere utilizar radioterapia mediastinal de consolidación de manera rutinaria en los pacientes adultos con linfoma B difuso primario del mediastino y es necesario considerar el balance de riesgos y beneficios y la respuesta obtenida al tratamiento inicial con inmunquimioterapia (1).

Linfoma folicular (LF)

La herramienta recomendada para la clasificación de los pacientes con LF en grupos pronósticos es el Índice Pronóstico Internacional de linfoma folicular (FLIPI) que incluye variables como la edad, el estadio de la enfermedad, el número de áreas nodales comprometidas, y el resultado de HDL y de hemoglobina (1).

Tratamiento de pacientes con diagnóstico de LF con baja carga tumoral

La GPC recomienda el tratamiento con monoterapia con rituximab semanal por 4 semanas, en pacientes adultos con LF asintomáticos, en estadio avanzado y con baja carga tumoral, ya que mejora la supervivencia libre de progresión y prolonga el tiempo para un nuevo tratamiento (1).

Tratamiento en pacientes adultos con diagnóstico nuevo de LF

La GPC recomienda que los pacientes con LF en estadio avanzado sintomáticos, reciban tratamiento con rituximab asociado a la terapia de primera línea con quimioterapia ya que mejora las tasas de remisión y la supervivencia global y libre de progresión (1).

El tratamiento con el esquema de quimioterapia R-CHOP por 6 ciclos, aplicados cada 21 días es el más usado en pacientes adultos con LF sintomático, debido a que se relaciona con mayores tasas de respuesta y supervivencia (1).

Adicionalmente, se recomienda el tratamiento con el régimen de bendamustina en combinación con rituximab en pacientes adultos con LF sintomático y que presenten alguna contraindicación para el uso de antraciclinas o un riesgo elevado de complicaciones infecciosas porque dicho esquema se relaciona con una menor toxicidad (1).

Mantenimiento con rituximab en pacientes con diagnóstico confirmado de LF en remisión completa

Para los pacientes adultos con linfoma folicular, que lograron al menos, respuesta parcial al tratamiento de primera línea quimioterapia sistémica, se recomienda mantener el rituximab con una dosis de 375 mg/m² IV cada 8 semanas por 12 dosis (1). En pacientes adultos con LF, que lograron al menos, respuesta parcial luego de tratamiento de rescate y que no vayan a ser sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se sugiere mantener el rituximab con una dosis de 375 mg/m² IV semanal por 4 semanas, 3 meses después de terminar el último ciclo de quimioterapia y repetir la misma dosis semanal por cuatro semanas luego de 9 meses de haber terminado el último ciclo de tratamiento (1). Por otra parte, en pacientes adultos con LF, sometidos a quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo de progenitores



hematopoyéticos, se recomienda mantener el rituximab con una dosis 375 mg/m² IV cada 8 semanas por 4 dosis, iniciado al día 30 del trasplante (1).

Tratamiento para pacientes adultos con diagnóstico confirmado de LF en primera recaída

En pacientes adultos con LF en recaída o refractarios al tratamiento inicial se recomienda la adición de rituximab con una dosis de 375 mg/m² iv el día 1 de cada ciclo de la terapia de rescate porque mejora las tasas de respuesta y la supervivencia global y libre de progresión (1). Con base en la evidencia existente y la heterogeneidad de los estudios, la GPC no recomienda un tratamiento en particular de quimioterapia para los pacientes con LF refractarios a una terapia previa o con recaída; considera como la mejor opción terapéutica el esquema R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), con base en las altas tasas de respuesta y la prolongación de la supervivencia libre de progresión, pero resalta la alta toxicidad de este esquema de tratamiento, que limita su uso en algunos pacientes. Para los pacientes con intolerancia y comorbilidad, que tengan contraindicación para la fludarabina o combinaciones con antraciclinas y que no hayan recibido estos esquemas en primera línea, se recomendó como una opción definida por consenso, el esquema rituximab combinado con bortezomib o bendamustina (1).

