

Guía de práctica clínica

.....

**para la detección, tratamiento y
seguimiento de linfomas Hodgkin y
No Hodgkin en población mayor
de 18 años.**

Versión para profesionales de la salud 2017

Guía No. 35

©Ministerio de Salud y Protección Social
Departamento Administrativo de Ciencia
Tecnología e Innovación en Salud – COLCIENCIAS.

Guía de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años.
Sistema de Seguridad Social – Colombia.

Versión completa 2017
GUÍA No. 35

ISBN: 978-958-5401-28-0
Bogotá, Colombia
Publicación 2017

Este documento se ha elaborado en el marco de la convocatoria 563/2012 de Colciencias bajo la dirección del **Instituto Nacional de Cancerología ESE**, cuyo propósito fue la elaboración de una *Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica aguda y mieloides aguda y crónica en población mayor de 18 años*, la cual contiene una guía de práctica clínica basada en la evidencia y evaluaciones económicas, para el Ministerio de Salud y Protección Social, 2014.

Financiación: Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. Colciencias, Convocatoria 563/2012, Contrato No. 482-2012 Código de proyecto No. 2101-563-35722.

Independencia Editorial: el contenido de la presente guía fue desarrollado libre de la influencia de Colciencias y del Ministerio de Salud y Protección Social. La conformación del grupo elaborador, la selección de las preguntas y desenlaces y las tecnologías para evaluación económica fueron realizadas en su totalidad y de forma independiente por el grupo elaborador. La participación de las entidades reguladoras se limitó a lo especificado por la *Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*.

©Ministerio de Salud y Protección Social.
Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en
Salud – COLCIENCIAS.

**Guía de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento
de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años.**

Guía No. GPC 2017 – 35

ISBN:978-958-5401-28-0
Bogotá, Colombia
Publicación 2017

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual, debe hacerse uso de lo dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 563 del 2012 y la cláusula decimotercera – propiedad intelectual: “En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social”, y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.

Cómo citar:

Colombia.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 mieloide en población mayor de 18 años. en Internet Edición 1°. Bogotá D.C: El Ministerio; 2017 Disponible en gpc.minsalud.gov.co.



MINSALUD

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE

Ministro de Salud y Protección Social

LUIS FERNANDO CORREA SERNA

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios (E)

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO

Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL

Secretario General

GERMÁN ESCOBAR MORALES

Jefe de la Oficina de Calidad



COLCIENCIAS

CESAR OCAMPO RODRÍGUEZ

Director General

ALEJANDRO OLAYA DÁVILA

Subdirector General

PAULA FERNANDA CHIQUILLO LONDOÑO

Secretaria General

ÓSCAR GUALDRÓN GONZÁLEZ

Director de Fomento a la Investigación

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA

*Gestora del Programa de Salud en Ciencia,
Tecnología e Innovación*



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

JAIME CALDERÓN HERRERA

Director Ejecutivo

CARLOS EDUARDO PINZÓN FLÓREZ

*Subdirector de Evaluación de Tecnologías en
Salud*

ÁNGELA PÉREZ GÓMEZ

*Subdirector de Producción de Guías de
Práctica Clínica*

JAIME RODRÍGUEZ MORENO

Subdirector de Implantación y Disseminación

JOSÉ LUIS GUTIÉRREZ NOREÑA

Subdirector de Operaciones



**Instituto Nacional
de Cancerología-ESE**
Colombia
Por el control del cáncer

Líder – Experto Temático

Leonardo José Enciso Olivera

Grupo de Expertos Temáticos

Mario Alberto Pereira

Yhony Roberto Cárdenas

Carlos Daniel Bermúdez Silva

María Paola Spirko

Alejandro Ospina

William Mantilla

Carmen Rosales

Marcos Arango Barrientos

Grupo Metodológico

Diana Patricia Rivera Triana

Giancarlo Buitrago

Diana García

Magda Cepeda

Edgar Hernández

Grupo de Evaluación

Económica

Óscar Gamboa

Johanna Andrea Aponte

González

Teófilo Lozano Apache

Ana Milena Gil Quijano

Grupo de Implementación

Lida Janneth Salazar Fajardo

Devi Nereida Puerto Jiménez

Instituciones de Pacientes y

Cuidadores Participantes

Yolima Méndez

Grupo Apoyo Temas de

Pacientes y Cuidadores

Dennys Del Rocío García

Padilla

Juan Camilo Fuentes Pachón

María Del Pilar García Padilla

Martha Lucía Díaz Argüello

Milady García Pérez

Soporte Administrativo

Esther Correa

Financiación

Este documento se ha elaborado en el marco de la convocatoria 563/2012 de Colciencias bajo la dirección del Instituto Nacional de Cancerología ESE, cuyo propósito fue la elaboración de una Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años, la cual contiene una guía de práctica clínica basada en la evidencia y las evaluaciones económicas, para el Ministerio de Salud y Protección Social, 2014.

Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud. COLCIENCIAS, Convocatoria 563/2012, Contrato No. 482-2012 Código de proyecto No. 2101-563-35722.

Independencia editorial

El contenido de la presente guía fue desarrollado libre de la influencia de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social. La conformación del grupo elaborador, la selección de las preguntas, los desenlaces y las tecnologías para evaluación económica fueron realizadas en su totalidad y de forma independiente por el grupo desarrollador. La participación de las entidades reguladoras se limitó a lo especificado por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

Declaración de conflictos de interés

La declaración de conflictos de interés se realizó por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) al inicio del proceso de elaboración y por los expertos clínicos y participantes al iniciar el Panel Nacional de Expertos. Todos los conflictos fueron revisados y analizados por una terna del GDG para así establecer los profesionales que quedarían excluidos de una parte o de todo el proceso de elaboración y los que podrían participar en la votación durante el consenso de expertos.

Actualización de la guía

La actualización de la presente guía debe ser realizada a los cinco años apartir del 1 de mayo del 2014 de acuerdo a los parámetros establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo de la misma o según metodología sugerida por el ente gestor. La versión completa de esta guía proveerá los soportes metodológicos para su actualización, tales como las estrategias de búsqueda y las tablas de evidencia.

Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o la aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía. Se recomienda invitar nuevamente a: profesionales de la salud expertos en área clínica, salud pública, implementación y evaluación económica, así como pacientes, representantes de asociaciones y fundaciones de pacientes.

CONTENIDO

1. Introducción	11
2. Antecedentes	13
2.1. Situación general de los linfomas a nivel mundial y regional	13
3. Alcance y objetivos de la Guía de práctica clínica (GPC).....	14
3.1. Alcance de la GPC	14
3.2. . Objetivos	14
3.2.1. Objetivos linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)	14
3.2.2. Objetivos linfoma folicular (LF)	14
3.2.3. Objetivos linfoma de células del manto (LCM)	15
3.2.4. Objetivos linfoma Hodgkin (LH)	15
3.3. Población a quien se dirige la guía	16
3.4. Usuarios diana de la guía y el ámbito asistencial.....	16
4. Metodología	17
4.1. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y los estudios primarios.....	18
4.2. Niveles de evidencia y grados de recomendación	19
4.3. Puntos de buena práctica	20
4.4. Metodología del panel de expertos	20
4.5. Nota sobre tablas de resumen de estudios clínicos y tablas de juicios para el paso de la evidencia a la recomendación	20
4.6. Actualización	21
5. Recomendaciones	21
5.1. Recomendaciones linfoma B difuso de célula grande (LBDCG).....	21
5.1.1. Diagnóstico y estadificación	21
5.1.2. Recomendaciones para el tratamiento	28
5.1.3. Recomendaciones para el seguimiento	43
5.1.4. Recomendaciones para el tratamiento de algunas formas de LBDCG de presentación extranodal	47
5.2. Recomendaciones linfoma folicular (LF)	55
5.2.1. Diagnóstico y estadificación	55
5.2.2. Recomendaciones para el tratamiento	61
5.3. Recomendaciones linfoma de células del manto (LCM)	78
5.3.1. Diagnóstico y estadificación	78
5.3.2. Recomendaciones para el tratamiento	82
5.4. Recomendaciones linfoma Hodgkin (LH)	92
5.4.1. Diagnóstico y estadificación	92
5.4.2. Recomendaciones para el tratamiento	96
6. Referencias	103
7. Implementación	116
Tabla 9 Recomendaciones trazadoras.....	118
7.1. Barreras generales	119
Barreras generales externas	119
7.2. Barreras específicas	121
Barreras específicas externas e internas.....	121
Tabla 10 Indicadores.....	122
8. Anexos	124
Agradecimientos	135

1. Introducción

A nivel mundial, el linfoma no Hodgkin (LNH), ocupa el duodécimo lugar entre las neoplasias malignas más frecuentes, con una incidencia estimada de 5,1 por 100.000 habitantes y una mortalidad de 2,7 por 100.000. Los países desarrollados reportan una incidencia de 8,6 y una mortalidad de 2,8 por 100.000, mientras que en las regiones menos desarrolladas la incidencia es de 3,5 y la mortalidad de 2,4 por 100.000 (1).

Los linfomas son un grupo de enfermedades heterogéneas generadas por la proliferación neoplásica de células de los tejidos linfoides. Existen diferentes tipos de linfoma con características histológicas, moleculares, clínicas y diversos pronósticos. La clasificación de los linfomas ha evolucionado a lo largo de los años y es posible diferenciarlos entre el linfoma Hodgkin (LH) y el LNH, y dentro de cada uno de estos grupos existen diferentes entidades que, aunque pertenecen a la misma enfermedad, presentan una gran variabilidad clínica e histológica (2). El tejido linfoide se encuentra principalmente en los ganglios linfáticos y se caracterizan, en la mayoría de los casos, por la presencia de adenomegalias, aunque en razón de la distribución de las células de linaje linfoide en diferentes tejidos y su proceso ontogénico y de maduración en tejidos especializados, dicha afectación puede comprometer cualquier órgano, como el tracto gastrointestinal, bazo, médula ósea, cerebro, riñones, etc.

El linfoma B difuso de célula grande es el tipo más común de LNH, representando aproximadamente el 31% de todos los casos de acuerdo con un estudio internacional multicéntrico (3). No existen diferencias en la incidencia de este linfoma en los diversos tipos raciales y étnicos excepto ciertos subtipos específicos de linfoma B difuso de célula grande (4,5). La mediana de edad de los pacientes al momento del diagnóstico es de 64 años, pero pacientes de cualquier edad pueden ser afectados (5). Existe un ligero predominio en hombres con una relación de 1.2:1 (2).

El linfoma folicular corresponde a un subgrupo de los LNH de células B y representan entre el 15% y el 30% de los diagnósticos nuevos de linfoma, siendo el segundo tipo más frecuente. Se define como una neoplasia maligna de células B centro foliculares (centrocitos o centroblastos), que tiene un patrón histológico por lo menos parcialmente folicular. Característicamente los centrocitos presentan una falla en la apoptosis, producida por un rearrreglo cromosómico (t(14:18)), que perpetúa la expresión del BCL-2 con la persistencia de su efecto antiapoptótico. El curso usual de este linfoma está caracterizado por: una alta tasa de respuesta a la terapia; múltiples recaídas que responden al tratamiento cada vez por un menor periodo de tiempo, y una supervivencia prolongada (6,7).

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia de células B maduras que presenta características propias de los linfomas indolentes, como: la resistencia a la erradicación completa de las células neoplásicas con el tratamiento; un comportamiento clínico agresivo similar al de otros tipos de linfoma, y un pronóstico desfavorable (8). Se estima que el LCM representa entre 4% y el 9% de todos los casos nuevos de LNH, lo cual equivale a una incidencia aproximada de 2.500 a 3.500 nuevos casos cada año según datos de series en Europa y Estados Unidos, ocurriendo la mayoría de las veces en pacientes mayores de 60 años. La introducción de nuevos tratamientos ha derivado en una mejoría del pronóstico de manera reciente (9–12).

El LH es una forma de enfermedad maligna del tejido linfático que representa aproximadamente 0,7% de todos los tipos de cáncer, con cerca de 59.000 casos nuevos por año a nivel mundial (13). La incidencia tiene una distribución bimodal, con un pico de incidencia entre los 20 y los 24 años y un segundo pico en pacientes mayores de 60 años (14). No se han establecido a la fecha de manera conclusiva los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad y su causa sigue siendo desconocida aunque se han implicado factores virales, ambientales y familiares en su desarrollo. El diagnóstico del LH es fundamentalmente basado en su aspecto histológico y la inmunohistoquímica y es uno de los linfomas con mayores probabilidad de curación con el tratamiento con quimioterapia sola o en combinación con radioterapia (15–18) bleomycin, vinblastine, and dacarbazine.

El pronóstico de los linfomas ha mejorado desde la introducción de nuevos agentes y estrategias de tratamiento, como diferentes tipos de anticuerpos monoclonales y el trasplante autólogo, siendo actualmente uno de los tipos de cáncer que puede ser curado en una mayor proporción de pacientes. El uso racional y adecuado de las nuevas terapias requiere un cuidadoso ejercicio clínico. Una mayor estandarización de las estrategias de diagnóstico y una aproximación al tratamiento basada en la mejor evidencia puede beneficiar a todos los actores de nuestro sistema de salud.

La presente Guía de práctica clínica (GPC), ha sido desarrollada de forma sistemática, siguiendo los pasos señalados en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (19). Esta GPC basada en la mejor evidencia disponible ofrece recomendaciones para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (B difuso de célula grande, linfoma folicular y linfoma del manto) y Linfoma Hodgkin Clásico. Espera tener repercusión, no solo en la supervivencia de los pacientes, sino en el uso óptimo y racional de los recursos destinados para la atención de estos pacientes en Colombia.

La versión de profesionales de la GPC es un instrumento de consulta rápida para permitir a los mismos una toma informada de decisiones en preguntas referentes a los temas cubiertos. Para facilitar la lectura y la consulta se han omitido tablas con información detallada de estudios clínicos y las tablas de juicios utilizadas en el paso de la evidencia a la recomendación por considerar que dificultan el entendimiento del texto. Sin embargo, se recomienda consultar la versión completa de la guía donde se pueden encontrar todas las tablas referidas, así como las tablas de calificación de acuerdo al sistema GRADE y la información de cada uno de los artículos revisados e incluidos y que constituyen el cuerpo de evidencia (ver Anexos en la versión completa).

2. Antecedentes

El Ministerio de Salud y Colciencias otorgaron al Instituto Nacional de Cancerología a través de la Convocatoria 563, el desarrollo de una guía de práctica clínica (GPC) para la detección, tratamiento y seguimiento de los LH y LNH en población mayor de 18 años. Basado en la mejor evidencia disponible fueron desarrolladas las siguientes guías: una versión completa con recomendaciones jerarquizadas; una versión para pacientes y cuidadores, y esta versión para profesionales que, mediante un contenido más concreto, presenta las recomendaciones realizadas para cada una de las preguntas.

2.1. Situación general de los linfomas a nivel mundial y regional

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que en 2008 murieron por cáncer cerca de 7,6 millones de personas en todo el mundo, siendo el linfoma responsable del 13% del total de las muertes ocurridas con una proyección para el 2030 de un incremento en el número de muertes que podría llegar a los 13,1 millones (20).

A nivel mundial, Globocan registró que en el 2008 se presentaron 356.431 casos nuevos de LNH que correspondieron al 2,8% del total de casos nuevos de cáncer. Durante este mismo periodo se registraron 191.599 muertes atribuibles a la enfermedad (21).

Para América Latina y el Caribe, Globocan reportó en el 2008 una incidencia de 26.644 casos de LNH y 13.946 muertes. La situación para Colombia reportada en este mismo año fue de 2.309 nuevos casos de LNH y 986 muertes. Datos del anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología reportaron para el 2009 un total de 178 nuevos casos de LNH y en este mismo periodo de tiempo se registraron 58 muertes. Para el caso de LH, en el 2008 Globocan reportó una tasa de incidencia a nivel mundial de 1 por 100.000 habitantes con 67.919 casos nuevos y 29.902 muertes. En América Latina y el Caribe se registraron 5.688

casos nuevos de LH y 2.194 muertes. La situación para Colombia reportada por Globocan en 2008 fue de 495 nuevos casos de LH y 167 muertes (21). Datos del anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología reportaron para el 2009 un total de 59 nuevos casos de LH.

La incidencia y la mortalidad de LH en América Latina no han mostrado una clara tendencia como lo demuestra un estudio reciente, aunque la mortalidad reportada para mujeres con LH en Colombia pareciera haber aumentado entre 1997 y 2008 (22)

3. Alcance y objetivos de la Guía de práctica clínica (GPC)

3.1. Alcance de la GPC

Esta guía está dirigida al personal de la salud involucrado directamente en la atención de pacientes adultos mayores de 18 años con sospecha o diagnóstico de linfoma no Hodgkin B difuso de célula grande (Linfoma B difuso de células grandes), linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto (LCM) y linfoma Hodgkin (LH), y a las instancias administrativas, empresas aseguradoras y entes gubernamentales involucrados en la generación de políticas en salud. Esta GPC basada en la evidencia incluye los temas de diagnóstico y tratamiento del Linfoma B difuso de células grandes, LF, LM y LH, bajo la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivos linfoma B difuso de célula grand (LBDCG)

- Determinar los métodos diagnósticos más apropiados en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes para garantizar un diagnóstico preciso que permita una adecuada selección del tratamiento.
- Establecer las líneas de tratamiento inicial y de rescate en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes para disminuir la heterogeneidad en la atención y mejorar los resultados del tratamiento.
- Describir los factores pronósticos y su impacto en la terapia ajustada al riesgo.
- Mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad.

3.2.2. Objetivos linfoma folicular (LF)

- Determinar los métodos diagnósticos más apropiados en pacientes con LF para garantizar un diagnóstico preciso que permita una adecuada selección del tratamiento.
- Establecer las líneas de tratamiento en pacientes con LF para disminuir la heterogeneidad en la atención y mejorar los resultados del mismo.
- Determinar cuáles grupos de pacientes con LF se benefician del tratamiento con trasplante al relacionarse con una mejoría en la supervivencia global o libre de enfermedad.
- Mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes adultos con LF.

3.2.3. Objetivos linfoma de células del manto (LCM)

- Determinar los métodos diagnósticos más apropiados en pacientes con sospecha de linfoma de células del manto (LCM) para garantizar un diagnóstico preciso que permita una selección adecuada del tratamiento.
- Determinar los esquemas de tratamiento de primera línea para pacientes con LCM en diferentes grupos de edad para disminuir la heterogeneidad y mejorar los resultados del mismo.
- Estandarizar las estrategias de rescate en pacientes con LCM en recaída para disminuir la heterogeneidad en la atención y mejorar los resultados.
- Definir el papel del trasplante autólogo en primera remisión de pacientes con LCM, seleccionando adecuadamente los pacientes que se benefician de dicha intervención.

3.2.4. Objetivos linfoma Hodgkin (LH)

- Determinar los métodos diagnósticos más apropiados en pacientes con sospecha de linfoma LH para garantizar un diagnóstico preciso que permita una selección adecuada del tratamiento.
- Determinar los esquemas de tratamiento de primera línea para pacientes con LH para disminuir la heterogeneidad y mejorar los resultados del mismo.
- Determinar las estrategias de tratamiento de pacientes en estadios temprano favorable; temprano desfavorable y avanzado que se traducen en una mayor prolongación de la supervivencia global y libre de enfermedad.

- Mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes adultos con LH.

3.3. Población a quien se dirige la guía

Esta GPC considera los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de LH.
- Pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes .
- Pacientes con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de LF.
- Paciente con sospecha clínica o diagnóstico confirmado de LCM.

Esta GPC no considera los siguientes grupos de pacientes:

- Mujeres en estado de gestación.
- Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Pacientes con otros subtipos de linfoma no Hodgkin diferentes a los especificados.
- Pacientes con linfoma Hodgkin no clásico (predominio linfocítico nodular o paraganuloma).

3.4. Usuarios diana de la guía y el ámbito asistencial

Los usuarios diana de esta GPC son los profesionales de la salud vinculados en el proceso de atención de pacientes con sospecha de linfoma; diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes , LF, LCM o LH, en los diferentes niveles de atención del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Las recomendaciones clínicas están dirigidas a los profesionales de la salud en los diferentes niveles de atención entre los que se encuentran:

Servicios de baja complejidad: médicos generales, enfermeras no especialistas.

Servicios de mediana complejidad: médicos internistas, especialistas en medicina familiar y especialistas en medicina de urgencias.

Servicios de alta complejidad: hematólogos, hemato-oncólogos, oncólogos, patólogos, profesionales en enfermería oncológica y demás personal involucrado en la realización y/o la interpretación de pruebas de laboratorio en el proceso de diagnóstico y de tratamiento de pacientes con Linfoma B difuso de células grandes , LF, LCM y LH.

4. Metodología

Para el desarrollo de la presente guía se siguieron los pasos señalados en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano* (19)

Una vez conformado el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), el cual contó con un grupo de profesionales expertos en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los linfomas en adultos, los miembros del GDG formularon un conjunto de preguntas preliminares que fueron sometidas a un proceso de priorización. Luego de definir la lista de preguntas clínicas priorizadas, se elaboraron con la estrategia PICO las preguntas clínicas específicas. La identificación de desenlaces se realizó de forma paralela a la definición de preguntas clínicas mediante la metodología PICO.

Para la graduación de los mismos por parte de los expertos clínicos se utilizó la Herramienta 5 propuesta por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano mediante la metodología establecida por el sistema GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (23). La incorporación de la calificación de los desenlaces por parte de los pacientes se realizó mediante una metodología de tipo cualitativo transversal, con un diseño no experimental y descriptivo.

Durante la fase de desarrollo de la guía, inicialmente se llevó a cabo una búsqueda sistemática dirigida a identificar GPC nacionales e internacionales disponibles en diferentes fuentes de información, pero finalmente, ninguna GPC evaluada fue incluida, puesto que ninguna obtuvo una puntuación que superara el 60% en el dominio tres relacionado con rigor en la elaboración. Por lo tanto, se prosiguió con el paso de desarrollo de novo de la guía. Las tablas de calificación y las guías que fueron evaluadas, pueden ser consultadas en la versión completa de la GPC.





Se desarrollaron estrategias de búsquedas de novo de revisiones sistemáticas y de estudios primarios para todas las preguntas PICO. Se ejecutaron las búsquedas en diferentes bases de datos electrónicas y se incluyeron otras fuentes de información. Como primer paso, se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas para dar respuesta a las preguntas clínicas. Posterior a esta búsqueda, si las revisiones sistemáticas no contestaban la pregunta clínica, se iniciaba la búsqueda y la selección de estudios primarios. En ambos casos se tamizaron títulos y resúmenes por dos evaluadores de forma independiente.

4.1. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y los estudios primarios

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada mediante la aplicación de las plantillas de lectura crítica propuestas por SIGN (24) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta herramienta permite clasificar los estudios en tres categorías: alta calidad (++), aceptable (+) o inaceptable (-), según los criterios de calidad metodológica que se hayan cumplido y evitar la probabilidad de resultados con sesgos.

La elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad global para los desenlaces de las preguntas clínicas se realizó con la metodología GRADE (23).