Trasplante de médula ósea en pacientes con LF

La GPC recomienda hacer trasplante autólogo en pacientes adultos con LF, con enfermedad refractaria al tratamiento inicial o en recaída y que tengan respuesta al tratamiento de rescate, porque mejora la supervivencia libre de enfermedad (1).

No recomienda realizar trasplante autólogo en primera remisión en pacientes adultos con LF, puesto que, aunque existe una tendencia a mejorar la supervivencia libre de progresión en los pacientes que recibieron trasplante, existen actualmente otras estrategias terapéuticas eficaces y mucho más seguras (1).

PET/SCAN para la valoración final de la respuesta luego de tratamiento de primera línea en pacientes adultos con LF

La GPC sugiere no utilizar PET/SCAN o PET/TAC para evaluar la respuesta postratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de LF (1).

Linfoma de células del manto (LCM)

Para los pacientes con linfoma de células del manto se utiliza el Índice de Pronóstico Internacional para el Linfoma de Células del Manto (MIPI, por sus siglas en inglés) que tiene en cuenta cuatro factores en el momento del diagnóstico, independientes entre sí: la edad, es estado general, el nivel de deshidrogenasa láctica (LDH) y el recuento de leucocitos.

Tratamiento de primera línea para pacientes con diagnóstico de LCM

Para los pacientes adultos con diagnóstico nuevo de LCM, que no sean considerados candidatos a trasplante se sugiere que reciban tratamiento con esquemas de quimioterapia combinados con rituximab. Aunque no se recomienda un esquema en particular, el tratamiento con esquemas como R-CHOP o R-Bendamustina ha demostrado mejores tasas de respuesta y supervivencia que otros esquemas y se puede utilizar considerando las diferencias existentes en cuanto a toxicidad y las condiciones del paciente (1).

La GPC sugiere que los pacientes con diagnóstico nuevo de LCM, que sean considerados candidatos a trasplante, reciban tratamiento de primera línea con un esquema de quimioterapia que adicione citarabina en combinación con rituximab como parte del tratamiento inicial (1).

Tratamiento para pacientes adultos con LCM con respuesta completa al tratamiento inicial

En pacientes con LCM, no candidatos a trasplante y que tuvieron respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia más rituximab, se recomienda mantener el rituximab cada 2 meses hasta la progresión porque mejora la supervivencia libre de progresión (1).



Terapia de consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con LCM

La GPC sugiere la consolidación con trasplante autólogo en pacientes con LCM luego de tratamiento de primera línea con rituximab más quimioterapia en primera remisión completa porque mejora la supervivencia libre de progresión (1).

Esquema de rescate en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de LCM y en primera recaída

La GPC sugiere que el tratamiento de rescate de pacientes con LCM en recaída o con enfermedad refractaria se realice con esquemas de quimioterapia combinada con rituximab. No se define un esquema en particular o con medicamentos con otros mecanismos de acción como inhibidores de vías de señalización al mejorar las tasas de respuesta y supervivencia libre de evento (1).

Algunos de los manejos posibles son:

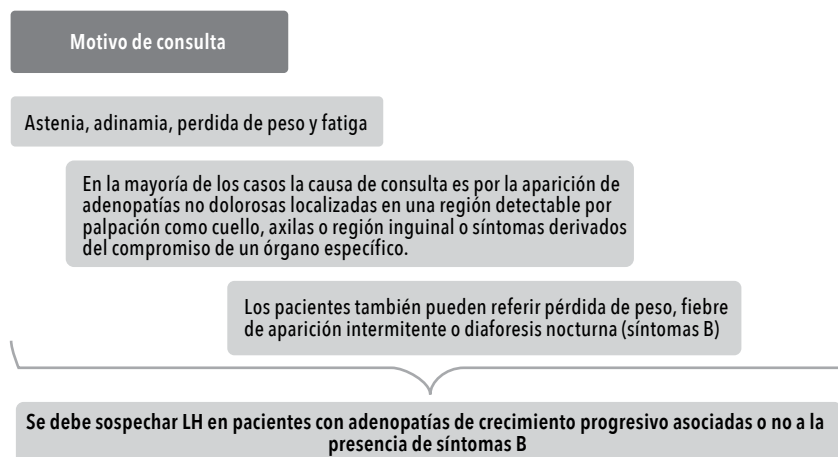
- CHOP: Ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona
- CVP: Ciclofosfamida + vincristina + prednisona
- EPOCH: Etopósido + prednisona + vincristina + ciclofosfamida + doxorubicina
- Hyper-CVAD: Ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + dexametasona
- ICE: ifosfamida + carboplatino + etopósido
- R-CHOP: Rituximab + ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona
- R-CVP: Rituximab + ciclofosfamida + vincristina + prednisona
- R-EPOCH: Rituximab + etopósido + prednisona + vincristina + ciclofosfamida + doxorubicina
- R-ICE: Rituximab + ifosfamida + carboplatino + etopósido
- DHAP: Cisplatino + citarabina + dexametasona
- ESHAP: Etopósido + metilprednisolona + citarabina + cisplatino
- Ibrutinib

DIAGNÓSTICO DE LINFOMA HODGKIN EN ADULTOS (LH)

El LH es una neoplasia procedente de los linfocitos B que puede ser potencialmente curativa, en un alto porcentaje de los pacientes. La supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) han mejorado de manera progresiva, incluso en los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad. Representa aproximadamente el 10% de todos los linfomas y tiene una presentación bimodal, con un pico de incidencia en adultos jóvenes y otro en pacientes mayores de 65 años (1,6)

Sospecha de LH

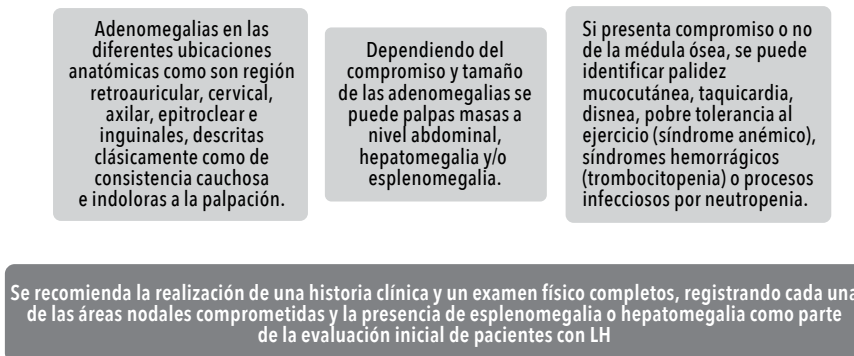
Figura 10





Examen físico:

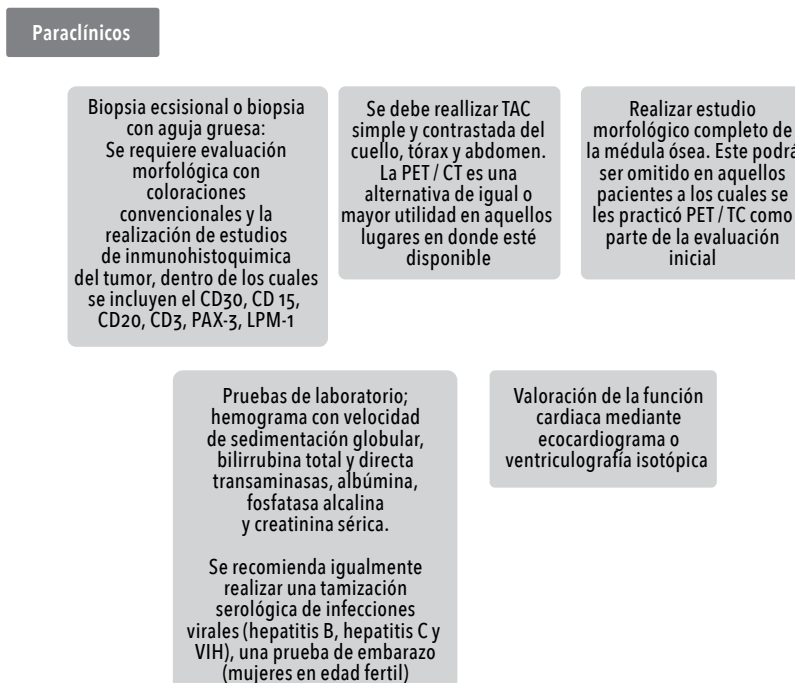
Figura 11



Fuente: Producción propia, adaptado de: Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014.