Tabla 1. Significados de los cuatro niveles de evidencia dentro del abordaje GRADE

Niveles de evidencia		Representación gráfica
Alto	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca del estimativo del efecto.	
Moderado	La confianza en el estimativo del efecto es moderada: es probable que el verdadero efecto se encuentre cerca del estimativo, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.	
Bajo	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	
Muy bajo	La confianza en el estimativo del efecto es muy baja: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	

Fuente: Adaptado de Balshem H, et al. (25)

Para la formulación de las recomendaciones se seleccionó la modalidad de panel de expertos para facilitar la discusión de la evidencia y de los ítems necesarios para la construcción de las recomendaciones. Para la graduación de las recomendaciones se siguió la metodología GRADE.

4.2. Niveles de evidencia y grados de recomendación

De acuerdo a la metodología GRADE (2) las opciones para la graduación de la recomendación fueron fuerte o débil y la dirección en contra o a favor. En la siguiente tabla se muestra los niveles de la evidencia y grados de recomendaciones:

Tabla 2. Sistema GRADE para los niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	
Alto	Con investigaciones adicionales es muy poco probable que cambie la confianza de la estimación del efecto.
Moderado	Con investigaciones adicionales es probable que tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
Bajo	Con investigaciones adicionales es muy probable que tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
Muy bajo	Cualquier estimación del efecto es incierta.
Grados de recomendación	
Fuerte	Existe información relevante que soporta un balance claro hacia cualquiera de los efectos deseables de una intervención (recomendación fuerte a favor de la intervención) o efectos indeseables (recomendación fuerte en contra de la intervención). Una recomendación fuerte implica que la mayoría de los individuos tendrán mejor atención si se sigue la recomendación.
Débil	No existe información relevante que soporta un balance claro hacia cualquiera de los efectos deseables de una intervención (recomendación débil a favor de la intervención) o efectos indeseables (recomendación débil en contra de la intervención). Una recomendación débil implica que no todos los individuos tendrán mejor atención si se sigue la recomendación. En estos casos se debe considerar con más cuidado: las circunstancias del paciente, sus preferencias y valores.

4.3. Puntos de buena práctica

Se generaron puntos de buena práctica a partir del consenso de expertos basada en la experiencia del GDG y de los diferentes participantes de interés. Estos puntos no son basados en la evidencia pero permiten una buena práctica en el tratamiento de los pacientes.

4.4. Metodología del panel de expertos

A partir de la metodología de consenso formal descrita en la guía metodológica (19), y de acuerdo con los requerimientos particulares de esta GPC, se seleccionó la modalidad de panel de expertos para facilitar la discusión de la evidencia y de los ítems necesarios para la construcción de las recomendaciones. El coordinador temático y el líder metodológico seleccionaron los expertos clínicos que discutirían la evidencia encontrada para las preguntas de la guía por el grupo de revisores expertos de cada una de las guías elaboradas.

La reunión tuvo lugar el 5 de noviembre de 2014 en el Hotel Tequendama, en la ciudad de Bogotá. Se sometieron a discusión los temas de detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento. Antes de dar inicio a la reunión, los expertos clínicos realizaron la declaración de conflicto de intereses la cual fue evaluada por el líder temático y el coordinador metodológico de acuerdo con las recomendaciones de la guía metodológica. La votación de los expertos clínicos del GDG siguieron las recomendaciones de la guía metodológica. La votación fue confidencial y se realizó por medio de voto electrónico y los resultados fueron registrados en una base de datos creada exclusivamente para ello. En los casos en que no existiera acuerdo en la primera ronda, se retroalimentó al grupo de experto clínicos, quienes exponían sus acuerdos y desacuerdos y se procedió a una segunda ronda de votación.

4.5. Nota sobre tablas de resumen de estudios clínicos y tablas de juicios para el paso de la evidencia a la recomendación

La versión de profesionales de la GPC es un instrumento de consulta rápida para permitir a los mismos, una toma informada de decisiones de los temas cubiertos. Para facilitar la redacción se han omitido tablas con información detallada de estudios clínicos y las tablas de juicios utilizadas en el paso de la evidencia a la recomendación por considerar que dificultan el entendimiento del texto. Sin embargo, se recomienda consultar la versión completa de la guía donde se pueden encontrar todas las tablas referidas, así como las tablas de calificación de acuerdo al sistema GRADE y la información de cada uno de los artículos revisados e incluidos (ver sección de Anexos de la versión completa).

4.6. Actualización

La actualización de la presente guía debe ser realizada en el 2020 de acuerdo a los parámetros establecidos por el Ministerio de Salud y Protección Social, siguiendo la misma metodología y rigurosidad que se empleó para el desarrollo de la misma o según metodología sugerida por el ente gestor. La versión completa de esta guía proveerá los soportes metodológicos para su actualización, tales como las estrategias de búsqueda y las tablas de evidencia. Los temas podrán ser replanteados según la necesidad o aparición de nuevas evidencias que se deseen incluir en la guía. Se recomienda invitar nuevamente a profesionales de la salud expertos en el área clínica, salud pública, implementación y evaluación económica, así como pacientes, representantes de las asociaciones y fundaciones de pacientes. El Ministerio de Salud es el encargado de comisionar la actualización de este documento.

5. Recomendaciones

5.1. Recomendaciones linfoma B difuso de célula grande (LBDCG)

5.1.1. Diagnóstico y estadificación

Tópico 1. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de linfoma B difuso de células grandes.

El Linfoma B difuso de células grandes es el tipo más común de LNH y representa entre el 35% y el 40% del todos los casos. Aunque se han producido mejorías importantes en el pronóstico de los pacientes con esta condición, solamente entre 50% y el 65% de los pacientes se mantiene libre de enfermedad a largo plazo y un grupo significativo de pacientes requiere tratamiento de rescate (26). La manifestación clínica más frecuente entre los pacientes con Linfoma B difuso de células grandes es la identificación de adenopatías indolentes de crecimiento progresivo. Al momento de la presentación inicial una cuarta parte de los pacientes se encuentra en estadio temprano y el resto en estado avanzado. Las adenopatías pueden hacerse confluentes y producir compresión sobre estructuras vecinas con manifestaciones secundarias (27).

La presencia de síntomas B es variable, pero en general entre el 50% a 60% de los pacientes manifiestan fiebre, diaforesis nocturna o pérdida de peso de más del 10% del peso corporal al momento del diagnóstico y en ocasiones se presenta antes de que la presencia de adenopatías sea evidente. El Linfoma B difuso de células grandes es muy heterogéneo en cuanto a su presentación clínica y puede producir

compromiso extranodal de manera frecuente o de forma primaria (28). El tracto digestivo es el sitio de localización extranodal más frecuente, pero también se puede presentar compromiso en piel, mama, testículo, sistema nervioso central y en localización epidural, cada uno de los cuales tiene manifestaciones clínicas particulares. La infección por VIH incrementa de manera muy significativa el riesgo de desarrollar linfoma, en particular los de tipo agresivo como el Linfoma B difuso de células grandes ; por ello es necesario realizar estudios para descartar la existencia de infección viral en todos los pacientes con esta sospecha diagnóstica ya que el tratamiento de la población con infección retroviral requiere una aproximación distinta y no está incluida en esta GPC (29–31) El pronóstico de los pacientes con Linfoma B difuso de células grandes es variable y depende de varios factores. Uno de los más discriminantes es el cálculo del Índice pronóstico internacional (IPI), que incluye: el estadio al momento de la presentación; los niveles séricos de deshidrogenasa láctica; el estado funcional, la edad, y el número de sitios extranodales comprometidos.

Estos criterios permiten dividir a los pacientes en diferentes grupos pronósticos con tiempos de supervivencia global y libre de evento diferentes (32,33), siendo la información obtenida luego de la realización de los procedimientos de estadificación y tomando en cuenta los hallazgos clínicos. Es fundamental realizar una historia clínica y examen físico exhaustivos, ya que la diferenciación de la presentación extranodal primaria del compromiso secundario de órganos como manifestación de un estadio más avanzado de la enfermedad tiene importancia pronóstica.

Una adecuada historia clínica y examen físico, sumado a una muestra apropiada interpretada por un patólogo experto garantiza un diagnóstico correcto y permite ofrecer un tratamiento adecuado.



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

- Se debe sospechar Linfoma B difuso de células grandes en pacientes con adenopatías de crecimiento progresivo asociadas o no a la presencia de síntomas B.
- Los síntomas derivados del compromiso medular están dados por la presencia de anemia, trombocitopenia o neutropenia, con manifestaciones clínicas de astenia, palidez, sangrado o fiebre.
- Se debe realizar una historia clínica y examen físico completos registrando los hallazgos de cada área nodal o el compromiso de cualquier sitio extranodal.
- Se debe realizar biopsia en todos los casos antes de iniciar cualquier tipo de intervención terapéutica específica.

Tópico 2. Procedimientos necesarios para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de Linfoma B difuso de células grandes.

El Linfoma B difuso de células grandes es una neoplasia linfoide agresiva que si no es tratada lleva rápidamente a la muerte pero es potencialmente curable, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno. Para el diagnóstico se requiere de la actuación de un grupo multidisciplinario constituido por: el medico hematólogo o hemato-oncólogo, encargado de la elaboración de historia clínica completa y de la realización del examen físico enfocado en la identificación de síntomas B y la búsqueda de adenomegalias y de hepato-esplenomegalia; los médicos radiólogos, encargados de la evaluación de los estudios imagenológicos y de toma de muestras guiadas por imágenes; los cirujanos, y los patólogos.

A todo paciente con sospecha de linfoma en general, se le deben realizar estudios iniciales previo al inicio de cualquier forma de terapia como son: cuadro hemático completo; niveles de lactato deshidrogenasa (LDH); evaluación de la función renal (depuración de creatinina o filtración glomerular); evaluación de la función hepática (bilirrubinas y transaminasas) y pruebas serológicas para descartar infección por el virus de la hepatitis C, hepatitis B y prueba de Elisa para VIH. Deben así mismo realizarse tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis para determinar la extensión del compromiso ganglionar y otros estudios en casos específicos de acuerdo a las recomendaciones de esta guía (26).

El diagnóstico de Linfoma B difuso de células grandes puede ser sospechado con la sola valoración morfológica de la biopsia ganglionar a partir de una muestra obtenida por una adecuada técnica (en general son apropiadas las muestras a partir de biopsias escisionales o con aguja gruesa), con las tinciones convencionales de hematoxilina-eosina pero es indispensable confirmar el diagnóstico con el inmunofenotipo determinado por métodos de inmunohistoquímica.

Las células neoplásicas expresan CD45 y marcadores de células B como CD20, CD22, CD79a y PAX5, alrededor del 50% de los casos expresan la proteína Bcl2 (27); la expresión de los marcadores CD10, Bcl6 y MUM1 es variable, está descrita la expresión de CD10 en 20 a 40% de los casos(34), de Bcl6 en aproximadamente 60% de los casos y de MUM1 en 35 a 65% (27)

Existe una clasificación inmunofenotípica del Linfoma B difuso de células grandes utilizando los marcadores CD10, Bcl6, MUM1 la cual divide los tumores en aquellos originados en células de tipo centrogerminal y no centrogerminal (35). Los casos con expresión de CD10 en más del 30% de las células y casos Bcl6 positivos / MUM1 negativos son clasificados

como de tipo centrogerminal; los casos restantes se clasifican como de tipo no centrogerminal. El índice de proliferación celular medido con el marcador Ki67 es alto, usualmente mayor del 40% y menor de 80% aunque en algunos casos puede alcanzar 90 a 100% [27].

Existen múltiples alteraciones citogenéticas descritas en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes. Más del 30% de los casos presentan anomalías en la región 3q27 del gen BCL6, siendo las translocaciones las anomalías más frecuentes. La translocación del gen BCL2 ocurre en 20 a 30% de los casos y los rearreglos de MYC en menos de 10% de los casos y pueden tener implicaciones pronósticas al identificar un grupo de pacientes con una menor supervivencia [36–39]



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

- Es necesario en lo posible obtener una muestra de tejido mediante biopsia escisional con el fin de garantizar la adecuada definición de la arquitectura tumoral y la definición del grado citológico. En casos en que este tipo de biopsia no sea posible, una biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes puede ser adecuada. En ningún caso el diagnóstico definitivo debe basarse en una biopsia por aspiración con aguja fina.
- Es indispensable la realización de estudios de inmunohistoquímica para hacer el diagnóstico definitivo.
- La realización de pruebas de citogenética molecular en tejido tumoral fresco puede ser de utilidad en algunos casos seleccionados.

Tópico 3. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de Linfoma B difuso de células grande

Una vez se ha establecido el diagnóstico de Linfoma B difuso de células grandes, es necesario definir el estadio de la enfermedad. Históricamente, el sistema de estadificación utilizado para el Linfoma B difuso de células grandes era el propuesto en la conferencia de Ann Arbor en 1971 con las modificaciones de la reunión de Cotswolds, el cual fue descrito de manera original para la estadificación de pacientes con linfoma Hodgkin (Tabla 3.) [40]. Este sistema ha sido modificado de manera reciente, a la luz de la incorporación de tecnologías como la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) a la práctica clínica rutinaria, las cuales detectan con una mayor sensibilidad y especificidad áreas nodales comprometidas por la enfermedad (Tabla 4.) [41].

El sistema de estadificación de Ann Arbor considera el número de sitios

nodales comprometidos y su relación con el diafragma; la presencia o no de síntomas B (fiebre por al menos 3 días consecutivos dada por temperatura mayor a 38,3°C de forma aislada o mayor a 37,8°C de forma sostenida por más de dos horas; diaforesis nocturna; pérdida de peso inexplicable por otra causa mayor a 10% de peso corporal total durante los 6 meses previos al diagnóstico) y la presencia de enfermedad extranodal incluida la médula ósea. Esto permite clasificar los pacientes en cuatro estadios diferentes, cada uno identificado como A o B dependiendo de la presencia o no de los síntomas mencionados. En la modificación realizada en el sistema de estadificación de Lugano (41) se sugiere que: los sufijos A o B sean reservados únicamente para pacientes con LH; que se elimine el sufijo X para referirse a la presencia de una enfermedad bultosa mayor de 10 cms y en cambio se registre el diámetro de la mayor lesión tumoral, y que en las histologías que sean ávidas por la fluorodeoxiglucosa (FGD) se realice PET/CT para la estadificación.

Para realizar una estadificación adecuada debe realizarse una historia clínica y un examen físico completos que incluyan la evaluación de todas las áreas nodales, consignando en la historia: la ubicación y el tamaño de las adenomegalias detectadas; la inspección del anillo de Waldeyer; la evaluación de la presencia o ausencia de hepato-esplenomegalia o de otras masas abdominal; la inspección de la piel, y el examen neurológico. La presencia o ausencia de síntomas B es de gran importancia, así mismo como la presencia de otros síntomas que pueden sugerir compromiso de sitios específicos.

El establecimiento del pronóstico toma en cuenta variables que se identifican al momento de la presentación inicial como la edad, el estadio, el estado funcional, los valores de deshidrogenasa láctica (DHL) y la presencia de enfermedad extranodal. Estas variables se han incluido en el Índice pronóstico internacional (IPI) el cual se debe calcular en todos los casos (Tabla 5.) (32,33,42). Se recomienda adicionalmente realizar estudios para descartar infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y por virus de la hepatitis C y hepatitis B.

Dado que el compromiso de la médula ósea define un cambio en el estadio de la enfermedad, se debe realizar un aspirado de médula ósea y biopsia con respectivos estudios de citometría de flujo e inmunohistoquímica en todos los casos.

Tabla 3. Sistema de estadificación de Ann Arbor con la modificación de Costwolds

Ítem	Estadio	Descripción
I	Estadio I	Compromiso en una sola región ganglionar o un solo sitio extralinfático localizado.

II	Estadio II	Compromiso en dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
III	Recuento de plaquetas	Compromiso en regiones ganglionares a ambos lados del diafragma.
IV	Estadio IV	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extranodales con o sin compromiso de ganglios linfáticos. Infiltración localizada de un órgano o sitio extralinfático con compromiso de regiones ganglionares no regionales al mismo.
A	**	Sin síntomas sistémicos.
B	**	Sin síntomas sistémicos.
X	**	Enfermedad voluminosa. Ganglio > 10 cm en el diámetro máximo o tumor mediastinal > de una tercera parte del diámetro interno del tórax en la radiografía, medido entre T5 / T6. La afección de hígado y/o MO se consideran estadio IV.

Tabla 4. Clasificación de Lugano

Estadio		Afectación	Afectación extranodal
Limitado	I	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes.	Una sola lesión extranodal.
	II	Dos o más grupos nodales, del mismo lado del diafragma.	Estadios ganglionares I y II con compromiso contiguo extranodal limitado.
II bulky		El estadio II con la enfermedad más “voluminosa o bultosa”.	No aplica.
Avanzado	III	Ganglios a ambos lados del diafragma; ganglios sobre el diafragma más compromiso esplénico.	No aplica.
	IV	Compromiso extralinfático no contiguo.	No aplica.

Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran tejido nodal. El sufijo E se asignará de acuerdo a los criterios de la columna de afectación extranodal. El sufijo X para el compromiso “bultoso” no es indispensable, se recomienda consignar el mayor diámetro de la lesión dominante.

Tabla 5. Índice pronóstico internacional para Linfoma B difuso de células grandes

IPI		aa-IPI	
Grupo riesgo	Factores IPI	Grupo riesgo	Factores IPI
Bajo	0 o 1	Bajo	0
Intermedio bajo	2	Intermedio bajo	1
Intermedio alto	3	Intermedio alto	2
Alto	4 o 5	Alto	3
<p style="text-align: center;">Factores IPI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad estadio III/IV • Deshidrogenasa láctica elevada • ECOG estado funcional ≥ 2 • Mayores de 60 años de edad (no usar aa-IPI) • Enfermedad extranodal > 1 sitio (no usar aa-IPI) 			



**PUNTO
DE BUENA
PRÁCTICA**

- Deben elaborarse una historia clínica y un examen físico completos.
- Deben realizarse pruebas de laboratorio que incluyan como mínimo la medición de lactato deshidrogenasa (LDH); ácido urico, beta 2 microglobulina, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albúmina; depuración de creatinina; serologías infecciosas para descartar presencia de infección por virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis C y hepatitis B.
- Debe realizarse aspirado y biopsia de médula ósea en todos los casos.
- Debe realizarse tomografía axial computada de cuello, tórax, abdomen y pelvis o resonancia magnética nuclear en casos en que la TAC no sea posible. Las recomendaciones sobre la realización de PET-CT se indican en la pregunta correspondiente.
- Todos los pacientes deberán ser clasificados según el Índice pronóstico internacional IPI.

5.1.2. Recomendaciones para el tratamiento

Pregunta 1. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de Linfoma B difuso de células grandes ?

Resumen de la evidencia

La búsqueda identificó 11 estudios aleatorizados controlados que incluían la población de interés. Para efectos del análisis el grupo elaborador consideró la existencia de dos grupos de pacientes: pacientes mayores y menores de 60 años de edad. La evidencia se presenta de acuerdo al grupo de pacientes incluidos en los estudios.

Escenario 1: Pacientes mayores de 60 años

Coiffier et al. (2002) (43) publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que incluyó pacientes entre 60 y 80 años de edad con diagnóstico de Linfoma B difuso de células grandes previamente no tratado en estadios II a IV y que tuvieran un estado funcional de 0 a 2 de acuerdo a la escala del ECOG. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 8 ciclos de quimioterapia CHOP o el mismo esquema con adición de rituximab 375 mgs/m² el día 1 de cada ciclo (R-CHOP), administrados cada 21 días. El 60% y 61% de los pacientes del grupo de R-CHOP y CHOP respectivamente tenían un IPI ajustado para la edad (aaIPI) mayor a 2 al momento del diagnóstico. Una respuesta completa (CR) o completa no confirmada (uCR) se logró en 76% de los pacientes del grupo de R-CHOP y 63% de los de CHOP ($p=0,005$). Con un seguimiento de 24 meses se registraron 86 eventos en el grupo de R-CHOP y 120 en CHOP (43% y 61%). La EFS fue significativamente mayor en R-CHOP contra CHOP (p (log rank) $< 0,001$), siendo la mediana de tiempo al evento de 13 meses en el grupo asignado a CHOP y no alcanzada en el grupo de R-CHOP. Los autores concluyen que la adición de rituximab a la quimioterapia CHOP mejora las tasas de remisión, la supervivencia global; la supervivencia libre de evento y disminuye la tasa de falla del tratamiento o recaída.

Una publicación posterior, realizada en el 2010 (44)-(45), con una mediana de seguimiento de 10 años encontró que la mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 1,2 años (IC 95% 0,9 a 1,8) en el grupo de CHOP y de 4,8 años (IC 95% 2,7 a 7,6) en el grupo de R-CHOP ($p<0,0001$). La mediana de supervivencia fue de 3,5 años (95% CI: 2,2-5,5) en el brazo de CHOP y de 8,4 años (95% CI: 5,4-no alcanzado) en el brazo de R-CHOP ($P<0,0001$), demostrando que el beneficio de la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia CHOP se mantiene en el tiempo.

Habermann et al. (2006) (46) realizaron un ensayo clínico que tuvo como objetivo comparar de manera prospectiva la supervivencia libre de falla (FFS) en pacientes mayores con Linfoma B difuso de células grandes asignados aleatoriamente a tratamiento CHOP o R-CHOP con una segunda aleatorización en aquellos que respondieran a mantenimiento con rituximab u observación. Las tasas de respuesta antes de la segunda aleatorización fueron similares para R-CHOP (77% CR/PR, 13% enfermedad estable, 1% progresión y 9% no evaluable) y CHOP (76% CR/PR, 15% enfermedad estable, 3% progresión y 6% no evaluable; $P=0,92$). La mediana de seguimiento fue de 3,5 años. La FFS estimada a 3 años fue de 53% para R-CHOP y 46% para CHOP ($p=0,04$).

El mantenimiento prolongó la FFS luego del tratamiento con CHOP pero no de R-CHOP, siendo la FFS para R-CHOP 77%; R-CHOP + Mantenimiento 79%; CHOP + Mantenimiento 74% y CHOP 45%. Los autores concluyen que la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia durante la inducción o el mantenimiento prolonga la FFS, lo cual es consistente con el efecto aditivo del rituximab al tratamiento.

El estudio de Avilés et al. (47) tenía como objetivo evaluar si la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia se relacionaba con mejores desenlaces en pacientes ancianos con Linfoma B difuso de células grandes de riesgo alto o intermedio alto de acuerdo al Índice pronóstico internacional (IPI). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un régimen CEOP escalado o al mismo régimen con adición de rituximab. De los pacientes incluidos, 77 lograron respuesta completa (74%) en el brazo de CEOP y 79 casos (78%) en el brazo de R-CEOP ($p=0,87$). Con una mediana de seguimiento de 58,6 meses (rango, 24-84), la recaída se observó en 18 (23%) y 20 casos (25%) de los pacientes en el grupo CEOP y R-CEOP ($p=0,2$). La EFS actuarial a 5 años fue 77% y 75% y la supervivencia global a 5 años de 82% y 81% en los brazos de CEOP y R-CEOP respectivamente, sin encontrar diferencias significativas (EFS $p=0,66$; OS $p=0,73$). Este estudio fue diseñado inicialmente para observar una diferencia del 15% en la EFS y OS pero cuando se realizó un análisis en el 2003, se encontró que se requería una muestra de más de 1.000 pacientes y el estudio fue cerrado de manera temprana.