Se debe realizar una evaluación completa para establecer el diagnóstico y el estadiaje de la enfermedad.

Figura 12



Fuente: Tomado de la Guía De Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de Linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014. Documento en prensa.



Estadificación

Clasificación de Lugano

Figura 13

Estadio	Afectación	Afectación extra-nodal
I	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes.	Una sola lesión extra-nodal
II	Dos o más grupos nodales, del mismo lado del diafragma	Estadios ganglionares I y II con compromiso contiguo extra-nodal limitado
III	Ganglios en ambos lados del diafragma; ganglios sobre el diafragma más compromiso esplénico.	No aplica
IV	Compromiso extra-linfático no contiguo	No aplica

Fuente: Tomado de la Guía De Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de Linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años, 2014. Documento en prensa.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA HODGKIN EN ADULTOS

El tratamiento para el linfoma de Hodgkin (LH) se basa en gran medida en la etapa o estadio en el que se encuentra la enfermedad. Sin embargo, se deben tener en cuenta otros factores al momento de plantear un tratamiento: edad, estado general de salud de la persona, tipo y localización del linfoma, para lograr la elección ideal de un tratamiento efectivo con el menor riesgo de posibles efectos secundarios (7).

Según el tipo y la etapa del linfoma, así como otros factores, las opciones de tratamiento para las personas con linfoma de Hodgkin pueden incluir:

- Quimioterapia
- Radioterapia
- Inmunoterapia (incluyendo anticuerpos monoclonales)
- Quimioterapia de dosis alta y trasplante de células madre

La radioterapia de campo comprometido con quimioterapia (a veces llamada "terapia de modalidad combinada") es el enfoque de tratamiento más común para la LH. La terapia de radiación de campo comprometido se dirige a las masas de células del linfoma evidentes, y luego la quimioterapia se usa para erradicar las células de linfoma vecinas. La quimioterapia suele implicar al menos cuatro medicamentos administrados en combinación (8).

Tratamiento de la enfermedad en estadio temprano (estadio IA-IIA ± IIB)

La quimioterapia combinada de ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) seguida por radioterapia de campo comprometido (IF-RT) es el tratamiento actual para pacientes con LH en estadio temprano, con una supervivencia global > 95%. De acuerdo con los criterios EORTC, el uso de radioterapia sola se asoció con una tasa de recaída inaceptable, incluso entre los pacientes con una enfermedad muy favorable, y ya no es aconsejable. La superioridad de la quimioradioterapia combinada en comparación con la sola radioterapia de campo extendido (EF-RT) ha sido confirmada en diversos ensayos aleatorios (9).



La dosis y la extensión del campo de irradiación después de la quimioterapia primaria es un tema importante, considerando el riesgo de morbilidad tardía relacionada con el tratamiento combinado. Se introdujeron progresivamente campos más pequeños y dosis más bajas para reducir el riesgo de muerte por un segundo cáncer, enfermedad cardíaca y otras complicaciones. La extensión de la radiación se puede reducir con seguridad cuando se añade la quimioterapia (9). La dosis óptima de radiación es tema de discusión; dosis entre 20-30 Gy pueden ser adecuadas en pacientes en remisión completa después de la quimioterapia primaria (9).