En el 2008, Pfreundschuh et al. (48) presentaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado comparando seis versus ocho ciclos de CHOP administrado cada 2 semanas (CHOP-14) con o sin rituximab en pacientes ancianos con linfoma de células B agresivo CD20+ (RICOVER-60). Los pacientes fueron asignados a tratamiento con quimioterapia CHOP en dosis convencionales cada 2 semanas (CHOP-14), administrado por 6 o por 8 ciclos, con o sin rituximab el cual fue administrado en dosis de 375 mgs/m² cada dos semanas por 8 dosis en los pacientes asignados al mismo, quedando entonces conformados

4 grupos de tratamiento: CHOP-14 x 6; CHOP-14 x 8; R-CHOP-14 x 6; R-CHOP-14 x 8. El objetivo primario del estudio fue la EFS a 3 años. En total, lograron respuesta completa con el tratamiento el 68%; 72%, 78%, y 76% de los pacientes asignados a tratamiento CHOP-14 x 6; CHOP-14 x 8; R-CHOP-14 x 6; y R-CHOP-14 x 8 respectivamente, siendo significativa la diferencia comparado con CHOP 14 X 6 para el grupo de R-CHOP-14 x 6 ($p=0,0069$) y R-CHOP-14 X 8 (0,032). La supervivencia libre de evento a 3 años fue de 47,2% después de 6 ciclos de CHOP-14 (IC95% 41,2–53,3); 53,0% (47,0–59,1) después de 8 ciclos de CHOP-14; 66,5% (60,9–72,0) después de 6 ciclos de R-CHOP-14 y 63,1% (57,4–68,8) después de 8 ciclos de R-CHOP 14, siendo la supervivencia global a 3 años de 67,7% (62,0–73,5); 66,0% (60,1–71,9); 78,1% (73,2–83,0) y 72,5% (67,1–77,9) para los mismos grupos. Comparado con CHOP-14 X 6, la supervivencia global mejoró de forma estadísticamente significativa únicamente después de 6 ciclos de R-CHOP-14 ($p=0,0181$).

En un análisis multivariado se encontró que el tratamiento con R-CHOP 14 X 6 ciclos se relacionaba con un menor riesgo de muerte (RR 0,63 [0,46–0,85] $p=0,0031$). Los autores concluyen que el tratamiento con 6 ciclos de quimioterapia R-CHOP 14 mejora significativamente la supervivencia libre de evento, libre y progresión y global con respecto a 6 ciclos de tratamiento CHOP-14.

En el 2013, Delarue et al. (49)doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado el cual comparó un esquema de R-CHOP de dosis densa contra tratamiento R-CHOP estándar en pacientes ancianos con Linfoma B difuso de células grandes (Estudio LNH03-6B). Los pacientes elegibles fueron objeto de dos aleatorizaciones: la primera a R-CHOP 14 o R-CHOP 21 y la segunda a manejo convencional de la anemia asociada a la quimioterapia o a darbopoetin alfa profiláctico. Fueron incluidos 602 pacientes de los cuales 304 fueron asignados a R-CHOP-14 y 298 a RCHOP-21. Una CR o uCR al final del tratamiento se logró en 216 (71%) pacientes en el grupo de R-CHOP14 y 220 (74%) en el grupo de R-CHOP21, siendo la respuesta global de 87% y 86% respectivamente ($p=0,6214$). Con una mediana de seguimiento de 56 meses, el 47% de los pacientes asignado a cada grupo había presentado un evento de los cuales las dos terceras partes fueron progresión o recaída. La EFS a 3 años fue similar entre RCHOP14 y RCHOP21 (56% [95% CI 50–62] vs. 60% [55–66]; hazard ratio 1.04, 95% CI 0,82–1,31; $p=0,7614$), con una mediana de supervivencia libre evento de 68,6 meses (95% CI 41,7 en el grupo R-CHOP14, y 53,6 (45,6) en el grupo R-CHOP21. No se encontraron diferencias en la PFS estimada a 5 años, siendo de 53% (95% CI 47–59) and 49% (43–56), para R-CHOP14 y R-CHOP21 respectivamente. Los autores concluyen que en el grupo de pacientes ancianos con Linfoma B difuso de células grandes previamente no tratado y con por lo menos

un punto en el aalPI, el tratamiento con un esquema de quimioterapia de dosis densa con R-CHOP cada 2 semanas, no mejora la eficacia comparado con el esquema estándar cada 3 semanas.

Escenario 2: Pacientes menores de 60 años

En el 2012, Schimtz et al. (50) randomised trial comparing conventional chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone) publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado (Estudio DSHNHL 2002-1), que comparaba los resultados del tratamiento en pacientes menores de 60 años con diagnóstico de Linfoma B difuso de células grandes con un esquema de quimioterapia convencional contra un esquema con quimioterapia de alta dosis soportado con trasplante de células progenitoras de sangre periférica en cada ciclo. El objetivo primario fue la EFS. Fueron incluidos 306 pacientes de los cuales 31 recibieron tratamiento sin rituximab. Cerca del 80% de los pacientes tenían diagnóstico de Linfoma B difuso de células grandes. Luego de una mediana de seguimiento de 42 meses, la supervivencia libre de evento a 3 años fue estimada en 69,5% (IC95% 61,3–77,7) en el grupo R-CHOEP-14 y 61,4% (52,8–70,0) en el grupo R-MegaCHOEP ($p=0,14$; HR 1,3, IC95% 0,9–2,0). A 3 años la supervivencia libre de progresión fue de 73,7% (IC95% 65,9–81,5) en el grupo R-CHOEP-14 y 69,8% (61,6–78,0) en el grupo R-MegaCHOEP ($p=0,4$) y la supervivencia global de 84,6% (IC95% 78,3–90,9) y 77% (69,6–84,4) ($p=0,08$), respectivamente. Los pacientes con un aalPI de 2 tuvieron una mejor EFS si fueron tratados con R-CHOEP-14 (75,5% (IC95% 65,5–84,5)) que con R-MegaCHOEP-14 (63,5% (53,5–73,5)). El evento adverso grado 3 o 4 más importante fue la infección que ocurrió en 96 (75%) de 128 pacientes tratados con R-MegaCHOEP y en 40 (31,3%) de 128 pacientes tratados con R-CHOEP-14. Los autores concluyen que el tratamiento con quimioterapia R-CHOEP-14 es asociado con altas tasas de remisión y una mejor EFS, PFS y OS en pacientes jóvenes de 18 a 60 años con linfoma B agresivo CD20+ y que la intensificación con un esquema R-MegaCHOEP no es mejor en términos de eficacia y se asocia con una mayor toxicidad.

El estudio de Pfreundschuh et al. (51) (MabThera International Trial (MInT)) fue un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico controlado que tenía como objetivo establecer el beneficio de la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia en pacientes jóvenes con Linfoma B difuso de células grandes de buen pronóstico. Fueron incluidos pacientes de 18 a 60 años con diagnóstico de Linfoma B difuso de células grandes CD20+ previamente no tratado, en estadio II a IV o estadio I con enfermedad bultosa y que tuvieran o ningún factor de riesgo o máximo 1 de acuerdo al aalPI.

Los regímenes de tratamiento utilizados fueron CHOP-21; CHOEP-21; MACOP-B y PmiTCEBO. La EFS a 6 años fue de 55,8% (IC 95% 50,4–60,9; 166 eventos) para los pacientes asignados al grupo de

quimioterapia sola y 74,3% (69,3–78,6; 98 eventos) para el grupo Quimioterapia + Rituximab (Diferencia de 18,5%. (11,5–25,4); log-rank $p<0.0001$). La supervivencia libre de progresión a 6 años fue significativamente inferior para el grupo de quimioterapia sola (63,9%, IC 95% 58,4–68,9) que para el grupo R-Quimioterapia. (80,2%, 75,4–84,1) (Diferencia de 16,3%, (9,5–23,0); log-rank $p<0.0001$). El tratamiento con R-Quimioterapia se relacionó con un menor número de recaídas con respecto al grupo de solo quimioterapia (43 y 34 respectivamente); una mejor supervivencia libre de recaída a 72 meses (86,1% [81,0–89,9 contra 80,0% [IC 95% 73,7–85,0], diferencia de 6,1% [1,1–13,2]; log-rank $p=0,046$.) y una mejor supervivencia global (73 muertes en grupo CHOP, 40 en grupo R-CHOP. [OS a 6 años CHOP 90,1% [IC 95% 86,4–92,9] contra R-CHOP 80,0% [75,3–83,9], diferencia de 10,1% [4,8–15,4], log-rank $p=0,0004$).

En el 2011, Recher et al. (52) publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado fase 3, utilizando un esquema de quimioterapia intensificada ACVBP con rituximab versus CHOP estándar más rituximab en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes (Estudio LNH03-2B).

Fueron incluidos pacientes de 18 a 59 años de edad con Linfoma B difuso de células grandes previamente no tratado y que tuvieran por lo menos un factor pronóstico adverso de acuerdo al aalPI. Fueron incluidos en total 380 pacientes de los cuales 196 fueron asignados a R-ACVBP y 183 a R-CHOP. La tasa de respuesta global fue de 90% en el grupo de R-ACVBP y 87% en el grupo de R-CHOP ($p=0,47$). Una CR o uCR se logró en 162 pacientes (83%) del grupo de R-ACVBP y 146 (80%) del grupo de R-CHOP ($p=0,46$). La EFS fue significativamente más larga en los pacientes tratados con R-ACVBP que en aquellos tratados con R-CHOP ($p=0,0035$). La supervivencia libre de progresión (PFS) fue significativamente más larga en el grupo R-ACVBP que en el grupo de R-CHOP. A 3 años la PFS fue de 87% (81–91) con R-ACVBP y 73% (66–79) con R-CHOP ($p=0,0015$). La supervivencia global estimada a 3 años fue de 92% (87–95) en el grupo de R-ACVBP y 84% (77–89) en el grupo de R-CHOP, alcanzando valores estadísticamente significativos ($p=0,0071$). Los pacientes que recibieron quimioterapia R-ACVBP tuvieron una mayor incidencia de anemia, trombocitopenia, neutropenia y neutropenia febril la cual fue adicionalmente grado 3 o 4 de manera más frecuente que los pacientes del grupo de R-CHOP. De igual forma las infecciones registradas durante los periodos de neutropenia fueron más comunes en el grupo de R-ACVP. Los autores concluyen que en los pacientes de 18 a 59 años con Linfoma B difuso de células grandes con un IPI intermedio-bajo, el tratamiento con un esquema intensificado de inmunquimioterapia R-ACVBP mejora significativamente la supervivencia con un incremento importante pero manejable de la toxicidad.

El estudio de Cunningham et al. (53)doxorubicin, vincristine, and prednisolone (CHOP publicado en el 2013, incluyó pacientes con Linfoma B difuso de células grandes previamente no tratado. Fueron elegibles pacientes de 18 años o más con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes es estadio IB a IV o estadio IA con enfermedad bultosa definida como la presencia de una masa mayor a 10 cms de diámetro, con un buen estado funcional y con una adecuada función hepática, renal, cardíaca y hematológica. El objetivo primario fue la supervivencia global. Entre marzo de 2005 y noviembre de 2008 fueron reclutados 1080 pacientes de los cuales 540 fueron asignados a cada grupo. La tasa de respuesta global fue de 88% y 91% en el grupo de R-CHOP-21 y R-CHOP-14 respectivamente, siendo la tasa de CR o uCR de 63% y 58% respectivamente ($p=0,830$).

Al momento del análisis, la mediana de seguimiento fue de 46 meses (IQR 35–57). A dos años la PFS fue de 74,8% (95% CI 71–78,4) en el grupo de R-CHOP-21 y 75,4% (71,8–79,1) en el grupo de R-CHOP-14 y la supervivencia global fue de 80,8% (77,5–84,2) en el grupo de R-CHOP-21 y 82,7% (79,5–85,9) en el grupo de R-CHOP-14. Los autores concluyen que aunque el R-CHOP-14 es eficaz en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes previamente no tratado, el mismo no es superior al R-CHOP-21. Mediante un análisis multivariado, no fue posible identificar ningún subgrupo de pacientes que tuviera beneficio del régimen intensificado.

En el 2013 Ketterer et al. (54)cyclophosphamide, vindesine, bleomycin and prednisone (ACVBP publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado comparó el tratamiento con ACVBP contra R-ACVBP en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes localizado y de bajo riesgo (LNH03-1B). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con quimioterapia ACVBP por tres ciclos como inducción, seguido de una fase de consolidación especificada en el protocolo. En el grupo asignado a R-ACVBP los pacientes recibieron tratamiento con rituximab 375 mgs/m² en los días 1, 15, 9 y 43 de cada régimen. No se permitió el uso de radioterapia. De los pacientes incluidos, 112 fueron asignados ACVBP y 110 a R-ACVBP. La CR o uCR se logró en 94% y 97% de los pacientes del grupo de ACVBP y R-ACVBP respectivamente. En total, se observaron 28 eventos, 19 en el grupo ACVBP (17% de los pacientes) y 9 en el grupo R-ACVBP (8% de los pacientes).

La EFS a 3 años fue de 82% (95% CI: 73% a 88%) en el grupo ACVBP y 93% (95% CI: 87% a 97%) ($P = 0,0487$; HR 0,46). La progresión en el sitio inicial fue observada en 15 de 17 pacientes 88% que recayeron en el grupo ACVBP y 4 de 6 pacientes 67% que tuvieron recaída en grupo R-ACVBP. La supervivencia libre de progresión fue significativamente diferente entre los grupos ($P = 0,0205$; HR 0,37) con una estimación a

3 años de 83% (95% CI: 74% a 89%) en el grupo ACVBP y 95% (95% CI: 89% a 98%) en el grupo de R-ACVBP. Los autores concluyen que en pacientes jóvenes con Linfoma B difuso de células grandes localizado y de bajo riesgo, el tratamiento con quimioterapia R-ACVBP es superior a ACVBP.



De la evidencia a la recomendación

El panel consideró que con la evidencia presentada y de acuerdo al impacto en los desenlaces explorados, principalmente en la supervivencia global y libre de evento, se debe recomendar el uso de quimioterapia e R-CHOP-21 por 8 ciclos en los pacientes mayores de 60 años con Linfoma B difuso de células grandes previamente no tratado. En pacientes menores de 60 años con Linfoma B difuso de células grandes se debe recomendar el uso de rituximab combinado con quimioterapia basada en antraciclinas (CHOP o CHOP-LIKE). No se recomienda el uso de R-CHOP-14 al tener una mayor toxicidad y resultados similares en los desenlaces de interés. Se resaltó que los pacientes menores de 60 años con DLBCL e IPI de 2 o más tienen un pronóstico desfavorable con las opciones de tratamiento actualmente disponibles.

RECOMENDACIÓN 1.1.	Se recomienda el tratamiento con quimioterapia R-CHOP- 21 por 8 ciclos en los pacientes mayores de 60 años con Linfoma B difuso de células grandes previamente no tratado, de cualquier grupo de riesgo de acuerdo al aalPI* ya que se relaciona con una mayor tasa de respuesta y de supervivencia global y libre de progresión.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

*aalPI: Índice pronóstico internacional

RECOMENDACIÓN 1.2.	No se recomienda utilizar quimioterapia R-CHOP-14 en pacientes mayores de 60 años con Linfoma B difuso de células grandes y por lo menos un punto en el aalPI al no existir demostración de beneficio en la supervivencia global o libre de evento comparado con R-CHOP-21.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 1.3.	Se recomienda el uso de rituximab combinado con quimioterapia basada en antraciclinas (CHOP o CHOP-LIKE) en pacientes menores de 60 años con Linfoma B difuso de células grandes y ninguno o 1 punto en el aalPI al mejorar la supervivencia global y libre de evento .
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 1.4.	Se recomienda, en pacientes menores de 60 años con Linfoma B difuso de células grandes y aalPI de 2 o más el tratamiento con 6 a 8 ciclos de quimioterapia con esquemas basados en antraciclicos y rituximab al mejorar la supervivencia global y libre de evento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 2. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes en primera recaída o refractarios a primera línea de tratamiento?

Resumen de la evidencia

La búsqueda inicial no identificó ninguna revisión sistemática de calidad aceptable y se procedió entonces a la búsqueda de estudios primarios. La búsqueda arrojó 285 estudios y después del proceso inicial de selección por título y resumen y luego por texto completo, se incluyeron tres ensayos clínicos (ECAs) fase III publicados entre 2004 y 2012. Mediante búsqueda manual se identificó una revisión sistemática reciente que incluyó los ECAs que se detectaron en la búsqueda sistemática inicial y dos más.

Colosia et al. (2014) (55) evaluaron la eficacia y seguridad de los tratamientos que no incluyeran trasplante autólogo de células madre

en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes que estuvieran en recaída. De 316 registros obtenidos de bases electrónicas y 14 de otras fuentes, se obtuvieron 55 estudios y de estos solo 4 cumplieron con los criterios de inclusión (ensayos clínicos controlados con o sin aleatorización, que incluyeran más de un grupo de tratamiento). De los 4 solo 2 tenían un régimen en común, pero las poblaciones de pacientes fueron diferentes en edad y estado funcional.


Gisselbrecht et al. (56) publicaron los resultados de un ensayo clínico fase 3 realizado en 12 países y cuyo objetivo era evaluar la eficacia de dos regímenes de rescate ampliamente utilizados e identificar los parámetros que influyen la efectividad de cada régimen y establecer si la difusión del uso del rituximab como terapia de primera línea había afectado o no el pronóstico de los pacientes con Linfoma B difuso de células grandes. Este estudio incluyó 396 pacientes de los cuales 197 fueron asignados a tratamiento con R-ICE y 191 a R-DHAP. La tasa de respuesta global fue de 63,5% en el brazo de R-ICE y de 62,8% en el brazo de R DHAP. Los factores que afectaron la tasa de respuesta fueron que la enfermedad fuera refractaria o hubiera recaído antes de 12 meses después del diagnóstico; un IPI de 2 o 3 y el tratamiento previo con rituximab pero no el brazo de tratamiento. Luego de 27 meses de seguimiento, la supervivencia libre de evento para todo el grupo a 3 años fue 31% sin diferencias entre R-ICE y R-DHAP (26% y 35%). Los autores concluyen que los esquemas de tratamiento R-ICE y R-DHAP administrados cada 3 semanas tienen resultados similares en respuesta completa y supervivencia libre de evento, progresión y global en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes tratados en primera línea con un esquema similar a CHOP con o sin rituximab. La recaída temprana y el tratamiento previo con rituximab identifican un grupo de pacientes con pronóstico adverso.

Avilés et al. (2010) (57) publicaron los resultados de un ensayo clínico realizado en un solo centro, el cual tenía como objetivo evaluar si la adición de rituximab al régimen de quimioterapia ESHAP (R-ESHAP) mejoraba las tasas de respuesta y la supervivencia global y libre de progresión en una población de pacientes con Linfoma B difuso de células grandes considerados frágiles. Se concluye que intento de tratamiento con intención curativa en pacientes es posible con ESHAP y R-ESHAP con una toxicidad significativa. La tasa de respuesta global fue de 62 y 60% y la tasa de respuesta completa de 37% y 36% en los pacientes tratados con ESHAP y R-ESHAP, respectivamente, sin encontrar diferencias significativas. El análisis actuarial a 5 años mostró que la supervivencia libre de progresión fue de 51% (IC del 95%, 43% -60%) en el brazo ESHAP y el 50% (IC del 95%, 42% -58%) en el R-ESHAP (P = 0,6). Los autores especifican que no se encuentra una causa clara que explique la ausencia de diferencia en todos los desenlaces evaluados en el grupo que recibió rituximab.

En el 2010 Aribi et al. (58) publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado fase 3, realizado en un solo centro en Algeria, cuyo objetivo era comparar los resultados del tratamiento con un esquema de quimioterapia basado en gemcitabine, dexametasona y cisplatino con el régimen ESHAP en pacientes mayores de 60 años con enfermedad recaída o refractaria. En conclusión se determina que el régimen GDP es mejor en la supervivencia global y libre de evento con una toxicidad aceptable.

De la evidencia a la recomendación

La calidad global de la evidencia fue baja para todos los desenlaces incluidos. Se expuso que el tratamiento de rescate con quimioterapia R-ICE o R-DHAP ha mostrado ser seguro y efectivo en inducir remisión completa en un alto porcentaje de los pacientes con Linfoma B difuso de células grandes con enfermedad recaída o refractaria, haciendo factible el trasplante en el grupo de que sea candidato al mismo y se planteó que su uso se debe recomendar. 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. Se consideró que la evidencia disponible no es suficiente para formular una recomendación a este respecto, por lo cual esta recomendación debe emitirse con base en la opinión de expertos.

RECOMENDACIÓN 2.1.	Se recomienda el tratamiento de rescate con quimioterapia R-DHAP, R-ICE o esquemas similares de quimioterapia combinados con rituximab en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes con enfermedad recaída o refractaria para mejorar las tasas de respuesta completa o parcial y permitir en casos seleccionados la realización de trasplante autólogo.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 3. ¿Cuáles son las indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes ?

Resumen de la evidencia

El grupo elaborador definió la existencia de dos escenarios clínicos en los cuales el trasplante autólogo ha sido utilizado en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes : como parte de la terapia frontal (trasplante como parte del tratamiento de primera línea) o como parte de la estrategia de rescate (trasplante en pacientes con enfermedad recaída o refractaria).

Escenario 1: Trasplante como parte del tratamiento de primera línea

La búsqueda identificó dos revisiones sistemáticas de calidad aceptable según la herramienta de evaluación SIGN y dos estudios primarios que fueron calificados como aceptables y que compararon trasplante autólogo como parte de la terapia de primera línea contra quimioterapia en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes .

Strehl et al. (59), condujeron una revisión sistemática que incluyó ensayos clínicos que compararan de forma prospectiva y aleatorizada quimioterapia convencional en un brazo con quimioterapia de altas dosis seguido de trasplante autólogo en el otro en pacientes con diagnóstico de LNH agresivo de acuerdo a la clasificación de la OMS de 2003. El objetivo primario fue la supervivencia global. Fueron incluidos 11 ensayos clínicos aleatorizados controlados los cuales compararon varios esquemas de quimioterapia inicial contra un esquema constituido por ciclos de quimioterapia seguido de quimioterapia de acondicionamiento y trasplante autólogo. Los esquemas de acondicionamiento utilizados fueron BEAM en 4 estudios; BEAC en dos estudios; BAVC en un estudio; CBV en un estudio y dos estudios que utilizaron un esquema basado en dosis altas de ciclofosfamida más radioterapia corporal total (TBI). Ninguno de los estudios incluidos utilizó rituximab como parte de la estrategia de tratamiento inicial.

En total fueron incluidos 1.113 pacientes en el grupo de trasplante y 1.115 pacientes que fueron tratados solo con quimioterapia. Se encontró una gran disparidad entre los estudios demostrando algunos beneficio y otros riesgo de la adición de trasplante, lo cual se tradujo en una heterogeneidad estadísticamente significativa (ji-cuadrado: 33, $p=0,0003$). Durante el periodo de observación de los ensayos, 411/1.113 pacientes (36,9%) del grupo de trasplante y 406/1.115 pacientes (36,4%) del grupo de quimioterapia murieron (OR=1,02, CI 95%=0,86; 1,21, $p=0,8$). Un análisis de sub-grupos por diferentes características de los pacientes no encontró beneficio del trasplante de acuerdo a la edad menor o mayor de 40 años; la presencia o no de enfermedad bultosa; el compromiso de médula ósea; la enfermedad extra-nodal, y la elevación de la DHL. Se concluye que existe una gran heterogeneidad

entre los estudios que utilizan trasplante como parte de la terapia inicial sin demostrar un beneficio en la supervivencia.

Greb et al. (60) condujeron una revisión sistemática que incluyó ensayos clínicos aleatorizados que compararan trasplante autólogo en primera línea contra quimioterapia convencional en pacientes con linfoma no Hodgkin demostrado por biopsia. Fueron finalmente incluidos finalmente 15 estudios con un total de 2.728 pacientes aleatorizados. En los estudios incluidos el régimen de acondicionamiento fue BEAM en 10; CBV en uno; ciclofosfamida + TBI en uno y dosis alta secuencial en tres. Para el análisis de la supervivencia global catorce estudios que incluyeron 2.444 pacientes fueron incluidos. Diez investigadores suministraron los datos de pacientes individuales y en cuatro estudios los mismos fueron extraídos de las curvas de supervivencia. El HR combinado fue de 1,05 (IC 0,92–1,19) indicando que no hubo una diferencia significativa en términos de supervivencia global entre el grupo total de pacientes tratado con quimioterapia convencional o con trasplante. No se encontró una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los ensayos ($p=0,14$).

Hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,033$) entre los estudios que reportaban los resultados por intención a tratar comparados con los que no (HR 0,92; 0,77–1,09 comparado HR 1,22; 1–1,49 respectivamente).

Cuando fueron excluidos del análisis los estudios en los cuales los datos de pacientes individuales no estaban disponibles, el HR para supervivencia global se incrementó (HR 1,14; IC 0,98– 1,34). No se encontraron diferencias en ninguno de los sub-grupos analizados.

Olivieri et al. (61) advanced stage NHL, 106 patients were randomized to VACOP-B (etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycin realizaron un ensayo clínico controlado en 223 pacientes entre 15 a 60 años con linfoma de células B que fueron aleatorizados a 2 brazos, 106 a quimioterapia VACOP-B por 12 semanas (Brazo A) y 117 a VACOP-B por 8 semanas seguido quimioterapia secuencial de altas dosis consistente en: un ciclo de dosis altas de ciclofosfamida (7 gr/m²) + Factor estimulante de colonias (CSF-G): un ciclo de dosis altas de etopósido (2 gr/m²) + CSG-G y un ciclo acondicionamiento BEAM seguido de trasplante autólogo (Brazo B). Los pacientes del brazo A que alcanzaron la remisión completa o completa no confirmada pasaron a seguimiento y aquellos que tuvieron respuesta parcial o no respuesta fueron enviados a un tratamiento de rescate con HDS/HDT. Los pacientes del brazo B que recayeron después de haber logrado remisión completa o tenían respuesta parcial o no respuesta recibieron quimioterapia de rescate con quimioterapia DHAP. Con una mediana de seguimiento de 62 meses y un estimado a 7 años, la supervivencia global de los 223 pacientes fue de 58,8%. Por intención a tratar no se encontraron diferencias significativas entre los brazos A y

B, siendo de 60% y 57,8% respectivamente ($P=0,5$). Se estimó que de los 165 pacientes que alcanzaron remisión completa, 66,6% estarían vivos y libres de enfermedad 7 años.

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a 7 años fue de 62% en el brazo A y 71% en el brazo B ($P=0,2$). La supervivencia libre de progresión a nivel global fue de 43,6%, siendo de 44,9% para el brazo A y 40,9% para el brazo B.

Haioun et al. (62) realizaron un ensayo clínico controlado que incluyó pacientes de 18 a 60 años de edad con diagnóstico confirmado de Linfoma B difuso de células grandes CD20+ u otras neoplasias linfoides B de alto grado diagnosticadas de acuerdo con los criterios de la OMS, previamente no tratados y con un puntaje de 2 o 3 de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional ajustado a la edad (aa IPI). El propósito de este estudio era determinar si el Rituximab administrado después de quimioterapia y trasplante en primera línea podía mejorar la supervivencia libre de evento en pacientes con linfoma de células B. En total, fueron incluidos 476 pacientes en 40 centros de reclutamiento. De los 476 pacientes que recibieron terapia de inducción, 402 (84,5%) lograron remisión parcial o completa que les permitieron ser elegibles para HDT. No se encontraron diferencias entre las tasas de remisión completa al tratamiento de inducción entre los grupos, siendo de 63% con ACVBP y 65% con ACE. La remisión parcial en los dos grupos fue del 22% y 19% respectivamente. De este grupo, 72 pacientes (18%) no recibieron HDT debido a falla temprana ($n=25$); falla de la leucoaféresis ($n=17$) o por haber presentado un evento adverso serio ($n=18$). De los 402 pacientes que lograron respuesta parcial o completa, 72 se retiraron del estudio por lo cual solo a 330 se les administró HDT. De estos 330 pacientes, 61 no fueron objeto de la segunda aleatorización a rituximab u observación, principalmente, por violaciones del protocolo. Finalmente, a la segunda aleatorización pasaron 269 pacientes de los cuales, 139 recibieron rituximab, y 130 siguieron a observación. Con una mediana de seguimiento de 4 años, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de evento entre rituximab y observación, siendo de 80% (CI 95% - 72% a 86%) en el brazo de rituximab y de 71% (CI 95% - 62% a 78%) en el brazo de observación ($P=0,099$).

Tampoco se encontraron diferencias significativas estadísticamente de acuerdo al aa IPI o el tipo de tratamiento inicial (IPI-2 SLE 82% y 73% para Rituximab y observación respectivamente $P=0,056$; para el grupo IPI-3 SLE de 70% y 65% para Rituximab y observación respectivamente $P=0,0598$). Cuando los pacientes fueron estratificados por la respuesta a la HDT, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la SLE entre los pacientes en remisión completa que recibieron o no rituximab. La SLE fue de 86% (CI 95% - 75% a 92%) en el grupo tratado con rituximab ($n=70$) y de 68% en el brazo de observación (CI 95% -

53% a 796%) (n=60) (P=0,023).

Escenario 2: trasplante en pacientes con enfermedad refractaria o en recaída

La búsqueda no identificó ninguna revisión sistemática. Se encontró un ensayo clínico aleatorizado fase 3, el cual fue calificado como aceptable. Este estudio, realizado por Philipe et al. (63), fue un ensayo clínico aleatorizado fase 3 el cual incluyó pacientes entre 18 a 60 años con linfoma diagnóstico de LNH de grado intermedio o alto grado en recaída. Para ser elegibles los pacientes tenían que haber recibido en primera línea un esquema de tratamiento basado en antraciclinas y haber logrado respuesta completa sostenida por lo menos durante 4 semanas. Fueron excluidos pacientes que al momento de la recaída presentaran compromiso de médula ósea o del sistema nervioso central. Una vez confirmada la recaída los pacientes recibieron dos ciclos de quimioterapia DHAP, realizándose la colecta luego del primer ciclo.

Los pacientes con respuesta completa o parcial a los dos ciclos de rescate, fueron considerados con recaída quimio-sensible y elegibles para aleatorización a uno de los dos brazos de tratamiento, consistentes en acondicionamiento BEAC seguido de trasplante autólogo de médula ósea (colectada con el primer ciclo DHAP) o cuatro ciclos de quimioterapia DHAP a intervalos de 3 o 4 semanas. Este estudio incluyó en total 205 pacientes con LNH en recaída, de los cuales 163 eran de grado intermedio y 52 de alto grado. Diez y nueve pacientes fueron excluidos antes de la aleatorización por no tener respuesta al DHAP y 16 de 125 pacientes con respuesta por razones definidas en el protocolo. Los restantes 109 pacientes fueron asignados aleatoriamente a trasplante autólogo (55 pacientes) o quimioterapia convencional (54). La mediana de seguimiento fue a 63 meses; se determinó la tasa de respuesta, la supervivencia global y la supervivencia libre de evento. La tasa de respuesta fue de 84% en el grupo en el de trasplante y de 44% en el grupo de quimioterapia convencional sin trasplante. A 5 años la tasa de supervivencia libre de evento fue de 46% en el grupo de tamoxifen y 12% en el grupo de quimioterapia convencional (p <0,001) y la tasa de supervivencia global fue de 53 y 32% respectivamente (p=0,038%).

De la evidencia a la recomendación

El rescate de los pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento inicial o que recaen luego de haber logrado remisión completa es complejo y en general incluye la administración de un nuevo régimen de quimioterapia seguido de una estrategia de altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Se expuso que el trasplante autólogo, como parte de la estrategia inicial de tratamiento, no ha demostrado mejorar la supervivencia global en

pacientes con Linfoma B difuso de células grandes y su uso no se debe recomendar. Se consideró que el trasplante autólogo en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes con enfermedad en recaída quimio-sensible, mejora las tasas de supervivencia global y libre de evento, por lo cual su uso se debe recomendar.

RECOMENDACIÓN 3.1.	No se recomienda la realización de trasplante autólogo como parte de la estrategia inicial de tratamiento en pacientes adultos con Linfoma B difuso de células grandes por no encontrarse beneficio en la supervivencia global o libre de evento
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
 RECOMENDACIÓN 3.2.	Se recomienda la realización de trasplante autólogo en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate porque mejora la supervivencia global y libre de evento
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 3.3.	No se recomienda realizar trasplante autólogo en pacientes adultos con Linfoma B difuso de células grandes 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.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

5.1.3. Recomendaciones para el seguimiento

Pregunta 4. ¿Cuál es la utilidad del PET-SCAN versus TAC para la evaluación de la respuesta al final del tratamiento en individuos mayores de 18 años con Linfoma B difuso de células grandes ?

Resumen de la evidencia

El grupo elaborador definió la existencia de tres escenarios clínicos: PET para valoración de la respuesta al final del tratamiento, PET para seguimiento de pacientes en respuesta completa y PET intermedio para valoración de la respuesta durante el tratamiento. La evidencia se presenta de acuerdo a cada escenario clínico. En general, la búsqueda inicial no identificó ninguna revisión sistemática de calidad aceptable y se procedió entonces a la búsqueda de estudios primarios. La búsqueda arrojó 45 estudios y después del proceso inicial de selección por título y resumen se obtuvo un total de 19 artículos; luego de seleccionar por texto completo, se incluyeron cuatro estudios publicados entre 2006 y 2013.

Escenario 1: PET para valoración de la respuesta al final del tratamiento

Dupuis et al. (64) realizaron un estudio observacional prospectivo el cual incluyó pacientes con diagnóstico nuevo de Linfoma B difuso de células grandes reclutados en cuatro centros y cuya respuesta fue evaluada de acuerdo a los criterios del grupo de trabajo internacional (IWC) y utilizando PET antes y después de dos o tres a cuatro ciclos de quimioterapia o inmuno-quimioterapia. Los estudios de PET fueron realizados inicialmente (primeros 91 pacientes) en un PET convencional y los últimos 12 pacientes en un sistema integrado PET/ CT. Las imágenes fueron interpretadas por consenso por dos observadores experimentados los cuales estaban ciegos para los datos de seguimiento clínico o radiológico. Fueron incluidos en total 103 pacientes de los cuales únicamente 99 fueron evaluables. Después de la inducción, de acuerdo con los criterios de respuesta de 1999 (65), 23% lograron respuesta completa (CR); 54% respuesta completa no confirmada (CRu); 15% respuesta parcial (PR); 2% enfermedad estable y 5% progresaron. Se evaluaron los mismos 99 pacientes a través de PET. En total, 76 de 99 (77%) pacientes mostraron resultados concordantes, mientras estaban discordantes en 23 de 99 (23%). La concordancia entre la determinación de la respuesta por PET y por los criterios del IWC fue excelente dentro de la categoría de respuesta completa en donde fue del 100%. Entre los pacientes con CRu, 44 de los 54 (81%) no tenían anomalías residuales en el PET y por lo tanto fueron clasificados como respondedores completos. La supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años de los pacientes con PET negativo se estimó en 80% en aquellos clasificados como en CR o CRu según los criterios del IWC (n = 65) y de 70% si la respuesta

alcanzada había sido menor que CR/CRu ($n = 10$). Los pacientes con un resultado positivo en el PET tuvieron una SLE a 5 años estimada en 58% para aquellos en CR / CRu de acuerdo con los criterios del IWC ($n = 12$), y de 0% si la respuesta por estos criterios era diferente de CR/CRu ($n = 12$). Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($P < 0,0001$). El riesgo de progresión de la enfermedad fue mejor evaluado cuando se integró el PET para la evaluación del tratamiento. Entre 78 pacientes en CR o CRu según la IWC, 15 (19%) progresó, mientras solo 4 de 72 (5%) pacientes con CR por PET progresaron.

En los pacientes en respuesta parcial por los criterios del IWC 6 de 15 (40%) progresó a diferencia de los pacientes con respuesta parcial por PET de los cuales 8 de los 13 progresaron. Los autores concluyen que la integración del PET a la evaluación de la respuesta es una herramienta poderosa para predecir el pronóstico.

Escenario 2 : PET para seguimiento en pacientes en respuesta completa

El estudio de Avivi et al. (66) fue un estudio retrospectivo que incluyó pacientes con Linfoma B difuso de células grandes de novo, quienes hubieran recibido tratamiento con quimioterapia CHOP o R-CHOP y hubieran logrado respuesta completa; tuvieran por lo menos un PET/CT de vigilancia realizado entre 2002 a 2010 y que tuvieran seguimiento hasta la recaída o muerte o por un periodo mayor a 12 meses. La información clínica fue registrada retrospectivamente a partir de las historias clínicas. Las imágenes de PET/CT fueron evaluadas por dos revisores experimentados y las diferencias fueron resueltas por consenso. Este estudio incluyó 119 pacientes de los cuales 100 fueron tratados con R-CHOP y 19 con quimioterapia CHOP. La mediana de edad de todo el grupo fue de 59 años. En total se realizaron 423 PET/CT de seguimiento: 309 luego de R-CHOP y 114 después de CHOP. En total, 340 estudios fueron interpretados como negativos para recaída, sin evidencia en ningún caso de recurrencia durante un seguimiento de por lo menos 6 meses indicando una tasa de falsos negativos de 0%. Ochenta y tres PET fueron interpretados como positivos para recaída incluyendo 31 (37%) eventualmente determinados como Verdaderos Positivos (VP) y 63% como Falsos Positivos. En general el PET/CT de seguimiento tuvo sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo de 100%, 87%, 88%, 37%. Menos de la tercera parte de las recurrencias fueron detectadas en una etapa asintomática. Incluso el empleo de un protocolo de seguimiento intensivo programado por imagen no garantizó la identificación temprana de la mayoría de las recurrencias, que en realidad fueron identificadas en la mayoría de los casos por la presencia de síntomas.

Escenario 3 : PET intermedio realizado durante el tratamiento

El estudio de Fruchart et al. (67) es un estudio transversal el cual incluyó pacientes mayores de 15 años de edad con diagnóstico de Linfoma B difuso de células grandes ; linfoma de células T o linfoma de células del manto, con diagnóstico de novo. Todos los pacientes recibieron un régimen de tratamiento que incluía antraciclinas siendo los esquemas utilizados CHOP y ACVBP con o sin rituximab y fueron estadificados por métodos diagnósticos convencionales (MDC) y se les realizó PET y gammagrafía con Gallium-67 (GS) un mes antes del inicio del tratamiento. Los estudios de PET y GS fueron repetidos luego de administrar una dosis de 150 mgs/m² de doxorrubicina los cual correspondió a tres ciclos de CHOP o dos ciclos de ACVBP. El objetivo primario fue la supervivencia libre de evento (EFS) definida como la enfermedad progresiva durante el tratamiento, la recaída o progresión desde remisión completa o parcial y la muerte por cualquier causa. Se determinó la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica del PET y de la gammagrafía con Gallium-67 y se estimó la supervivencia libre de evento y la supervivencia global. Un acuerdo entre el PET y GS se observó en 33/40 (82%) pacientes. La sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de PET y GS fue estimada considerando la totalidad de los pacientes (n = 40) y en el subgrupo de pacientes con DLBCL (n = 35). Para el grupo de pacientes con Linfoma B difuso de células grandes la sensibilidad fue de 90%, la especificidad de 76% y la exactitud del 80% para el PET y de 70%; 80% y 77% para el GS. En ambos grupos, la sensibilidad de PET tendió a ser mayor que la sensibilidad GS, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,50 y p = 0,50, respectivamente). La EFS de 2 años para los pacientes con PET negativo fue de 85% contra 30% para los pacientes PET positivos (P = 0,003), mientras que fue del 78% para pacientes GS negativos frente a 33% en los positivos (p = 0,018). De igual forma, la supervivencia global a 2 años fue de 84% (IC del 95% ¼ de 57 a 95%) para los pacientes con PET negativo frente al 36% en los positivos (IC del 95% ¼ 10-63%) (p = 0,002), y de 74% (IC del 95% ¼ 47-89%) para los pacientes GS negativos frente al 43% en los positivos (IC del 95% ¼ 13-71%) (p = 0,013). Los autores concluyen que tanto el PET como el GS son herramientas útiles para predecir de forma temprana el pronóstico de los pacientes con LDBCG.



El estudio de Gonzalez Barca et al. (68) analizó los pacientes incluidos en un ensayo clínico. Este ensayo fue un estudio multicentrico de etiqueta abierta y de un solo brazo conducido por el grupo GEL-TAMO en 23 centros españoles. Fueron elegibles para los pacientes previamente no tratados con Linfoma B difuso de células grandes CD20+ confirmado histológicamente, que tuvieran entre 18 y 65 años y con IPI de 0 a 5. La respuesta fue evaluada por métodos diagnósticos convencionales y definidos de acuerdo a los criterios del IWC. El PET no fue obligatorio por protocolo y solo 71% de los pacientes incluidos en este estudio

tuvieron un PET para evaluación. En los pacientes en que se realizaba PET, se planeó la realización de un estudio basal; un estudio luego de dos ciclos de R-CHOP-14 y un estudio dos meses después del último ciclo de tratamiento.

En total fueron incluidos 69 pacientes de los cuales seis tuvieron solamente PET intermedio y final pero no basal y 63 en los que se realizó la evaluación completa con los tres estudios: basal, intermedio y final. La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 60,3 años. El PET intermedio fue positivo en 34 pacientes (49,3%) y negativo en 35 (50,7%). Del grupo de pacientes con PET intermedio positivo, 10 (29,4%) tuvieron un PET positivo al final del tratamiento y en 24 (70,6%) el PET final fue negativo. Del grupo de pacientes con PET intermedio negativo, 33 (94,3%) tuvo un PET final negativo y tan solo 2 pacientes (5,7%) tuvieron un PET final positivo. La concordancia entre un PET/CT negativo y respuesta completa definida por otros métodos fue de 98,2% y entre un PET/CT positivo y persistencia de la enfermedad de 75%. La mediana de seguimiento fue de 28,8 meses. La mediana de EFS a 3 años fue estimada en 86,1% para los pacientes con PET intermedio negativo y 64,3% para aquellos con PET intermedio positivo ($p=0,036$). La EFS a 3 años para los pacientes con PET final negativo fue estimada en 85,2% y de 25% para los pacientes con PET final positivo ($p<0,0001$). La mediana de EFS fue de 4,5 meses para los pacientes con un PET final positivo y no alcanzada en aquellos con un PET final negativo. Aunque en el análisis multivariado un PET intermedio o final positivo fueron asociadas significativamente con la EFS, solamente el PET final positivo retuvo significancia en el análisis multivariado.

De la evidencia a la recomendación

Se consideró que el PET/CT realizado al final de tratamiento identifica los pacientes con una menor EFS con un alto valor predictivo negativo pero un inadecuado valor predictivo positivo lo que hace indispensable la realización de una prueba confirmatoria antes de tomar la decisión de quimioterapia de rescate u otras intervenciones. Se expuso que, con base en la evidencia disponible la utilización de PET/CT para seguimiento de pacientes con Linfoma B difuso de células grandes en respuesta completa, así como la realización de PET/CT intermedio en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes, no son recomendables. Al respecto de este último punto, algunos expertos sugirieron que pudieran existir casos específicos en que el PET /CT puede tener utilidad en la evaluación intermedia.

 RECOMENDACIÓN 4.1.	<p>Se recomienda el uso de PET-CT al final del tratamiento, en pacientes adultos con Linfoma B difuso de células grandes ya que identifica los pacientes con una menor supervivencia libre de enfermedad con una mayor precisión diagnóstica que otros métodos. En consideración de que una prueba positiva puede corresponder a un falso positivo, se recomienda realizar estudios diagnósticos adicionales (como biopsia), antes de tomar una nueva conducta terapéutica.</p>
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<p>Fuerte a favor.</p>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 4.2.	<p>No se sugiere la realización de PET/CT intermedio en pacientes adultos con Linfoma B difuso de células grandes en tratamiento de primera línea.</p>
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<p>Débil en contra.</p>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 4.3.	<p>No se sugiere realizar PET/CT para el seguimiento de pacientes con Linfoma B difuso de células grandes en respuesta completa al no relacionarse su uso con una detección más temprana de la recaída.</p>
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<p>Débil en contra.</p>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

5.1.4. Recomendaciones para el tratamiento de algunas formas de Linfoma B difuso de células grandes de presentación extranodal

Pregunta 5. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes primario del Sistema Nervioso Central?

Resumen de la evidencia

El grupo desarrollador definió la existencia de tres posibles escenarios donde se agrupaban las intervenciones: estudios que utilizaban modalidades combinadas de tratamiento con quimioterapia seguida de radioterapia holo-encefálica contra quimioterapia sola; aquellos que utilizaban regímenes de quimioterapia con metotrexate solo contra aquellos que utilizaban combinaciones de metotrexate con otros agentes, y finalmente los estudios que compararan cualquiera de estas modalidades seguido o no de trasplante autólogo. La evidencia se presenta de acuerdo con los escenarios referidos.

Escenario 1: estudios que comparan quimioterapia sola con quimioterapia seguida de radioterapia holo-encefálica

Para este grupo de intervención, la búsqueda no identificó revisiones sistemáticas. Se identificó un ensayo clínico aleatorizado de aceptable calidad metodológica el cual fue incluido luego de la revisión en texto completo (69)

Thiel et al. (69)2000, and May, 2009. Patients were allocated by computer-generated block randomisation to receive first-line chemotherapy based on high-dose methotrexate with or without subsequent whole brain radiotherapy, with stratification by age (<60 vs ≥60 years realizaron un ensayo clínico aleatorizado fase III de no inferioridad que incluyó 551 pacientes mayores de 18 años con linfoma primario del sistema nervioso central previamente no tratados; VIH negativos y con un estado funcional mayor al 50% en la escala del ECOG de los cuales 318 fueron tratados por protocolo. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con quimioterapia con dosis altas de metotrexate e ifosfamida seguida o no de radioterapia holo-encefálica 45 Gy en 30 fracciones de 1,5 Gy. El objetivo primario fue la supervivencia global y el análisis fue por protocolo. La mediana de supervivencia para el grupo de quimioterapia en primera línea fue de 37,1 meses y para el grupo de quimioterapia seguida de radioterapia fue de 32,4 meses. La supervivencia libre de progresión fue de 11,9 (IC95% 7,3-16,5) vs. 18,3 (IC95% 11,6-25) meses en los mismos grupos.