El tratamiento de la enfermedad temprana favorable

Para los pacientes con LH en estadio temprano favorable, la principal recomendación es la administración de dos ciclos de ABVD seguidos de 20 Gy de radioterapia de campo comprometido (IF-RT), puesto que esta la estrategia es más adecuada y menos tóxica. Se ha estudiado el impacto en el resultado de algunas estrategias menos intensivas dirigidas a reducir la toxicidad aguda y tardía, evaluando un régimen de quimioterapia menos agresivo que el ABVD. Por otra parte, algunos expertos no recomiendan el uso del régimen VBM (vinblastina, bleomicina, metotrexato) ya que aumenta el riesgo de toxicidad pulmonar grave y la necesidad de administrar dosis completas de radioterapia de campo extendido (9).

Tratamiento de la enfermedad en estadio temprano desfavorable

La quimioterapia ABVD seguida por IF-RT es la estrategia más útil en pacientes con LH en estadio temprano desfavorable. En estos pacientes, varios regímenes de quimioterapia-potencialmente menos tóxicos que ABVD-como EBVM (epirubicina, bleomicina, vinblastina, metotrexato), EBVP (epirubicina, bleomicina, vinblastina, prednisona) o EVE (epirubicina, vincristina, etopósido) fueron evaluados en grandes ensayos aleatorios y ninguno fue superior a ABVD, en términos de fracaso por la ausencia de tratamiento o en la supervivencia promedio. En la actualidad, se considera que la estrategia adecuada para este grupo de pacientes es cuatro ciclos de ABVD seguido por IF-RT de 30 Gy (9)

Determinar si esquemas como BEACOPP basal o BEACOPP escalado, en asociación con IF-RT pueden mejorar el control de la enfermedad en comparación con ABVD sigue siendo un tema de debate. Por una parte, BEACOPP disminuye el fracaso por la ausencia de tratamiento en comparación con ABVD, si las dosis de radiación se reducen a 20 Gy. Sin embargo, BEACOPP más IF-RT de 20 Gy podría tener la desventaja de mayor toxicidad aguda y una mayor incidencia de los segundos síndromes mielodisplásicos y la infertilidad, mientras que ABVD más IF-RT de 30 Gy podría tener el inconveniente de un riesgo potencialmente mayor de cáncer secundario de mama o de pulmón. Algunos expertos han implementado el uso de BEACOPP escalado seguido de ABVD y IFRT como estrategia de manejo para paciente con LH en estadio temprano desfavorable, aunque esto aún es tema de investigación (9)

Tratamiento de la enfermedad en estadio avanzado (estadio III-IV ± IIB)

ABVD es igualmente el tratamiento de quimioterapia estándar para los pacientes con estadio avanzado de LH. En la última década se han desarrollado combinaciones más intensivas para mejorar los resultados: Un régimen semanal de siete fármacos, el régimen de Stanford V, con dosis acumulativas y reducidas de doxorubicina y bleomicina, ha producido una supervivencia promedio de 5 años del 94%. El riesgo de eventos adversos tardíos relacionados con la radiación todavía es un problema importante con Stanford V. Los resultados sobre la comparación de dos modalidades de regímenes BEACOPP y COPP/ABVD alternativo, mostraron una supervivencia de 75% con COPP/ABVD, 80% con BEACOPP basal y 86% con BEACOPP escalado. Siguen presentes algunas preocupaciones sobre la toxicidad relacionada con BEACOPP, principalmente toxicidad hematológica aguda, síndromes mielodisplásicos secundarios o leucemias agudas y la infertilidad; por el contrario, la infertilidad no es un problema con el régimen ABVD. Además, la toxicidad de BEACOPP es particularmente alta, especialmente en pacientes mayores de 65 años (9)

Teniendo en cuenta que alrededor del 60-70% de los pacientes con enfermedad avanzada puede ser tratado con ABVD de primera línea con toxicidad mínima, y que el rescate con ABVD puede presentar fallas, lo ideal sería reservar BEACOPP escalado para pacientes con un pronóstico muy pobre.