Para todos los pacientes la supervivencia libre de progresión fue de 18,3 meses en el grupo de quimioterapia con radioterapia cerebral y de 11,9 meses en el grupo de quimioterapia sin radioterapia. La neurotoxicidad relacionada con el tratamiento en pacientes en respuesta completa sostenida fue mayor en el grupo de pacientes tratado con radioterapia (22/45, 49% por evaluación clínica; 35/49, 71% por neuro-radiología). Los autores concluyen que no hubo diferencia significativa en la supervivencia global cuando la radioterapia se omite del tratamiento de primera línea de pacientes con linfoma primario del

sistema nervioso central y que el beneficio en la supervivencia libre de progresión relacionado con el uso de radioterapia, debe sopesarse con el incremento en la neurotoxicidad.

Escenario 2: estudios que comparan quimioterapia con dosis altas de metotrexate solo comparado con dosis altas de metotrexate combinado con otros agentes

Para este grupo de intervención no se identificaron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos fase III. Se identificó un ensayo fase II aleatorizado de aceptable calidad metodológica. El estudio de Ferreri et al. (70) fue un ensayo fase II de etiqueta abierta aleatorizado y multicéntrico realizado en 24 centros de seis países. Este estudio incluyó pacientes con diagnóstico de LPSNC verificado por biopsia estereotáxica o quirúrgica, examen citológico del LCR o vitrectomía, quienes tuvieran compromiso exclusivo del SNC los nervios craneales o los ojos y quienes no hubieran recibido tratamiento previo con excepción de esteroides. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a recibir cuatro ciclos de tratamiento con metotrexate solo (3,5 gr/m² cada 3 semanas) o cuatro ciclos de metotrexate a iguales dosis combinado con citarabina (2 gr/m² en infusión de 1 hora cada 12 horas en los días 2 y 3) cada 3 semanas. Los pacientes recibieron tratamiento con radioterapia cerebral total iniciada a las 4 semanas del último ciclo de tratamiento. El objetivo primario de este estudio fue la remisión completa luego del tratamiento con quimioterapia. Fue diseñado como un estudio fase II de 2 estadios de Simon. En total fueron incluidos 79 pacientes con LPSNC de los cuales 40 fueron asignados a metotrexate solo y 39 a tratamiento con quimioterapia combinada con metotrexate y citarabina. El 88% y el 87% de los pacientes en cada grupo tuvieron diagnóstico de Linfoma B difuso de células grandes. La remisión completa fue de 18% en el grupo de pacientes asignado a metotrexate solo y de 46% en el grupo asignado a metotrexate mas citarabina (p=0,006). El porcentaje de respuesta global (CR + PR) fue de 40% y 69% respectivamente (p=0,009). La toxicidad hematológica fue mayor en el grupo asignado a metotrexate mas citarabina presentándose neutropenia y trombocitopenia grado 3 o 4 en 90% y 92% en los pacientes de este grupo contra 15% y 8% del grupo de metotrexate solo. En total se presentaron 4 muertes por toxicidad, tres de ellas en el grupo de terapia combinada. Con una mediana de seguimiento de 30 meses, 12 pacientes en el grupo de metotrexate y 20 pacientes en el grupo de metotrexate mas citarabina estaban vivos, siendo la OS a 3 años de 32% y 46% respectivamente (p=0,07 HR 0,65; 95% IC 0,38 – 1,13).

Escenario 3: Quimioterapia o Quimio/radioterapia seguida de trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica

Para este grupo de intervención, la búsqueda no se identificó revisiones sistemáticas o ensayos clínicos fase III. Fueron identificados dos ensayos fase II (71,72).

El estudio de Colombat et al. (2006) (71) incluyó pacientes menores de 60 años con diagnóstico reciente (menor a 3 meses) de LPSNC confirmado con biopsia cerebral o citología del LCR y que tuvieran VIH negativo.

Todos los pacientes recibieron como tratamiento inicial con dos ciclos de inducción con el régimen de quimioterapia MVBP administrados cada 21 días. Los pacientes con respuesta completa o parcial al régimen de inducción, fueron objeto de movilización de células progenitoras la cual se realizó con un régimen de quimioterapia en combinación con factor estimulantes de colonias. El régimen de acondicionamiento utilizado fue BEAM. Todos los pacientes recibieron consolidación con radioterapia cerebral total con una dosis de 30 Gy en 17 fracciones. De los pacientes incluidos, once se encontraban en respuesta completa y diez en respuesta parcial al momento del trasplante.


Con una mediana de seguimiento de 34 meses, cinco de los 20 pacientes en respuesta completa luego del tratamiento habían recaído. La supervivencia libre de evento proyectada a 4 años fue del 46% y la supervivencia global proyectada a 4 años del 64%.

Montemurro et al. (2007) (72) publicaron un ensayo fase II que incluyó pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico confirmado de LPSNC con un estado funcional de 50% o más en la escala de Karnofsky y sin evidencia de infección por VIH u otras comorbilidades. El tratamiento inicial consistió en dosis altas de metotrexate (8 gr/m²). Los pacientes con enfermedad estable o progresión, recibieron tratamiento con radioterapia cerebral. Los pacientes con respuesta completa o parcial al ciclo de metotrexate continuaron a la terapia de altas dosis con busulfán – thiotepa, iniciando entre los días 20 a 28. Los pacientes en remisión completa luego de trasplante no recibieron ningún otro tratamiento y los pacientes con respuesta parcial recibieron tratamiento con radioterapia cerebral total. Este estudio multicéntrico fase II incluyó 23 pacientes con una mediana de edad de 55 años. La tasa de respuesta global fue de 83%. Con una mediana de seguimiento de 15 meses la mediana de supervivencia global y libre de evento fue de 20 y 17 meses respectivamente. Para los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia de altas dosis y trasplante la mediana de supervivencia no fue alcanzada y la mediana de supervivencia libre de evento fue de 27 meses.

De la evidencia a la recomendación

Se expuso que el tratamiento con dosis altas de metotrexate sin radioterapia tiene menor toxicidad neurológica tardía y que, aunque el tratamiento combinado se relaciona con una mayor supervivencia libre de progresión no hay diferencias en la supervivencia global por lo que el uso de radioterapia no se debe sugerir. La combinación de quimioterapia con altas dosis de metotrexate combinada con otros agentes mostró mejores tasas de respuesta y supervivencia pero con una alta toxicidad hematológica. Se consideró que no es posible con la evidencia disponible formular una recomendación respecto al uso de trasplante autólogo como parte de la terapia frontal en pacientes con LPSNC, por lo cual la recomendación a este respecto debe soportarse en la opinión de los expertos.

RECOMENDACIÓN 5.1.	No se recomienda la utilización de radioterapia en pacientes adultos con Linfoma Primario del Sistema Nervioso central 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.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
RECOMENDACIÓN 5.2.	Se sugiere la utilización de quimioterapia con altas dosis de metotrexate combinada con otros agentes en pacientes adultos con linfoma primario del sistema nervioso central porque se relaciona con mejores tasas de respuesta y supervivencia, aunque con un incremento de la toxicidad hematológica que debe ser considerado al momento de la selección del esquema de tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 5.3	No se sugiere la realización de trasplante autólogo como parte de la terapia frontal en pacientes adultos con LPSNC en todos los casos. El panel de expertos sugiere evaluar el riesgo de forma individual en cada paciente.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 6. ¿Cuál es el esquema de tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia global y libre de evento en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes primario del mediastino?

Resumen de la evidencia

La búsqueda inicial no identificó ninguna revisión sistemática de calidad aceptable y se procedió entonces a la búsqueda de estudios primarios. Se encontraron 433 estudios y después del proceso inicial de selección por título y resumen y luego por texto completo; se incluyó un ensayo clínico fase III.

Aviles et al. (2002) (73) evaluaron la eficacia y la toxicidad de un régimen convencional de quimioterapia frente a uno más intensivo comparando dosis estándar de ciclofosfamida y epirubicina (rango 100%) frente al tratamiento con un esquema con incremento en la dosis de epirubicina (rango 170%) y ciclofosfamida (rango 130%), seguida de radioterapia, en pacientes con diagnostico confirmado de linfoma de células B primario de mediastino.

La respuesta completa se logró en 20 de 31 pacientes tratados con quimioterapia convencional (64%, IC del 95%: 58-70%) en comparación con 30 de 37 (81%, IC del 95%: 77-87%) en la rama de tratamiento intensivo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (p = 0,2). La FFS fue estadísticamente diferente entre los grupos, siendo del 70% (IC del 95%: 65-76%) en los pacientes del grupo intensivo y de 51% (IC del 95%: 44 a 58%) en el grupo de pacientes con quimioterapia convencional (p <0,01), con una mediana de seguimiento de 5 años. La supervivencia global OS mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, y con una mediana de seguimiento de 5 años, el 70% (IC del 95%: 65-76%) de los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo estaban vivos, comparados con 54% (IC del 95%: 48-57%) en el brazo convencional (p <0,01). Debido a que la radioterapia fue similar en ambos grupos de pacientes, solo la quimioterapia parecía

influir tanto en FFS y OS.

El estudio de Avilés et al. presentado previamente no incluyó en ninguno de los brazos tratamiento con rituximab. En consideración que este tipo de tumor es CD20 positivo en todos los casos y que el uso de rituximab como parte del tratamiento inicial ha mejorado las tasas de respuesta, así como la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes (45), se realizó una búsqueda para identificar los estudios que utilizaran tratamiento con rituximab como parte de la estrategia frontal en este grupo de pacientes. No se identificaron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados que abordaran esta comparación y se consideró muy poco probable que dicho tipo de ensayo sea realizado dado que en este momento el tratamiento con rituximab en los tumores CD20 positivos se considera la terapia estándar. Los estudios observacionales identificados se presentan a continuación.

Rieger et al. (2011) (74) realizaron un análisis de sub-grupos de los pacientes incluidos en el Mabthera International Trial Group (MInT) trial, el cual fue diseñado como un ensayo fase III aleatorizado prospectivo de tratamiento con quimioterapia CHOP o CHOP-Like con o sin rituximab en pacientes jóvenes con Linfoma B difuso de células grandes de bajo riesgo. Este análisis evaluó el pronóstico de los pacientes con LBPM, incluidos en este estudio, asignado a uno u otro grupo y comparó sus resultados con los de los pacientes con otras formas de Linfoma B difuso de células grandes. La tasa de respuesta completa (CR) o respuesta completa no confirmada (CRu) fue de 54,1% (38 a 70,1) (20/37) en los pacientes asignados a tratamiento con quimioterapia sola y de 80% (IC 67,6 a 92,4) (32/40) en los pacientes asignados a quimioterapia combinada con rituximab, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,015$). En el grupo de pacientes tratados solo con quimioterapia 9 (24,3%) progresaron durante el tratamiento comparado con un solo paciente (2,5%) en el grupo de tratamiento con quimioterapia más rituximab ($p=0,006$). Con respecto a la supervivencia libre de evento (EFS), el análisis de supervivencia indica superioridad del tratamiento adicional con rituximab en los pacientes con LBPM [EFS a 3 años: 78% (95% CI 61% a 88%) versus 52% (95% CI 35% a 66%); log-rank test, $P=0,012$; HR 0,3 (95% CI 0,1–0,8), $P=0,009$]. Aunque en el grupo de pacientes con Linfoma B difuso de células grandes tratados con quimioterapia más rituximab se encontró una mejor supervivencia global, la misma no fue diferente en el grupo de pacientes con LBPM [3 años: 88,5% (95% CI 71% a 96%) versus 78,2% (95% CI 61% a 88%); log-rank test, $P=0,16$; HR 0,5 (95% CI 0,1–1,6), $P=0,219$]. Este estudio demuestra que la adición de rituximab a este grupo de pacientes mejora las tasas de respuesta completa y la supervivencia libre de evento con las limitaciones que implica el análisis de subgrupos.

Dunleavy et al. (2013) (87), publicaron los resultados de un estudio prospectivo fase II el cual incluyó pacientes con LBPM previamente no tratados quienes recibieron tratamiento con el régimen de quimioterapia DA-R-EPOCH, con el objetivo de evaluar el efecto de la omisión de la radioterapia mediastinal. Este estudio tuvo como objetivo primario describir la tasa de respuesta completa, la tasa de supervivencia libre de progresión y la toxicidad.

Con una mediana de seguimiento de 63 meses, la EFS en el grupo tratado de manera prospectiva fue de 93% (95% [CI], 81 a 98), y la OS de 97% (95% CI, 81 a 99). Los datos de la cohorte retrospectiva de Stanford, tratados con el mismo esquema de tratamiento mostraron con una mediana de seguimiento de 37 meses una supervivencia global y libre de 100%. No se encontró morbilidad tardía o efectos tóxicos cardíacos en ningún paciente. Los autores concluyen que la utilización de este esquema obvia la necesidad de utilizar radioterapia en pacientes con este tipo de linfoma. Este estudio evaluó adicionalmente el rendimiento del PET CT como revaloración al final del tratamiento en la cohorte de pacientes tratada de manera prospectiva encontrando un valor predictivo negativo del 100% pero un pobre valor predictivo positivo de tan solo el 17%. Los autores concluyen que el tratamiento con este esquema puede llevar a curación a una alta proporción de pacientes con LBPM sin adicionar radioterapia mediastinal al tratamiento. Sin embargo, estos resultados no han sido validados en un ensayo clínico controlado.

De la evidencia a la recomendación

El panel considera que aunque no existen ensayos aleatorizados, la evidencia sugiere que la adición de rituximab al tratamiento con quimioterapia en pacientes con linfoma B difuso primario del mediastino mejora las tasas de respuesta y supervivencia y su uso. Asimismo, la utilización de esquemas intensificados de quimioterapia parecen ser superiores a esquemas convencionales y su uso se debe sugerir. La evidencia sugiere que cuando se utilizan este tipo de esquemas, es posible omitir la radioterapia mediastinal. Se resalta la inexistencia de ensayos clínicos aleatorizados que obliga a soportar las recomendaciones en la opinión de expertos.

RECOMENDACIÓN 6.1.	Se 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.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	   
RECOMENDACIÓN 6.2.	Se sugiere la utilización de esquemas de tratamiento basados en antraciclinas en combinación con rituximab. Aunque existen múltiples esquemas de tratamiento posibles, la utilización del régimen DA-R-EPOCH se ha relacionado con altas tasas de respuesta.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	   
RECOMENDACIÓN 6.3.	No se sugiere la utilización de radioterapia mediastinal de consolidación de manera rutinaria en los pacientes adultos con linfoma B Difuso Primario del mediastino siendo necesario considerar el balance de riesgos y beneficios y la respuesta obtenida al tratamiento inicial con inmuno-quimioterapia.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	   

5.2. Recomendaciones linfoma folicular (LF)

5.2.1. Diagnóstico y estadificación

Tópico 4. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de linfoma folicular

El LF afecta principalmente a los adultos, con un rango de edad de 55 a 59 años al momento de la presentación (27). En contraste con la mayoría de los otros cánceres hematológicos, es común en hombres y en mujeres por igual. En los Estados Unidos es dos a tres veces más común en los blancos que en los negros (75). La enfermedad rara vez se manifiesta en individuos menores de 20 años. El LF es el segundo linfoma más común del mundo (después del Linfoma B difuso de células grandes),

y representa el 20% de todos los LNH (76). Constituye casi el 40% de los LNH en los Estados Unidos y hasta el 70% de los linfomas de “bajo grado”; es menos frecuente en otras partes del mundo, incluyendo el este y el sur de Europa, Asia y los países no industrializados.

Anderson et al. (4), encontraron que el LF representó entre el 28% y el 33% de linfomas en los Estados Unidos, Canadá, Londres y Ciudad del Cabo, pero solo el 17% y el 18% en Alemania y Francia, el 11% en Suiza, y el 8% en Hong Kong.

Clínicamente la mayoría de los pacientes son de edad avanzada y se presentan con enfermedad en estadio avanzado de la misma y tan solo el 15 a 20% se encuentran en estadios I o II al momento del diagnóstico. La mediana de supervivencia se ha estimado en 8 a 10 años. Suele preservarse el estado general del paciente, siendo la minoría los que presentan síntomas B o un estado funcional alterado al momento del diagnóstico. Los pacientes con LF típicamente se presentan con ganglios linfáticos superficiales de tamaño pequeño a mediano que pasan en ocasiones inadvertidos. Todos los territorios superficiales comunes pueden estar comprometidos por la enfermedad. En algunos pacientes, los primeros síntomas son más insidiosos y se relacionan con el lento crecimiento de los ganglios linfáticos en zonas profundas, por lo general en los territorios infra diafragmático, retroperitoneo, mesentérico o las regiones ilíacas. En esos casos, los pacientes pueden quejarse de síntomas abdominales inespecíficos, mientras que la masa del tumor puede ser importante, con ganglios linfáticos individuales o confluentes. La mayor parte de los pacientes presenta compromiso linfático diseminado al momento del diagnóstico pese a tener escasos síntomas. Las presentaciones extraganglionares puras son raras (aproximadamente 9% de los casos). En pacientes con enfermedad ganglionar diseminada, el compromiso extranodal (distinto al de la médula ósea) se observa hasta en el 20% de los casos (77).

Los sitios más comunes de la enfermedad en estadio IV son la médula ósea y el hígado; este último se afecta entre el 42% al 60% de los casos (78)palate (n = 3. La mayoría de los pacientes probablemente tienen células neoplásicas circulantes en sangre periférica, pero menos del 10% son francamente leucémicos, condición que confiere una menor supervivencia libre de progresión y menor supervivencia global con respecto a los pacientes sin fase leucémica y se constituye en un factor pronóstico independiente para menor tiempo a la progresión, principalmente por la presencia de más de 4.000 células neoplásicas/L (79). Las presentaciones no nodales involucran generalmente el bazo, el anillo de Waldeyer, la piel o el tracto gastrointestinal (principalmente en el duodeno), aunque se han informado casos raros de presentación como la poliposis linfomatosa del tracto intestinal (80).



**PUNTO
DE BUENA
PRÁCTICA**

Se debe sospechar Linfoma folicular en pacientes adultos con:

- Aparición de masas o adenopatías no asociadas a cuadros infecciosos locales, crecimiento gradual y sostenido en el tiempo no doloroso.
- Síntomas B: pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna.
- Hepato y esplenomegalia.
- Presencia de citopénias o linfocitosis
- Es necesario realizar una adecuada correlación entre la historia clínica, el examen físico, los estudios imagenológicos y los resultados de las biopsias para hacer un diagnóstico conclusivo.

Tópico 5. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular

El diagnóstico definitivo de LF requiere la toma de una muestra adecuada de tejido tumoral para su análisis (81). En presencia de linfadenopatía superficial la biopsia con aguja gruesa tiene un papel escaso, ya que la biopsia con aguja fina sirve para hacer clasificación y la biopsia escisional para confirmación. En caso de adenopatías de localización profunda, la biopsia con aguja gruesa guiada por tomografía axial computarizada o ultrasonografía tiene grandes ventajas entre otras una menor tasa de complicaciones y mayor probabilidad de lograr un diagnóstico final en casos de linfoma. Sin embargo, es necesario aclarar que en algunos casos el material obtenido es de calidad inferior a las muestras quirúrgicas y en un porcentaje de los pacientes será necesario hacer una biopsia quirúrgica para el diagnóstico definitivo.

Histológicamente el LF se caracteriza por la infiltración por centrocitos y centroblastos, los cuales en la mayoría de los casos son idénticos a los de los centros germinales normales. En la mayoría de los casos, los centrocitos aparecen más monomorfos que los de los folículos normales, siendo la mayoría del mismo tamaño.

Los linfomas foliculares tienen un número variable de centroblastos, y la agresividad clínica del linfoma aumenta con el número de centroblastos (82). Varios estudios han sugerido que el método de "conteo de células" de Mann y Berard es más reproducible y mejor para predecir el pronóstico que otros métodos de clasificación (83,84). Este método consiste en contar el número de centroblastos (células grandes nucleadas) por campo microscópico de alto poder (HPF) con magnificación de 40X en 10 a 20 folículos seleccionados al azar. Un caso con un máximo de

5 centroblastos/HPF es de grado 1; 6 y 15 centroblastos es de grado 2; y mayor de 15 centroblastos es de grado 3 (82).

La realización de estudios de inmunotipificación es fundamental en el diagnóstico del LF. El inmunofenotipo característico es: Inmunoglobulina de superficie (Sig)+, bcl-2+, CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, bcl-6+, CD5-, CD43- y CD21+, CD23+, CD35+ en las células dendríticas foliculares. La mayoría de los casos expresan la proteína asociada al centro germinal CD10; dicha expresión de CD10 es a menudo más fuerte en los folículos que en los centros germinales reactivos. También expresa invariablemente la proteína BCL6 nuclear en al menos una proporción de las células tumorales. El LF es típicamente negativo para CD5 y CD43. Se han notificado casos raros de CD5 + LF (85)

Prácticamente el 100% de los linfomas foliculares tienen anomalías citogenéticas. Entre el 75% y el 90% tienen translocaciones que afectan a los brazos largos de los cromosomas 14 y 18; t(14;18)(q32;q21), que coloca el gen BCL2 en el cromosoma 18 bajo la influencia del promotor IGH en el cromosoma 14; pueden existir otras variantes como t(2;18)(p12;q21) y otras anomalías adicionales como 17p13.



**PUNTO
DE BUENA
PRÁCTICA**

- Es necesario (en lo posible), obtener una muestra de tejido mediante biopsia escisional con el fin de garantizar la adecuada definición de la arquitectura tumoral y del grado citológico. En casos en que este tipo de biopsia no sea posible, una biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes puede ser adecuada. En ningún caso el diagnóstico definitivo debe basarse en una biopsia por aspiración con aguja fina.
- Debe realizarse una revisión la patología por parte de un patólogo experto y realizar estudios de coloración básica e inmunohistoquímica para hacer el diagnóstico definitivo.
- La realización de estudios citogenéticos y moleculares mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o hibridación in situ fluorescente (FISH) en búsqueda de la traslocación (14;18) en tejido fresco o en parafina debe ser considerado en casos dudosos o de presentación atípica.

Tópico 6. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular

En todos los pacientes con diagnóstico de LF es necesario realizar una estadificación completa para definir la extensión de la enfermedad al diagnóstico y evaluar el grado de respuesta al final de tratamiento. Los procedimientos mínimos requeridos para la estadificación de la enfermedad y previos al inicio del tratamiento son:

Historia clínica y examen físico: una vez se tiene confirmado el diagnóstico histológico de LF se debe realizar una evaluación clínica exhaustiva, siendo fundamental efectuar una historia clínica completa donde se especifique el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de síntomas B; antecedentes personales y familiares y un examen físico completo donde se documente la presencia de adenopatías que describa sus características (localización, tamaño, consistencia, formación de conglomerados, etc.), así como la presencia de megalias u otros hallazgos de interés.

Laboratorio: debe realizarse hemograma completo y pruebas bioquímicas que incluyan como mínimo la medición de lactato deshidrogenasa (LDH), ácido úrico, beta 2 microglobulina, pruebas de función hepática (transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albumina), medición de creatinina, hormona tiroidea y serologías para descartar presencia de infección por virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis C y hepatitis B (81).

Función cardíaca y renal: se recomienda medición de función cardíaca mediante ecocardiograma o ventriculografía isotópica y de función renal mediante medición de depuración de creatinina en orina de 24 horas o uso de gammagrafía de filtración glomerular.

Imagenología: la estrategia convencional para estadificación del linfoma folicular es mediante tomografías contrastadas de cuello, tórax y abdomino-pélvico (86,87) o si no es posible, realización de resonancia magnética nuclear con el fin de establecer de forma objetiva el volumen tumoral inicial, la extensión del tumor y para disponer de un resultado que permita comparar el grado de respuesta alcanzado después del tratamiento.

El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) para establecer la extensión inicial del linfoma folicular ha venido en aumento (88). Un estudio prospectivo se encontró que los pacientes que aumentaron el número de ganglios comprometidos determinados por PET/CT con respecto a los estudios convencionales, tuvieron una supervivencia libre de progresión inferior ($p=0,001$) y de igual manera, los pacientes que pasaron de un estadio I o II a III o IV cuando fueron evaluados por PET/CT, mostraron una peor supervivencia libre de progresión ($p=0,024$) (89,90).

Biopsia de médula ósea: por una alta tasa de compromiso a este nivel el aspirado y la biopsia de médula ósea son indispensables. Se ha reportado hasta un 42% de pacientes que han sufrido afectación de la médula ósea, llegando en otros estudios hasta un 60% (78) Esta conducta cambia el estadio y por lo tanto la forma de revaloración de final de tratamiento. Idealmente la muestra debe tener una longitud de 2 cm y deben analizarse al menos cuatro cortes diferentes (65,91)

Una vez se disponga de los resultados, es necesario clasificar al paciente de acuerdo al estadio y estratificar el riesgo con el fin de estimar tasas de respuesta y supervivencia. La estadificación debe realizarse mediante la clasificación de Ann Arbor revisada.

La herramienta recomendada para clasificación de los pacientes con LF en grupos pronósticos es el Índice pronóstico internacional de linfoma folicular (FLIPI). Los pacientes con un mayor número de factores pronósticos clínicos adversos según el FLIPI (edad mayor de 60 años, en estadio III o IV, más de cuatro puntos nodales, elevada concentración sérica de lactato deshidrogenasa, hemoglobina menor a 12 grm/dl) pueden tener una supervivencia más corta que los pacientes que no presentan estos factores (6,92).

Basados en la edad (> 60 años vs. <60 años), estadio de Ann Arbor (III-IV vs. II), nivel de hemoglobina (<120 g / L vs > 120 g / L), número de áreas nodales comprometidas (> 4 Vs. <4) y el nivel de LDH sérica (encima de lo normal vs. normal o por debajo) es posible clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo: riesgo bajo (0-1 factor adverso, 36% de los pacientes: predice una supervivencia global a 5 años de 90,6% y a 10 años de 70,7%); riesgo intermedio (2 factores, 37% de los pacientes: predice una supervivencia global a 5 años de 77,6% y a 10 años de 50,9%), y riesgo alto (> 3 factores adversos, el 27% de los pacientes, con una supervivencia global a 5 años de 52,5% y a 10 años de 35,5%)



**PUNTO
DE BUENA
PRÁCTICA**

- Deben realizarse una historia clínica y examen físico completos.
- Deben realizarse pruebas de laboratorio que incluyan como mínimo la medición de lactato deshidrogenasa (LDH); ácido úrico, beta 2 microglobulina, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albúmina; depuración de creatinina; hormona tiroidea; serologías infecciosas para descartar presencia de infección por virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C.
- Debe realizarse aspirado y biopsia de médula ósea en todos los casos.
- Debe realizarse tomografía axial computada (TAC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis o resonancia magnética nuclear en casos en que la TAC no sea posible. Para pacientes en estadio temprano (I o II) diagnosticados por estudios convencionales se debe considerar la realización de PET-CT.
- Todos los pacientes deberán ser clasificados según el Índice pronóstico internacional para linfoma folicular FLIPI.

5.2.2. Recomendaciones para el tratamiento

Pregunta 7. ¿Cuál es la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular con baja carga tumoral?

Resumen de la evidencia

Se realizó una revisión sistemática de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), que tuvieran como objetivo determinar la estrategia más efectiva para el tratamiento de pacientes adultos con LF asintomáticos (baja carga tumoral). La estrategia de búsqueda arrojó 331 referencias iniciales. Posterior a la lectura de títulos y resumen, así como a la verificación de los criterios de inclusión y exclusión, se incluyó finalmente un ECA.

Ardesha et al. (93), evaluaron si el uso de rituximab podría retrasar la necesidad de quimioterapia o radioterapia en comparación con la conducta expectante y el efecto de esta estrategia en la calidad de vida en pacientes con LF en estadios avanzados y baja carga tumoral (estadios 1, 2 y 3a). Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1: 1) a tres diferentes brazos: terapia de inducción con rituximab, mantenimiento con rituximab o a observación.


Se administró rituximab 375 mg semanales/m² durante 4 semanas (rituximab de inducción), o inducción con rituximab seguido de un programa de mantenimiento de 12 nuevas infusiones administradas a intervalos de 2 meses durante 2 años (rituximab de mantenimiento).

Los principales criterios de valoración fueron el tiempo hasta el inicio del nuevo tratamiento y la calidad de vida en el mes 7 (es decir, 6 meses después de la finalización de la inducción rituximab). El brazo de solo inducción fue cerrado anticipadamente, por un análisis interino y se continuó solo con dos brazos. Entre 15 de octubre 2004, y 25 de marzo de 2009, 463 pacientes fueron asignados al azar del total, 252 pacientes fueron asignados al azar en el estudio de tres brazos originales (83 en el grupo de observación, 84 al grupo de inducción con rituximab, y 85 al grupo de mantenimiento con rituximab). En el estudio de dos brazos, 379 pacientes fueron asignados al azar entre el grupo de observación ($n = 187$) y el grupo de mantenimiento con rituximab ($n = 192$). La mediana de seguimiento para el estudio de dos brazos fue de 46 meses (38-50), y fue de 50 meses (48-58) para el estudio de tres brazos. La tasa de remisión espontánea en el grupo de observación fue baja y solo 15 (12%) de 128 pacientes tuvieron regresión mayor del 50% y ocho (6%) remisión completa espontánea. El análisis de los 252 pacientes reclutados en el estudio de tres brazos mostró que había respuestas significativamente mayores en el grupo de rituximab de mantenimiento que en el grupo de inducción, tanto en el mes 7 (77/85 [91%] frente a 62/81 [77%], $p = 0,043$) como en el mes 25 (67/80 [84%] frente a 43/75 [57%], $p = 0,001$). La supervivencia global a los 3 años fue del 94% (IC 95% 90-98) para el grupo de observación y 97% (94-99) para el grupo de mantenimiento con rituximab, sin diferencias entre los dos grupos. Ocho pacientes murieron en el grupo de inducción con rituximab, dando una supervivencia global a los 3 años del 96% (IC del 95%: 92-100), sin diferencias entre los tres grupos. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento del estudio. Se presentaron un mayor número de eventos adversos graves en los dos grupos de tratamiento con rituximab: nueve infecciones (grupo de inducción $n=1$, grupo de mantenimiento $n=8$), cinco alergias (grupo de inducción $n=3$, grupo de mantenimiento $n=2$), y cuatro neutropenia (todos en el grupo mantenimiento); cinco infecciones de grado 3 en el grupo rituximab de mantenimiento (dos neumonía, una meningitis viral, uno de-novo la infección por hepatitis B, y uno infección del tracto urinario); tres reacciones alérgicas de grado 3 como resultado broncoespasmo (grupo inducción $n=1$, grupo de mantenimiento con $n=2$); cuatro episodios de neutropenia de grado 3 o 4 de en el grupo de mantenimiento con rituximab (un grado 3 y tres de grado 4).

De la evidencia a la recomendación

Durante el panel hubo desacuerdo entre los expertos. Uno de los expertos opinó que no hay ninguna evidencia de mejoría en la supervivencia global y que otros estudios con otros medicamentos han demostrado que el tratamiento temprano no impacta la supervivencia en esta población y que un solo estudio no puede definir una recomendación con alto costo para el sistema.

Sin embargo, en opinión de otros expertos, si existe un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión que podría permitir sugerir su uso.

RECOMENDACIÓN 7.1.	Se sugiere 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 a un nuevo tratamiento.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 8. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico nuevo de linfoma folicular?

Resumen de la evidencia

La búsqueda electrónica encontró 344 referencias y se obtuvieron dos referencias adicionales de otras fuentes. Luego de la selección por títulos y resúmenes y la eliminación de duplicados, fueron incluidos 22 estudios para revisión en texto completo de los cuales 17 fueron excluidos, quedando finalmente 5 ensayos clínicos incluidos en el análisis. Los resultados se presentan de acuerdo a las intervenciones realizadas por cada estudio.

Herold M et al. (94), publicaron los resultados de un estudio que incluyó pacientes con LNH de bajo grado no tratados previamente, con edades entre 18 y 75 años de edad. Se permitió incluir como subtipo histológico LF, linfoma linfoplasmocítico y linfoma del manto en estadio III o IV por Ann Arbor, sintomáticos con indicación de tratamiento los cuales fueron aleatorizados de manera central a través de una lista de aleatorización, estratificado por subtipo histológico a quimioterapia MCP (Mitoxantrone, Clorambucilo y prednisona), o el mismo esquema combinado con rituximab (R-MCP). El objetivo primario de este estudio fue la tasa de respuesta global y como secundario la supervivencia libre de progresión (PFS). La respuesta global (ORR) fue superior en el grupo R-MCP (92%) con respecto al MCP (75%) ($p=0,0009$). La respuesta completa fue del 50% en el brazo R-MCP con respecto al 25% en el grupo MCP ($p=0,0004$). La mediana de seguimiento fue de 47 meses. En los pacientes tratados con R-MCP se observó una prolongación significativa de la PFS (mediana no lograda vs. 28,8 meses) con respecto a los pacientes del grupo MCP ($p<0,0001$). La mediana de supervivencia global (OS), no fue alcanzada

en ninguno de los dos grupos. La tasa de OS a 4 años fue del 87% en el brazo R-MCP con respecto a 74% en el MCP ($p=0,0096$).

Hiddemann et al. (95), realizaron un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado abierto fase III, que incluyó pacientes con LF sintomáticos de 18 años o más, en estadio avanzado (III o IV), grado 1 o 2, que no hubieran recibido terapia previa lo que fueron aleatorizados a tratamiento con quimioterapia CHOP o el mismo esquema combinado con rituximab (R-CHOP).

El desenlace primario fue el tiempo a la falla del tratamiento (TTF). En junio de 2003, se encontró una diferencia significativa en la TTF a favor de R-CHOP ($p=0,001$), por lo que el estudio fue suspendido de acuerdo con el protocolo. Fueron incluidos para el análisis 205 pacientes tratados en el brazo CHOP y 223 en el brazo R-CHOP. Los pacientes tratados con R-CHOP mostraron mayor respuesta global con respecto a los pacientes asignados a CHOP (96% vs. 90%; $p=0,011$); sin embargo, no hubo diferencia significativa en respuesta completa entre los dos grupos (20% vs. 17%). Luego de 18 meses de observación, se encontró una reducción del riesgo de falla terapéutica en el grupo manejado con R-CHOP del 60% con respecto al grupo del CHOP, y una prolongación significativa del TTF ($p<0,001$) (29,7% de fallas en el grupo CHOP vs. 12,5% en el grupo R-CHOP). Además, la duración de la respuesta fue superior en el grupo manejado con R-CHOP con respecto al CHOP ($p=0,001$). La mediana de supervivencia global no fue lograda en ninguno de los grupos evaluados en un periodo de seguimiento de 3 años. La probabilidad de supervivencia global a 2 años fue de 95% en los pacientes manejados con R-CHOP con respecto a 90% en los del grupo CHOP ($p=0,016$).

Marcus et al. (7), realizaron un estudio que incluyó pacientes con LF previamente no tratado, estadio III o IV sintomáticos los cuales fueron aleatorizados a recibir tratamiento con 8 ciclos de quimioterapia CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) o el mismo esquema con adición de rituximab (R-CVP). El 68% de los pacientes tratados con CVP y el 85% con R-CVP completaron los 8 ciclos de tratamiento. El tiempo a la falla del tratamiento (TTF) y el tiempo hasta la progresión (TTP) fueron significativamente prolongados en los pacientes que recibieron R-CVP en comparación con aquellos que recibieron solo CVP. La tasa de respuesta global fue mayor en el grupo R-CVP pero la respuesta parcial fue mayor en los pacientes a los cuales solamente se les administró CVP. El análisis de regresión de Cox de TTP mostró que la adición de rituximab a CVP reduce el riesgo de experimentar progresión de la enfermedad en todos los subgrupos de pacientes (edad, IPI, lactato deshidrogenasa [LDH], etc) en comparación con CVP solo. La supervivencia global a los 30 meses fue del 85% para CVP y 89% para R-CVP sin encontrarse diferencias significativas entre ellas.

Rummel et al. (96), realizaron un estudio prospectivo de fase III, multicéntrico, aleatorizado en 81 centros de Alemania entre el 1 de septiembre 2003 y el 31 agosto de 2008. Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado histológicamente de linfoma de células del manto o LNH indolente, en estadio III o IV de la enfermedad, previamente no tratados. Más del 50% de los pacientes incluidos en cada grupo tenía diagnóstico de LF.

En total, 274 pacientes fueron asignados al grupo de bendamustina más rituximab y 275 al grupo de R-CHOP. La tasa de respuesta global no fue diferente entre los grupos de tratamiento (242 de 261 pacientes (93%) en el grupo de BR vs. 231 de 253 (91%) en el grupo de R-CHOP); Sin embargo, la tasa de respuesta completa fue significativamente mayor en los pacientes del grupo de BR (104 [40%] frente a 76 [30], $p = 0,021$). La mediana de seguimiento para ambos grupos de tratamiento en el momento del análisis fue 45 meses (29-57). A lo largo del seguimiento, se observaron 103 (39%) eventos en el grupo BR y 143 (57%) en el grupo R-CHOP indicando que la terapia con BR prolonga significativamente la SLP en comparación con R-CHOP. La supervivencia global, sin embargo, no fue diferente entre los grupos de tratamiento.

Las infecciones de cualquier grado eran significativamente menos frecuentes en los pacientes del grupo de bendamustina más rituximab que en los del grupo de R-CHOP.

Las complicaciones infecciosas graves con resultado de muerte fueron menos frecuentes en el grupo de bendamustina más rituximab: un paciente falleció por sepsis en comparación con cinco en el grupo de R-CHOP.



Flinn et al. (97), realizaron un estudio aleatorizado, de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de bendamustina más rituximab (BR) contra un régimen de quimioterapia estándar R-CHOP o R-CVP que incluyó para los pacientes con linfoma indolente, incluido LF o LCM. Los pacientes fueron asignados al azar al tratamiento abierto ya sea con BR o la terapia estándar en una relación 1: 1. La aleatorización también se estratificó para el tratamiento estándar predeterminado (R-CHOP o R-CVP) y por tipo de linfoma (NHL indolente o MCL). En la población de pacientes evaluables, había 213 pacientes en el BR del grupo de tratamiento y 206 pacientes en el grupo de tratamiento de terapia estándar. La tasa de remisión completa fue de 31% en el grupo de tratamiento con BR y el 25% en el grupo de tratamiento de terapia estándar ($P=0,1269$). La respuesta global fue del 97% para el grupo de tratamiento con BR y el 91% para el grupo de tratamiento de terapia estándar ($p=0,0102$).

De la evidencia a la recomendación

Se consideró que con base en la evidencia presentada se debe recomendar que los pacientes con LNH B folicular en estadio avanzado sintomáticos, reciban tratamiento con rituximab asociado a la terapia de primera línea. Adicionalmente se acordó que la mejor opción de tratamiento es el esquema de quimioterapia CHOP asociado a rituximab por 6 ciclos aplicados cada 21 días. Los expertos recomendaron el tratamiento con el régimen de bendamustine con rituximab como una opción para pacientes que no se consideren candidatos al tratamiento con quimioterapia R-CHOP por tener contraindicación para el uso de antraciclinas o un riesgo elevado de complicaciones infecciosas en razón de sus características clínicas.

RECOMENDACIÓN 8.1.	Se recomienda que los pacientes con linfoma folicular en estadio avanzado sintomáticos, reciban tratamiento con rituximab asociado a la terapia de primera línea con quimioterapia, porque mejora las tasas de remisión y la supervivencia global y libre de progresión
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 8.2.	Se recomienda el tratamiento con el esquema de quimioterapia CHOP en combinación con rituximab (R-CHOP) por 6 ciclos, aplicados cada 21 días en pacientes adultos con linfoma folicular sintomático, porque se relaciona con mayores tasas de respuesta y supervivencia
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

 <p>RECOMENDACIÓN 8.3.</p>	<p>Se recomienda el tratamiento con el régimen de bendamustina en combinación con rituximab en pacientes adultos con linfoma folicular 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.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	

Pregunta 9. ¿Cuál es el esquema de mantenimiento más efectivo y seguro con rituximab en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en remisión completa?

Resumen de la evidencia

Se realizó una revisión sistemática de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), que tuvieran como objetivo determinar la efectividad y la seguridad del rituximab como terapia de mantenimiento en pacientes adultos con linfoma folicular en remisión completa o parcial. La estrategia de búsqueda arrojó 256 referencias iniciales, posterior a la lectura de títulos y resúmenes, así como a la verificación de los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron finalmente 7 ECA. El grupo elaborador definió la existencia de tres escenarios: mantenimiento en pacientes en remisión luego de tratamiento de primera línea; mantenimiento en pacientes en remisión luego de tratamiento para recaída, y mantenimiento en pacientes en remisión luego de trasplante autólogo.

Escenario 1: Mantenimiento luego de tratamiento de primera línea

En el mantenimiento de pacientes con linfoma folicular luego de tratamiento en primera línea con inmunoterapia, se presentan dos escenarios clínicos: los pacientes que fueron tratados por tener enfermedad sintomática y los pacientes que fueron tratados cuando estaban asintomáticos.

Salles et al. (98) , evaluaron la efectividad de 2 años de mantenimiento con rituximab después de quimioterapia de primera línea, en pacientes sin tratamiento previo y con necesidad de terapia sistémica. En total, 1.217 pacientes recibieron uno de tres habituales regímenes de inducción con inmunoterapia. De estos, 1.019 pacientes alcanzaron una respuesta completa o parcial y fueron asignados aleatoriamente a recibir

terapia de mantenimiento con rituximab durante dos años (375 mg/m² cada ocho semanas) o a observación. El desenlace principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y el análisis se realizó por intención a tratar. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la SLP fue de 74,9% (IC95% 70,9-78,9) en el grupo de rituximab y de 57,6% (IC95% 53,2-62) en el grupo de observación (HR 0,55, IC95% 0,44-0,68, p<0,0001). No existieron diferencias en la supervivencia global entre los dos grupos. La calidad de la evidencia fue buena.

Ardeshtna et al. (93), evaluaron pacientes con LF en estadios avanzados y baja carga tumoral (estadios 1, 2 y 3a), asintomáticos, los cuales fueron aleatorizados a uno de tres grupos: terapia de inducción con rituximab, inducción con rituximab seguida de terapia de mantenimiento o a observación. Los desenlaces primarios fueron momento de inicio del nuevo tratamiento y calidad de vida. El brazo de solo inducción fue cerrado anticipadamente, por un análisis interino y se continuó solo con dos brazos. Se encontraron diferencias significativas en el tiempo a inicio de una nueva terapia (46% de los pacientes en el brazo de observación y espera no requirieron terapia a los 3 años de seguimiento, mientras que esto sucedió en el 88% de los pacientes del brazo de mantenimiento con rituximab, (HR 0,21, IC95% 0,14-0,31)).

La calidad de la evidencia fue buena. Un estudio a partir del cual se realizaron dos publicaciones mostró resultados de mediano y largo plazo en un grupo de pacientes que habían recibido o no tratamiento previo con quimioterapia, los cuales recibieron una fase de inducción con rituximab semanal por 4 semanas y aquellos que lograron enfermedad estable o respuesta completa o parcial, fueron aleatorizados a observación o tratamiento con rituximab de mantenimiento por 4 dosis (99). Con una mediana de seguimiento de 9,5 años, la mediana de supervivencia libre de evento (EFS), fue de 13 meses en el grupo de observación y se prolongó a 24 meses en el grupo de tratamiento con rituximab de mantenimiento (p<0,001). De los 51 pacientes incluidos que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia y que luego del tratamiento de inducción fueron aleatorizados al brazo de mantenimiento, 45% permanecían libres de eventos a 8 años.

Escenario 2: Mantenimiento en pacientes en remisión luego de tratamiento para recaída

Ghielmini et al. (100), compararon observación con el tratamiento prolongado con rituximab en 202 pacientes con LF diagnosticado de novo o en recaída. Todos los pacientes recibieron una fase de inducción, correspondiente a rituximab 375 mg/m² semanalmente en cuatro oportunidades. Los pacientes que respondieron o con enfermedad estable a la semana 12 (n=151) fueron aleatorizados a observación o administración prolongada con rituximab (cada 2 meses durante ocho

meses). Con una mediana de seguimiento de 35 meses se encontraron diferencias en EFS de 12 meses en el brazo de tratamiento estándar en comparación con 23 meses en el brazo de tratamiento prolongado ($p=0,02$). Nivel de evidencia: aceptable.

Martinelli et al. (99), mostraron resultados de seguimiento a más largo plazo, sobre el estudio de Ghielmini. El 68% de los pacientes incluidos había recibido tratamiento previo con quimioterapia. Los pacientes recibieron la fase de inducción con rituximab como agente único y si no progresaron fueron asignados aleatoriamente a observación o tratamiento con 4 dosis adicionales de rituximab a intervalo de dos meses (exposición prolongada). La mediana de seguimiento fue de 9,5 años. La de EFS fue de 13 meses para el brazo de observación y 24 meses para el brazo de exposición prolongada ($P<0,001$). A 8 años, 5% de los pacientes en el grupo de observación y 27% en el grupo de exposición prolongada se encontraba libre de eventos. En un análisis multivariado el único factor pronóstico favorable para el tiempo de EFS, fue la terapia prolongada con rituximab (HR 0,59; IC95% 0,39-0,88; $P=0,009$). No se observó toxicidad a largo plazo debido a rituximab. Calidad de la evidencia: aceptable.

Forstpointer et al. (101), realizaron un estudio en el que incluyeron pacientes con LF o LCM, los cuales fueron aleatorizados a 4 ciclos de fludarabina, ciclofosfamida o mitoxantrona (FCM) solo o combinado con rituximab (R-FCM).

Los pacientes que respondieron fueron aleatorizados a mantenimiento con rituximab o a observación. La primera aleatorización fue parada anticipadamente debido a que la terapia R-FCM demostró mejores resultados. La duración de la respuesta fue prolongada significativamente luego con el mantenimiento con rituximab luego de tratamiento con R-FCM con una mediana no alcanzada en el grupo de tratamiento contra 16 meses en el de observación ($P=0,001$). Este efecto se observó cuando se analizaron los pacientes con linfoma folicular ($P=0,35$) y linfoma del manto ($P=0,049$) de forma separada. Calidad de la evidencia: aceptable.