El papel de la radioterapia de campo comprometido después de la quimioterapia de dosis completa en pacientes con enfermedad avanzada ha sido objeto de debate durante varios años. La justificación de esta estrategia se basa en el hecho de que la recaída ocurre en sitios previamente implicados y, a menudo, exclusivamente en los ganglios linfáticos, incluso en pacientes con enfermedad avanzada. Los estudios al respecto, indican que la IF-RT debe evitarse en LH avanzada, debido a la posibilidad de complicaciones tardías y a la falta de mejoría en la supervivencia (9)

La Guía de Práctica Clínica (GPC) de Colombia resume el anterior tratamiento y se muestra en la siguiente tabla (1):

Tratamiento Linfoma Hodgkin		
Estadio	Quimioterapia	Radioterapia
Estadio temprano favorable	Dos ciclos de ABVD	De campo comprometido con 20 Gy
Estadio temprano desfavorable	Cuatro ciclos de ABVD	De campo comprometido con 30 Gy
Estadio avanzado	Seis ciclos de ABVD	-

Los regímenes de quimioterapia más comúnmente utilizados son:

ABVD	Medicamentos
	Doxorrubicina
	Bleomicina
	Vinblastina
	Dacarbazina
Stanford V	Doxorrubicina
	Vinblastina
	Mecloretamina
	Vincristina
	Bleomicina
BEACOPP*	Etopósido
	Prednisona
	Bleomicina
	Etopósido
	Doxorrubicina
BEACOPP*	Ciclofosfamida
	Vincristina
	Procarbazina
	Prednisona

* El esquema BEACOPP basal y escalado se diferencian en las dosis de etopósido, doxorrubicina y ciclofosfamida.

Enfermedad recidivante

Para la mayoría de los pacientes con LH refractaria o recaída, el tratamiento de elección consiste en la administración de quimioterapia en dosis altas seguida de trasplante autólogo de células madre. Los pacientes de alto riesgo pueden beneficiarse de trasplante autólogo de células madre en tándem. Se administran regímenes de rescate como la dexametasona, dosis alta de citarabina y cisplatino (régimen DHAP), ifosfamida, gemcitabina y vinorelbina (régimen IGEV) o ifosfamida, carboplatino y etopósido (régimen ICE) para reducir la carga tumoral y movilizar las células madre antes de altas dosis de qui-



mioterapia y del trasplante autólogo de células madre. Un subconjunto de pacientes de bajo riesgo de recaída, después del tratamiento primario con dos ciclos de quimioterapia seguido de radioterapia, se puede recuperar con éxito con una segunda quimioterapia convencional más intensiva, como BEACOPP escalada. En algunos pacientes con recidiva tardía localizada, la radioterapia de salvamento sola parece ser suficiente. El uso del anticuerpo monoclonal: brentuximab vedotin, es una opción en pacientes que no pueden ser llevados a trasplante autólogo de células madre (10).

Otros medicamentos que son utilizados en esta enfermedad son:

- Rituximab: se puede usar para tratar el linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular (NL-PHD), a menudo con quimioterapia, radioterapia o ambas(11).
- El nivolumab y el pembrolizumab atacan a la PD-1, indicados especialmente para LH refractario o pacientes que han recaído después de tres o más líneas de terapia (11).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE. Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años. Documento en prensa. Colombia, 2014.
2. Ministerio de Salud y la Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnología en Salud CINETS. 2013. 391 p.
3. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Supplement 5):v116-25.
4. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(August):v83-90.
5. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(Supplement 4):iii83-iii92.
6. Ansell SM. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* [En línea]. 2015;90(8):1152-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.025>
7. American Cancer Society. Treating Hodgkin Lymphoma General treatment information [En línea]. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/treating.html>
8. Leukemia & Lymphoma Society. Hodgkin Lymphoma. 2013;1-44.
9. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;85(2):216-37.
10. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(July):iii70-iii75.
11. American Cancer Society. Immunotherapy for Hodgkin Lymphoma [En línea]. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/treating/monoclonal-antibodies.html>



Se ^{sumamos}
sumando
esfuerzos

Este documento fue realizado en caracteres Avenir Next
en el mes de marzo de 2018
Bogotá, D. C., Colombia