Hochster et al. (102), evaluaron si el rituximab como terapia de mantenimiento (MR), después de la quimioterapia estándar, mejoraba la supervivencia libre de progresión (SLP) en un grupo de pacientes con linfoma indolente en estadios avanzados. Los pacientes en estadio III-IV con enfermedad estable o que respondieron a quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), fueron asignados aleatoriamente a un grupo de observación (OBS) o a un grupo de terapia de mantenimiento (MR), en el cual se suministró 375 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas. La mediana de supervivencia libre de progresión a SLP a 3 años después de la aleatorización fue de 64% en MR y de 33% en OBS en pacientes con linfoma folicular (HR=0,4;

$p<0,0001$). Esta diferencia fue independiente del Índice Internacional de Pronóstico de LF, carga tumoral, enfermedad residual o histología. Calidad de la evidencia: aceptable.


Escenario 3: Mantenimiento en pacientes luego de trasplante autólogo


Pettengell et al. (103) realizaron un ensayo aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad del rituximab como purga in vivo antes y como tratamiento de mantenimiento inmediatamente después quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo (HDC-ASCT) en pacientes con recaída de LF. La población se conformó por pacientes con recaída que lograron remisión parcial o completa con quimioterapia de rescate. Mediante un diseño factorial se aleatorizaron pacientes al grupo de purga con rituximab (P+; 375 mg/m² una vez por semana durante cuatro semanas) o al grupo de no purga (NP) antes de HDC-ASCT y al grupo de mantenimiento con rituximab (M+; 375 mg/m² una vez cada dos meses por cuatro infusiones) o al grupo de (NM).

Con una mediana de seguimiento de 8,3 años, la SLP a 10 año fue de 48% para el grupo de purga y 42% para el grupo de NP ($p=0,18$). El tratamiento de mantenimiento mostró efectos significativos en la SLP a 10 años (PFS, 54% en M+, 37% en NM; HR, 0,66; IC95%, 0,47-0,91; $P=0,01$). Calidad de la evidencia: aceptable.

De la evidencia a la recomendación

Se consideró que, con base en la evidencia presentada, el mantenimiento con rituximab se puede recomendar por sus beneficios en supervivencia libre de progresión o enfermedad aunque se resalta que no se demostró beneficio en la supervivencia global posiblemente requiriendo un mayor tiempo de seguimiento.

RECOMENDACIÓN 9.1.	Se recomienda el mantenimiento con rituximab a una dosis de 375 mg/m ² IV cada 8 semanas por 12 dosis para los pacientes adultos con linfoma folicular que lograron al menos respuesta parcial al tratamiento de primera línea quimioterapia sistémica.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 9.2.	<p>Se sugiere el mantenimiento con rituximab a una dosis de 375 mg/m² IV semanal por 4 semanas, 3 meses posterior a terminado el último ciclo de quimioterapia y repetir la misma dosis semanal por cuatro semanas luego de 9 meses de terminado el último ciclo de tratamiento 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.</p>
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<p>Débil a favor.</p>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	<p>⊕⊕○○</p>
<div data-bbox="252 727 314 795"></div> RECOMENDACIÓN 9.3.	<p>Se sugiere el mantenimiento con rituximab a una dosis 375 mg/m² IV cada 8 semanas por 4 dosis, iniciado al día 30 del trasplante en pacientes adultos con linfoma folicular sometidos quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.</p>
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	<p>Débil a favor.</p>
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	<p>⊕⊕○○</p>

Pregunta 10. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma folicular en primera recaída?

Resumen de la evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados en bases de datos electrónicas que arrojó 444 estudios. Inicialmente se removieron duplicados, se valoraron por títulos y resumen y se escogieron 8 artículos que fueron evaluados a texto completo. De estos finalmente se incluyeron cuatro estudios que corresponden a ensayos clínicos controlados fase 3. Los estudios se excluyeron porque correspondían a artículos que revisaron otros esquemas, o eran estudios fase I y II.

Coiffier et al. (104), realizaron un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado en 164 centros que incluyó pacientes mayores de 18 años, con LF grado I o II; con al menos una lesión medible y que presentaran recaída o progresión después de tratamiento. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir cinco ciclos de tratamiento con rituximab solo o en combinación con bortezomib, administrado mediante inyección intravenosa en los días 1, 8, 15, y 22 de cada ciclo. Tras una mediana de seguimiento de 33,9 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP), fue de 11 meses en el grupo de rituximab y 12,8 meses en el grupo de rituximab más bortezomib. Las tasas de SLP estimadas a 2 años fueron 23,5% y 31,2%, respectivamente y este beneficio se observó en pacientes menores de 65 años pero no en los pacientes mayores de 65 años ($p=0,353$). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 11,3 meses en el grupo rituximab y 13,3 meses en el grupo bortezomib más rituximab; la mediana de tiempo hasta el próximo tratamiento fue de 17,7 meses y 23 meses respectivamente. La mediana de la supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los; las tasas de supervivencia a 1 año fueron 90,5% en el grupo de rituximab y 90,1% en el grupo de bortezomib más rituximab.

Forstpointner et al. (105), realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, de fase 3 en pacientes con LF o linfoma del manto en recaída. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona en ciclos de 4 semanas, o al mismo esquema con adición de rituximab en el día 1.

Los pacientes que lograron respuesta completa o parcial después de FCM o R-FCM, respectivamente, fueron aleatorizados a mantenimiento con rituximab u observación.

De 128 pacientes evaluables, 62 fueron asignados al azar para la FCM y 66 para R-FCM. La tasa de respuesta global fue superior en el grupo de pacientes tratado en el brazo de R-FCM (79% (33% de remisión completa RC, 45% de remisión parcial RP)), comparado con el brazo de tratamiento sin rituximab (58). Para el grupo total de pacientes, la supervivencia global y libre de progresión fue superior en el grupo tratado en el brazo con adición de rituximab (PFS $P=0,0381$; OS $P=0,0139$), pero en el grupo de pacientes con linfoma folicular solo se encontró mejoría en la supervivencia libre de progresión ($P=0,0139$).

Oers et al. (106) realizaron un estudio aleatorizado fase 3 de etiqueta abierta, el cual incluyó pacientes con LF grado 1 a 3 con enfermedad refractaria o en recaída luego de un máximo de dos líneas de quimioterapia sistémica que no contuvieran antraciclinas, los cuales fueron aleatorizados a un régimen de inducción con quimioterapia CHOP o el mismo esquema con adición de rituximab en el día 1 de cada ciclo. Los pacientes que respondieron al ciclo 3 de tratamiento,

recibieron otros 3 ciclos del tratamiento asignado y aquellos que lograron respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) después de 6 ciclos de tratamiento, fueron sometidos a una segunda asignación aleatoria a ningún tratamiento adicional (observación) o al tratamiento de mantenimiento con rituximab (375 mg/m² por vía intravenosa una vez cada 3 meses hasta la recaída o para un máximo de 2 años). Las tasas de respuesta fueron del 72,3% y el 85,1% después del tratamiento con CHOP y R-CHOP inducción, respectivamente. La tasa de RC fue del 15,6% en pacientes tratados con CHOP y del 29,5% en los pacientes tratados con R-CHOP. La tasa de respuesta parcial fue de 56,7% en el grupo CHOP y del 55,6% en el grupo R-CHOP.

Con una mediana de seguimiento de la primera aleatorización de 39,4 meses, la mediana de SLP fue de 20,2 meses en el grupo CHOP frente a 33,1 meses en el grupo de R-CHOP. La supervivencia global a 3 años desde la primera aleatorización fue 71,9% en el Brazo CHOP y del 82,5% en el grupo R-CHOP.

Zinzani et al. (107) realizaron un ensayo aleatorizado de fase 3 en pacientes con LF en recaída el cual incluyó pacientes mayores de 18 años, con LF grado 1 o 2, mínimo una lesión medible, y recaída o progresión documentada después de la terapia previa. Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1) a bortezomib-rituximab o monoterapia con rituximab. La tasa de respuesta global fue del 59% en el brazo bortezomib-rituximab frente a 37% en rituximab solo; la tasa de respuesta completa fue del 13% frente a 6%, y la tasa de respuesta duradera fue de 45% frente a 26% respectivamente. La mediana de SLP fue de 9,5 frente a 6,7 meses con bortezomib-rituximab frente a rituximab; la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 10,9 frente a 6,8 meses; la mediana de tiempo hasta el próximo tratamiento anti-linfoma fue de 14,8 frente a 9,1. La tasa de supervivencia global a 1 año fue del 83,1% frente a 76,6% con bortezomib-rituximab frente a rituximab.


En general, el 51% de los pacientes tratados con bortezomib-rituximab y 32% con rituximab informaron eventos adversos de grado ≥ 3 , incluyendo neutropenia (18%, 6%), anemia (4%, 5%), diarrea (8%, 0%), trombocitopenia (5%, 2%) y neuropatía sensorial (1%, 0%).


De la evidencia a la recomendación

Se consideró que los pacientes con LF recaídos o refractarios a una terapia previa, se benefician de recibir rituximab el día 1 de cada ciclo de la terapia de rescate. Con base en la evidencia existente, no está claro el mejor esquema de quimioterapia para los pacientes con LF refractarios o recaídos a una terapia previa. Se consideró como la mejor opción terapéutica el esquema R-FCM con base en las altas tasas de respuesta y la prolongación de la supervivencia libre de progresión pero el panel

resalta la alta toxicidad de este esquema de tratamiento lo cual puede limitar su uso en algunos pacientes.

Se recomendó como una opción definida por consenso de expertos, el esquema rituximab combinado con bortezomib o bendamustine, 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.

RECOMENDACIÓN 10.1.	Se recomienda la adición de rituximab a una dosis de 375 mg/m2 iv el día 1 de cada ciclo de la terapia de rescate en pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractarios al tratamiento inicial porque mejora las tasas de respuesta y la supervivencia global y libre de progresión.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

RECOMENDACIÓN 10.2.	Se sugiere la utilización de esquemas de quimioterapia combinada con rituximab para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular dado que mejora las tasas de respuesta y supervivencia libre de enfermedad. Debido a la heterogeneidad de los estudios no se recomienda uno en particular (Ver texto).
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 11. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del trasplante de médula ósea, en pacientes con linfoma folicular?

Resumen de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática de la literatura donde se encontraron 337 estudios. Inicialmente se seleccionaron artículos por títulos y resumen, de donde se escogieron 13 artículos y de estos finalmente se seleccionó un estudio que corresponde a un ensayo clínico de calidad aceptable.

Las principales razones por las cuales se excluyeron los estudios fueron: el estudio correspondía a un diseño diferente a un ensayo clínico controlado, la intervención no permitía determinar la efectividad o seguridad del trasplante únicamente, sino era una intervención compleja o porque el grupo de comparación no era el adecuado.

Tomblyn et al. (108) realizaron un ensayo clínico que compara la eficacia del trasplante de células hematopoyéticas (HCT, por sus siglas en inglés) autólogo y alogénico en pacientes con LF en recaída sensible a la quimioterapia de rescate. La asignación al tratamiento se realizó por asignación biológica, es decir, los pacientes con un hermano HLA compatible fueron asignados al brazo HCT alogénico y los que no tenían un hermano compatible fueron asignados al brazo HCT autólogo. Inicialmente todos los pacientes recibieron quimioterapia con rituximab 375 mg/m² por vía intravenosa en los días 1 y 8 y ciclofosfamida 4000 mg/m² por vía intravenosa el día 2 hasta la semana 6. De los 20 pacientes que recibieron HCT autólogo, 12 (60%) estaban en remisión completa (RC), 7 (35%) estaban en remisión parcial (RP) y 1 (5%) tenía enfermedad estable en el momento del trasplante. Del grupo de trasplante alogénico HCT, 4 pacientes estaban en RC (57%) y 3 en RP (43%). En total 15 pacientes del grupo HCT autólogo (75%) y 4 del grupo alogénico (57%) reportaron toxicidad grado 3 a 5 toxicidades en el primer año postrasplante. Los eventos de toxicidad incluyeron enzimas hepáticas y bilirrubina elevadas, hemorragia pulmonar, neumonitis, mucositis y neutropenia. La incidencia acumulada estimada de mortalidad relacionada al trasplante (MRT) de HCT autólogo fue del 15% (IC95% 0-31%) a 1 año y 21,8% (IC95% 0-35%) a los 3 años.

No se produjeron muertes después del trasplante alogénico. La incidencia acumulada de recaída a los 3 años fue similar en los dos brazos (autólogo: 15,4% IC95% 0-26,5%; alogénico: 14,3% IC95% 0-28%). La mediana de seguimiento fue de 36 meses después del HCT (rango 1-51 meses). La probabilidad de supervivencia libre de progresión a los 3 años en el grupo HCT alogénico fue del 85,7% (IC95% 63,3-100%) y en HCT autólogo fue de 62,7% (IC95% 43,8-89,6%). La probabilidad de supervivencia global fue del 100% después de trasplante alogénico y del 73,3% (IC95% 55,6-100%) después del autólogo.

En relación con la efectividad y la seguridad del trasplante de médula ósea en el manejo de pacientes con linfoma folicular, se observa que existe poca evidencia sobre la utilidad específica debida al trasplante. Es decir no hay ensayos clínicos aleatorizados que tengan por objetivo determinar el efecto relacionado exclusivamente al trasplante de médula ósea, dentro del manejo del linfoma folicular. Sin embargo, el trasplante autólogo de células madre ha demostrado efectividad cuando se combina con terapia de alta dosis.

Schaaf et al. (109) condujeron una revisión sistemática y meta análisis de ensayos clínicos controlados con el objeto de determinar el impacto de la terapia de alta dosis seguida de trasplante autólogo de células madre comparado con quimioterapia o inmuno quimioterapia en pacientes con LF, en relación con supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, mortalidad relacionada con el tratamiento y los eventos adversos.

Los resultados mostraron que la evidencia sugiere un fuerte beneficio para la terapia de alta dosis seguida de trasplante autólogo de células madre en términos de supervivencia libre de enfermedad. No se encontraron diferencias en supervivencia global ni en mortalidad relacionada con la enfermedad.

De la evidencia a la recomendación

El panel consideró que la evidencia permite recomendar la realización de trasplante autólogo en pacientes adultos con LF porque mejora la supervivencia global y libre de progresión.

	Se recomienda la realización de trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma folicular con enfermedad refractaria al tratamiento inicial o en recaída y que tengan respuesta al tratamiento de rescate porque mejora la supervivencia libre de enfermedad.
RECOMENDACIÓN 11.1.	
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
	No se recomienda realizar trasplante autólogo en primera remisión en pacientes adultos en pacientes con linfoma folicular dado que si bien 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.
RECOMENDACIÓN 11.2.	
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 12. ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del PET/SCAN frente a la TAC para la valoración final de la respuesta luego de tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular?

Resumen de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas donde se encontraron 79 estudios y además se utilizaron técnicas de bola de nieve. Inicialmente se valoraron por títulos y resumen de los cuales se escogieron 10 artículos y de estos y finalmente se incluyeron dos estudios que corresponden a estudios de pruebas diagnósticas retrospectivos, ambos de calidad muy baja calidad. Los estudios se excluyeron porque correspondían a artículos de revisión, no eran estudios de pruebas diagnósticas o no correspondía a la indicación de la pregunta clínica. En todos los estudios seleccionados, los pacientes incluidos y los escenarios coinciden con la pregunta de investigación. El índice de la prueba, su conducción e interpretación es similar a la utilizada en la práctica con la población objeto de la guía; sus resultados fueron interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia y los resultados del estándar de referencia fueron interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice.

La condición blanco coincide con la población objeto de la guía y puede ser identificada correctamente con el estándar de referencia. No es claro el tiempo entre la prueba índice y el estándar de referencia ni el hecho de evitar las exclusiones inapropiadas. Todos los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia. En un estudio no es clara la selección de los pacientes mientras que en el otro los pacientes fueron reclutados consecutivamente. Sin embargo la característica de estudios retrospectivos, sumado a la falta de un diseño adecuado para la respuesta de una pregunta clínica y un objetivo claro, hace que sean de mala calidad.


Le Dortz et al. (110) realizan un estudio con el objetivo de evaluar la utilidad de la tomografía por emisión de positrones más tomografía axial computarizada comparada (PET/CT) con la tomografía computarizada (CT) en la evaluación y el pronóstico de pacientes con LF no tratados. Los pacientes fueron sometidos a PET/CT con 18F- fluorodeoxiglucosa (FDG PET/CT) y TC antes y después de la quimioinmunoterapia de inducción (rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). La precisión de la PET/CT para evaluación de la respuesta terapéutica fue mayor que la CT especialmente debido a su capacidad para identificar masas residuales inactivas (0,97 comparado con 0,64, respectivamente). Además, después del tratamiento el PET/CT fue capaz de predecir los resultados de los pacientes. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 48 meses en el grupo PET/CT negativo,

en comparación con 17,2 meses para el grupo de con captación residual ($p < 10^{-4}$). De este estudio se puede concluir que el FDG PET/CT es útil para la estadificación, la evaluación del pronóstico y la respuesta terapéutica de pacientes con LF.

Lopci et al. (111) publican un estudio con el propósito de evaluar la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG PET/CT) en pacientes con LF para establecer posibles factores predictivos de supervivencia libre de progresión y evolución del paciente. Se analizaron retrospectivamente los datos de 91 pacientes con LF, de los cuales, 38 presentaban forma indolente y 53 forma agresiva. Los pacientes presentaron una media de supervivencia libre de progresión de 35 meses, con una tasa de recaída del 42%; al final se logró una remisión en 67 de 91 pacientes (74%). El rendimiento de la PET/CT al final del tratamiento fue: 100% de sensibilidad, 99% de especificidad, 89% de valor predictivo positivo y el 100% de valor predictivo negativo. De este estudio se puede concluir que la PET/CT en pacientes con LF tiene una alta precisión y parece ser un buen predictor de la supervivencia libre de progresión independientemente de la clasificación.

De la evidencia a la recomendación

Con relación a la utilización del PET o PET/CT en la valoración de la respuesta post tratamiento de primera línea, se observa que no existe mucha evidencia y la poca que existe es de muy baja calidad por lo que la recomendación se debe soportar en la opinión de expertos.

RECOMENDACIÓN 12.1.	No se sugiere utilizar PET/SCAN o PET/TAC para evaluar la respuesta postratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma folicular.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil en contra.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

5.3. Recomendaciones linfoma de células del manto (LCM)

5.3.1. Diagnóstico y estadificación

Tópico 7. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha diagnóstica de linfoma de células del manto.

La presentación clínica de los pacientes con LCM es variable. La mediana de edad al momento de la presentación es de 60 años con predominio en hombres en una relación de 2:1. El curso clínico puede ser indolente o agresivo en momento del diagnóstico.

La mayoría de los casos tiene presencia de síntomas B (50%) en el momento del diagnóstico y cerca del 70% de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad (III/IV), con hallazgos de componente nodal extenso, compromiso de médula ósea y esplenomegalia. Los pacientes pueden presentar pancitopenia pero en un 20 a 30% de los casos puede tener una presentación leucémica cursando con leucocitosis al momento del diagnóstico. El compromiso de sitios extranodales es frecuente, siendo el más frecuente el tracto gastrointestinal. Hasta en el 40% de los pacientes puede presentar compromiso del colon, siendo el hallazgo característico la poliposis linfomatosa.

Otros sitios que pueden estar comprometidos son el anillo de Waldeyer, el estómago, el hígado, la piel y las glándulas lacrimales. El compromiso en SNC se presenta en cerca del 2% de los casos, siendo más frecuente en la variante blastoide y se asocia con una mayor probabilidad de recaída y una menor supervivencia. El curso clínico es heterogéneo y la presentación clínica puede correlacionarse con el subtipo histopatológico. Así, los pacientes con variante blastoide tienden a tener un curso clínico más agresivo en tanto que una proporción de casos (10-30%) que puede presentar un comportamiento indolente con una mayor supervivencia global, planteando la posibilidad de adoptar estrategias terapéuticas individualizadas adaptadas al riesgo (112-122).



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

- La presencia de síntomas B asociados a la presencia de adenomegalias, compromiso extra-nodal en especial del tracto digestivo y linfocitosis, particularmente en pacientes de edad avanzada, debe hacer sospechar linfoma y en particular LCM.
- Es necesario una adecuada correlación entre la historia clínica, el examen físico, los estudios imagenológicos y los resultados de las biopsias para hacer un diagnóstico conclusivo.

Tópico 8. Procedimientos requeridos para el diagnóstico de individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma de células del manto.

Para el diagnóstico de LNH B de Células del Manto se requiere obtener una muestra de material histológico de uno de los sitios comprometidos por la enfermedad que puede ser ganglio linfático, médula ósea, tracto

gastrointestinal, anillo de Waldeyer o cualquier otra ubicación posible. Para obtener las mencionadas muestras se requieren procedimientos de toma de muestra apropiados. Desde el punto de vista anatomopatológico debe describirse una neoplasia de células linfoides de tamaño pequeño a mediano con contorno nuclear irregular. La distribución morfológica debe describir las variantes de la enfermedad: blastoide, pleomórfica, célula pequeña clásica o similar a zona marginal. En el mismo material se debe indicar el número de mitosis por campo de alto poder.

Es necesario establecer adecuadamente el inmunofenotipo de la neoplasia mediante un panel de inmunohistoquímica que incluya al menos CD20, CD3, CD5, ciclina D1, CD10, CD21, CD23, BCL2, BCL6, Ki-67 y/o panel de citometría de flujo en muestra adecuada con cadenas kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10. El inmunofenotipo típico es CD5+, CD20+, CD43+, CD23-/+, ciclina D1+, CD10-/+, pero pueden presentarse variaciones en las que será necesario hacer pruebas confirmatorias (27).

Como característica propia de la enfermedad, debe demostrarse la sobre-expresión de la ciclina D1 como mecanismo oncogénico. Esto puede lograrse generalmente mediante la inmunohistoquímica en material de biopsia apropiado. En caso de dudas o para confirmación, la demostración por técnicas de PCR o FISH de la t(11;14)(q13;q32) fusión entre los genes IGH y ciclina D1 (CCND1), es suficiente (76,112–115).



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

- Es necesario en lo posible obtener una muestra de tejido mediante biopsia escisional con el fin de garantizar la adecuada definición de la arquitectura tumoral y la morfología. En casos en que este tipo de biopsia no sea posible, una biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes puede ser adecuada. En ningún caso el diagnóstico definitivo debe basarse en una biopsia por aspiración con aguja fina.
- La muestra debe permitir la descripción morfológica de variante, índices mitóticos y de proliferación, determinación del inmunofenotipo y demostración de la sobreexpresión de la Ciclina D1.
- En casos dudosos o de presentación atípica, deben realizarse estudios de citogenética molecular (FISH) o PCR para la detección de la t(11;14). Este estudio puede realizarse en tejido en fresco o en material conservado en parafina.

Tópico 9. Procedimientos requeridos para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de células del manto.

Los procedimientos de estadificación para los pacientes con LCM son similares a los utilizados en otros tipos de LNH e incluyen: la realización de estudios de imagen con tomografía axial computarizada (TAC); aspirado y biopsia de medula ósea con realización de inmunofenotipo por citometría de flujo y panel de inmunohistoquímica. La realización de estudios complementarios de laboratorio clínico incluyen un hemograma completo con extendido de sangre periférica, estudios de función hepática, renal, electrolitos, LDH, albúmina, calcio y pruebas serológicas para detectar infección por virus de la hepatitis C, hepatitis B y VIH.

Si bien estos últimos no hacen parte específica del procedimiento de estadificación, son necesarios al momento de definir el inicio del tratamiento con inmunoterapia. La realización de estudios imagenológicos completos con tomografías contrastadas de cuello, tórax, abdomen y pelvis nos permiten una correcta estadificación según el sistema de Ann Arbor. Estos estudios son indispensables para el cálculo de los índices pronósticos (123). La evaluación del tracto gastrointestinal con estudios endoscópicos y colonoscopia, debe realizarse en todos los pacientes en el proceso de estadificación, basados en estudios prospectivos que han identificado la existencia de compromiso microscópico por este tipo de linfoma al momento del diagnóstico hasta en el 92% de los casos. La evaluación del líquido cefalorraquídeo debe realizarse ante la presencia de síntomas neurológicos y en los pacientes con variante blastoide y en caso de ser realizados se deben llevar a cabo tanto citología como análisis por citometría de flujo para incrementar la sensibilidad para detectar células tumorales (115–118,121,122).



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

- Los procedimientos mínimos de estadificación requeridos en pacientes con LCM incluyen la historia clínica y el examen físico completos, la realización de tomografías de cuello, tórax, abdomen y pelvis; aspirado y biopsia de medula ósea con estudio de citometría de flujo y citogenética, y la realización de estudios para definir la factibilidad del tratamiento y calcular los índices pronósticos.
- La realización de los estudios endoscópicos del tracto gastrointestinal es recomendada,
- La realización de punción lumbar y estudio del líquido cefalorraquídeo se recomienda en pacientes con manifestaciones neurológicas al momento de la presentación.

5.3.2. Recomendaciones para el tratamiento

Pregunta 13. ¿Cuál es el esquema de tratamiento de primera línea más efectivo y seguro para individuos con diagnóstico de linfoma de células del manto?

Resumen de la evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura para cada una de las combinaciones de los esquemas de tratamiento a evaluar con el objetivo de determinar el más efectivo y seguro, por edad, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de LCM. La búsqueda dirigida a encontrar revisiones sistemáticas arrojó 48 estudios, se removieron 44 por duplicación, título y resumen y se seleccionaron 4 para evaluación por texto completo; sin embargo, ninguno fue calificado por calidad como bueno o aceptable.

Se realizó una segunda búsqueda dirigida a localizar estudios primarios y se encontraron 310. Se seleccionaron artículos por títulos y resumen y se removieron duplicados quedando 281, de los cuales se eligieron 19 artículos que fueron revisados en texto completo de los cuales finalmente, se incluyeron 3 estudios que corresponden a ensayos clínicos aleatorizados fase III de calidad aceptable.

Kluin-Nelemans et al. (124) realizaron un ensayo clínico aleatorizado fase III que comparó dos tratamientos para LCM no tratado previamente: R-FC y R-CHOP. El régimen de R-FC consistió en rituximab a 375 mg/m², intravenoso, en el día 1 (máxima dosis 750 mg), fludarabina a 30 mg/m², intravenosa, en días 1 a 3, y ciclofosfamida a 250 mg/m², intravenosa, en días 1 a 3. El régimen se repitió el día 29 por 6 ciclos. El régimen de R-CHOP consistió en rituximab a 375 mg/m² (máxima dosis 750 mg), ciclofosfamida a 750 mg/m², doxorubicina a 50 mg/m², y vincristina a 1,4 mg/m² (dosis máxima 2 mg), todas intravenosas, en el día 1, y prednisona oral 100 mg en días 1 a 5. Según el índice de pronóstico MIPI, 50% eran de alto riesgo, 41% de riesgo intermedio y 9% de bajo riesgo.

Fueron 560 pacientes incluidos, 280 en cada brazo; se describieron 532 pacientes en el análisis por intención de tratar, 267 en el grupo de R-CHOP y 265 en R-FC. Analizado por protocolo, la tasa de remisiones completas al finalizar la terapia, no fue significativamente más alta con R-FC que con R-CHOP (40% vs. 34%), P=0,10. La tasa de respuesta global fue inferior con R-FC pero la diferencia no fue significativa (78% vs. 86%, P=0,06). La tasa de remisión completa incluyendo las remisiones completas no confirmadas, fue también similar (53% y 49%, respectivamente). La tasa de progresión fue mayor durante R-FC que durante R-CHOP (14% vs. 5%). Por intención a tratar, no hubo diferencia entre R-CHOP y R-FC

en cuanto a: remisiones completas al finalizar la terapia de inducción (32% vs. 38% respectivamente, $P=0,07$), ni en cuanto a la respuesta global (84% vs. 78 respectivamente, $P=0,15$). La progresión fue mayor durante R-FC que durante CHOP (14% vs. 6%). Después de una mediana de seguimiento de 37 meses, el tiempo de falla al tratamiento fue similar con R-CHOP y R-FC (mediana 28 y 26 meses, respectivamente) con una duración similar de la remisión (36 y 37 meses respectivamente). Sin embargo, la supervivencia global fue significativamente más corta después de R-FC que después de R-CHOP (supervivencia a 4 años 47% vs. 62%, $P=0,005$, hazard ratio para muerte 1,50, IC95% 1,13-1,99). Aunque la frecuencia infecciones grado 3 o 4 estuvo balanceada (17% y 14% respectivamente), más pacientes que recibieron R-FC murieron de infección (6,8% vs. 4,3%). Calidad global: Alta.


Lenz et al. (125) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, etiqueta abierta fase III de en 122 pacientes con LCM, no tratados previamente que fueron aleatorizados a seis ciclos de CHOP (60 pacientes) o de R-CHOP (62 pacientes). Los pacientes tenían entre 37 y 78 años (mediana 61,5), 63% eran menores de 65 años y 79% presentaban estadio IV de la enfermedad. Después de CHOP la tasa de respuesta global observada fue de 75%, con 7% de respuesta completa. En contraste, R-CHOP resultó en una respuesta global de 94% ($P=0,0054$ y 34% obtuvieron respuesta completa ($P=0,00024$). R-CHOP fue superior a CHOP en el tiempo de falla al tratamiento con una mediana de 21 meses vs. 14 meses respectivamente ($P=0,0131$). El tiempo de falla al tratamiento estimado a 1 año fue de 84% en el brazo de R-CHOP vs. 52% en el grupo de CHOP. El tiempo al inicio de la terapia de rescate fue significativamente mayor después de R-CHOP, con medianas de 25 meses vs. 22 meses después de CHOP ($P=0,0262$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión ($P=0,31$) La probabilidad de supervivencia a 2 años fue 76,6% (mediana no alcanzada) sin diferencia entre los grupos ($P=0,93$). La toxicidad fue aceptable, sin diferencias entre ambos grupos. Calidad global: alta.

Rummel et al. (126) realizaron un ensayo clínico fase III el cual incluyó a 94 pacientes con LCM, no tratados previamente, que fueron aleatorizados a bendamustina (90 mg/m² en días 1 y 2 en ciclos de 4 semanas por hasta 6 ciclos) o CHOP por un máximo de 6 ciclos. Los pacientes de ambos grupos recibieron rituximab 375 mg/m² en el día 1 de cada ciclo. Los pacientes tenían una edad mediana de 70 años y presentaban estadio III y IV de la enfermedad. Hubo beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión, HR 0,49 (IC95% 0,28-0,79) $P=0,0044$; mediana con B-R 35,4 meses (IQR 28,8-54,9) y con R-CHOP 22,1 meses (IQR 15,1-33,8). Los pacientes en el grupo de B-R tuvieron menos eventos adversos serios (19% vs. 29%): efectos tóxicos hematológicos significativamente menores en el grupo de bendamustina: leucocitopenia y neutropenia grados 3-4 ($p<0,0001$). Infecciones de cualquier grado menos frecuentes

en el grupo de bendamustina: 37% vs. 50% ($P=0,0025$), sepsis <1% vs. 3% ($P=0,019$). Alopecia 0% vs. 100%; aunque la alopecia inducida por quimioterapia no es un evento adverso que amenace la vida, puede tener profundas consecuencias psicosociales y de calidad de vida por lo que su ausencia con bendamustina representa un beneficio sustancial para los pacientes. Calidad global: aceptable

De la evidencia a la recomendación

Los miembros del panel consideraron que un elemento de discusión importante en esta pregunta es la posibilidad posterior de hacer trasplante, dejando claro el beneficio de esta última. Un miembro del panel aclaró que una de las limitaciones al interpretar la evidencia en esta pregunta es que la terapia CHOP fue elegida estándar de tratamiento de manera arbitraria. Se resaltó que la citarabina ha mostrado ser un medicamento con efectividad en este grupo de pacientes, y a pesar de la baja calidad de la evidencia, los estudios disponibles sugieren que el tratamiento con más beneficio es trasplante luego del tratamiento con un esquema que incluya citarabina en lo que hubo acuerdo entre los expertos. El panel consideró que la evidencia es suficiente para soportar el uso de los esquemas R-CHOP o R-Bendamustine en pacientes no candidatos a trasplante, en tanto que, evidencia de menor calidad, sugiere que en pacientes candidatos a trasplante la conducta con mayor beneficio es combinar rituximab con un esquema que incluya dosis altas de citarabina y posteriormente consolidar con trasplante.

RECOMENDACIÓN 13.1.	Se sugiere con los pacientes adultos con diagnostico nuevo de LCM que no sean considerados candidatos a trasplante 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-Bendamustine ha demostrado mejores tasas de respuesta y supervivencia que otros esquemas y pudieran ser utilizados, siendo necesario considerar las diferencias existentes en cuanto a toxicidad y las condiciones del paciente.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

El panel de expertos 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.

Pregunta 14. ¿En pacientes mayores de 18 años con linfoma de células del manto con respuesta completa al tratamiento inicial es más efectivo y seguro utilizar o no utilizar estrategias de mantenimiento?

Resumen de la evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura para cada una de las combinaciones de tratamiento a evaluar con el objetivo de determinar cuál es el más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LCM con respuesta completa al tratamiento inicial. En la búsqueda sistemática inicial no se encontraron revisiones sistemáticas de calidad buena o aceptable. Se realizó una segunda búsqueda orientada a localizar estudios primarios y se encontraron 131. Se seleccionaron por títulos y resumen y se removieron duplicados, resultando 117, de los cuales se eligieron 3 artículos y se revisaron en texto completo; finalmente, de estos se seleccionaron 2 estudios que corresponden a ensayos clínicos aleatorizados fase III de calidad aceptable.

Mantenimiento con rituximab vs. observación

Forstpointner et al. (101) cyclophosphamide, and mitoxantrone (FCM realizaron un ensayo clínico aleatorizado fase III que comparó el mantenimiento con rituximab (2 ciclos, 3 y 9 meses después de completar la terapia de rescate; cada ciclo consistió en 4 dosis de 375 mg/m²/día por 4 semanas consecutivas) versus observación, en 57 pacientes con diagnóstico de LCM que previamente habían sido aleatorizados a protocolos de quimioterapia de alta intensidad FCM o R-FCM (82%) y que tuvieron remisión completa o parcial. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 39 y 78 años, y se encontraban en estadios II, III y IV de la enfermedad. En pacientes con LCM y terapia R-FCM inicial (n=47), se observó un efecto benéfico del mantenimiento con rituximab (P = 0,049). Aunque no hubo diferencia entre la mediana de la duración de la respuesta entre el grupo de mantenimiento y el de observación (14 meses versus 12 meses), una mayor proporción de pacientes en esta evaluación experimentó remisión más allá de los dos años (45% vs. 9%). No se informan intervalos de confianza. Los resultados de toxicidad se presentan de manera global pero no por separado para el grupo de

linfoma del manto. No se encontraron eventos adversos significativos durante la terapia de mantenimiento con rituximab. Los más frecuentes fueron granulocitopenia grado 1-2 18%, grado 3-4 13%, linfocitopenia grado 1-2 3%, grado 3-4 22%, leucocitopenia grado 1-2 28%, grado 3-4 10%, infección grado 1-2 24%, grado 3-4 4%. Calidad: muy baja.

Mantenimiento con rituximab vs. interferón alfa



Kluin-Nelemans et al. (124) es un ECA fase III que incluyó 316 pacientes con diagnóstico de LCM asignados aleatoriamente a terapia de mantenimiento, un grupo con rituximab y el otro con interferón alfa. Los pacientes tenían entre 60 y 83 años, estado de desempeño ECOG 2 o menos, 81% tenían estadio IV, 12% estadio III y 6% estadio II de la enfermedad, y fueron clasificados como de alto riesgo 43%, riesgo intermedio 47% y bajo riesgo 9% utilizando la escala validada para la enfermedad, MIPI. Previamente, el 59% de los pacientes habían recibido R-CHOP y 41% R-FC y todos habían tenido respuesta a la terapia de inducción (43% en remisión completa). La duración de la remisión fue significativamente mayor en el grupo de rituximab, con 45% de reducción en el riesgo de progresión o muerte (análisis primario, hazard ratio, 0,55; IC95%, 0,36-0,87; $P = 0,01$, con ajuste por análisis interino). Duración de la remisión: mediana con rituximab 75 meses, mediana con interferón 27 meses. A 4 años, 58% de los pacientes que recibieron rituximab estaban aún en remisión (50 eventos) versus 29% de aquellos que recibieron interferon alfa (71 eventos). El mismo efecto se vio en el análisis por intención de tratar, con una tasa a 4 años de 57% en el grupo de rituximab versus 34% en el grupo de interferon alfa. La regresión multivariable mostró efectos significativamente diferentes del rituximab, según el régimen de inducción ($P=0,04$). La influencia de la terapia de mantenimiento con rituximab en la duración de la remisión fue detectada en pacientes que recibieron R-CHOP pero no en quienes recibieron R-FC.

Duración de la remisión en pacientes asignados a R-CHOP: mediana con rituximab no alcanzada, mediana con interferón 23 meses. Hazard ratio 0,40 (IC95% 0,26-0,64; $P = 0,0001$). En la supervivencia global no hubo diferencia significativa entre los grupos de mantenimiento: las tasas de supervivencia a 4 años fueron 79% en el grupo de rituximab y 67% en el de interferón ($P = 0,13$). Sin embargo, hubo modificación significativa del efecto en la terapia de mantenimiento según el régimen de inducción ($P = 0,02$) con mejor supervivencia a 4 años entre los pacientes que recibieron R-CHOP (87% en el grupo de rituximab vs. 63% en el grupo de interferón alfa; $P=0,005$) que entre los pacientes que recibieron R-FC ($P = 0,48$). Los efectos tóxicos durante la fase de mantenimiento fueron más pronunciados en el grupo de interferón alfa, con más pacientes con leucocitopenia, trombocitopenia y fatiga, principalmente de grado 1 y 2, mientras que el rituximab se asoció con más infecciones de grado 1

y 2. La adherencia al tratamiento reflejó estas diferencias observadas. Globalmente, la mediana de la duración de la terapia de mantenimiento fue de 25 meses con rituximab versus 7 meses con interferón alfa. Luego de 1 año, la terapia con interferón alfa había sido detenida en 49% de los pacientes mientras estaban en remisión, mientras que después de 4 años una detención prematura del tratamiento de mantenimiento con rituximab se había producido en solo el 28% de los pacientes. Calidad global: alta.

De la evidencia a la recomendación

El panel considera que la evidencia demuestra un beneficio en supervivencia libre de progresión del mantenimiento con rituximab que permite recomendar su utilización.

 <p>RECOMENDACIÓN 14.1.</p>	<p>Se recomienda el mantenimiento con rituximab cada 2 meses hasta la progresión en pacientes con LCM no candidatos a trasplante y que tuvieron respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia más rituximab porque mejora la supervivencia libre de progresión.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	

Pregunta 15. ¿Cuál es la efectividad de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea en primera remisión completa en individuos con linfoma de células del manto ?

Resumen de la evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura para cada una de las combinaciones de los esquemas de tratamiento a evaluar con el objetivo de determinar el más efectivo y seguro, por edad, en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de LCM. En la búsqueda sistemática inicial no se encontraron revisiones sistemáticas de calidad buena o aceptable. Se realizó una segunda búsqueda orientada a localizar estudios primarios y se encontraron 119. Se seleccionaron por títulos y resumen y se removieron duplicados, resultando 107, de los cuales se eligieron 2 artículos y se revisaron en texto completo; finalmente, de estos se seleccionó 1 estudio que corresponde a un ensayo clínico aleatorizado fase III de calidad aceptable.



Dreyling et al. (127) compararon el tratamiento con radioquimioterapia seguida de consolidación con trasplante autólogo de médula ósea versus interferón alfa en 122 pacientes con diagnóstico de LCM, quienes tuvieron remisión completa (CR) o parcial (PR) a la terapia de citoreducción previamente realizada. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 35 y 65 años y se encontraban estadio IV el 81% y el 20% restante en estadio III.

En los pacientes que recibieron ASCT, la SLP mediana fue de 39 meses y la tasa de SLP a 3 años fue 54% (IC95% 39-69%). En el brazo INFa, la mediana de SLP fue 17 meses y la tasa de SLP fue 25% (12% a 37%) después de 3 años ($P = 0,0108$). En el análisis por intención de tratar de todos los pacientes aleatorizados, la mediana de TFT fue de 29 meses en el brazo de ASCT comparado con 15 meses en el brazo de INF; $P = 0,0023$).

Se investigó la SLP según la respuesta a la quimioterapia de inducción; quienes recibieron el trasplante en CR tuvieron una mediana de PSF de 46 meses y una SLP a 3 años de 71% (48% a 93%) en comparación con 24 meses y 19% (0% a 38%) en el grupo de INF, respectivamente ($P = 0,0019$). En pacientes que recibieron ASCT en PR, la mediana de PFS fue de 33 meses y la SLP a 3 años fue de 45% (26% a 64%) en comparación a 15 meses y 29% (13% a 45%), respectivamente, en pacientes de mantenimiento con INF ($P = 0,122$). La supervivencia estimada a 3 años fue 83% (73% a 93%) después del ASCT y 77% (65% a 88%) en el grupo de INF, respectivamente ($P = 0,18$; medianas no alcanzadas aún). El análisis por intención de tratar de todos los pacientes aleatorizados resultó en una SG a 3 años de 76% (66% a 85%; mediana no alcanzada aún) en el grupo de trasplante comparada con 68% (58% a 78%; mediana 56 meses) en el grupo de INF ($P = 0,16$). La toxicidad aguda tanto hematológica como no hematológica fue significativamente mayor en el grupo de trasplante (grado III/IV): mucositis 33%, infecciones 23%, de hígado 8%, anemia 45%, leucocitopenia 95%, granulocitopenia 84% y trombocitopenia 91%. Calidad global: baja.

De la evidencia a la recomendación

La evidencia identificada para responder esta pregunta no es de buena calidad, no obstante los expertos del panel acordaron que con base en los resultados de los estudios existentes, se sugiere un beneficio de la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea, en pacientes en primera remisión completa que recibieron tratamiento de primera línea con rituximab más quimioterapia.

 <p>RECOMENDACIÓN 15.1.</p>	<p>Se sugiere la consolidación con trasplante autólogo en pacientes con LCM luego de tratamiento de primera línea con rituximab mas quimioterapia en primera remisión completa porque mejora la supervivencia libre de progresión.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Débil a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	

Pregunta 16. ¿Cuál es el esquema de rescate más efectivo y seguro en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto y en primera recaída?

Resumen de la evidencia

Se llevó a cabo una primera búsqueda de revisiones sistemáticas que respondieran la pregunta, donde se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas. Se encontró que ninguna revisión abordó la pregunta de investigación, por lo cual se procedió a búsqueda de evidencia primaria con ensayos clínicos, aleatorizados, controlados, que compararan estrategias de tratamiento antineoplásico en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de LCM y en primera recaída. En la búsqueda sistemática inicial no se encontraron revisiones sistemáticas de calidad buena o aceptable. Se realizó una segunda búsqueda orientada a localizar estudios primarios y se encontraron 131. Se seleccionaron por títulos y resumen y se removieron duplicados, resultando 117, de los cuales se eligieron 3 artículos y se revisaron en texto completo; finalmente, de estos se seleccionaron 2 estudios que corresponden a ensayos clínicos aleatorizados fase III de calidad aceptable.

Forstpointner et al. (105) realizaron un ensayo clínico controlado aleatorizado de fase III, sin enmascaramientos, en el cual se comparó la adición de rituximab a la combinación fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona (R-FCM vs. FCM).

En cualquiera de los dos grupos (FCM o R-FCM) nuevamente se hizo asignación aleatoria de los pacientes que presentaron remisión completa o parcial para recibir dos ciclos de rituximab en los meses 3 y 6 después de completar la terapia vs. solo observación. Se incluyeron en el estudio 147 pacientes de 61 instituciones participantes. De estos, 52 (35%) tenían LCM, los cuales fueron aleatorizados, pero solo se reportan datos de 48 pacientes. Esto debido a que 9 pacientes de los diferentes grupos histológicos no estaban adecuadamente registrados, por lo cual


fueron excluidos después de la aleatorización sin iniciar la terapia. Se seleccionaron pacientes que presentaron no respuesta o recaída después de al menos una quimioterapia, así como recurrencia después de un trasplante autólogo de médula ósea. Se asignaron 24 pacientes al grupo FCM y 24 pacientes al grupo R-FCM. Entre los pacientes con LCM, una cuarta parte fueron mujeres, menos del 20% habían recibido más de dos terapias previas, alrededor del 77% había presentado remisión en la terapia previa y el compromiso extranodal más frecuente fue de la médula ósea. Globalmente se detectó superioridad en el tratamiento con R-FCM [$p=0,0064$] en el análisis por protocolo del desenlace principal del estudio (tasa de remisión completa o parcial). En el análisis por intención a tratar, la tasa de remisión completa o parcial fue de 58% en el grupo FCM y 79% en el grupo R-FCM [$p=0,01$]. La mediana de tiempo libre de progresión fue de 16 meses, comparada con 10 meses en el grupo FCM [$p=0,0381$], mientras la mediana de supervivencia global fue de 24 meses en el grupo FCM, la cual no se alcanzó en el grupo R-FCM en 4 años de seguimiento [$p=0,0030$]. Específicamente en los pacientes con LCM, no se observaron diferencias significativas en las tasas de remisión completa ó parcial entre el grupo asignado al tratamiento FCM (46%) vs. el grupo asignado al tratamiento R-FCM (58%) [$p=0,282$]. Sin embargo, la tasa de remisión completa observada en el grupo FCM fue de 0% y la del grupo R-FCM fue de 29%, mientras la tasa de remisión parcial fue de 46% y 29%, respectivamente. Por otra parte, la tasa de progresión de la enfermedad fue de 42% y 29%, respectivamente; mientras la muerte fue de 13% y 0%, respectivamente. La mediana de tiempo libre de progresión fue de 8 meses en el grupo R-FCM mientras en el grupo FCM fue de 4 meses [$p=0,3887$]. La mediana de supervivencia global del grupo FCM fue de 11 meses mientras esta no se alcanzó en el grupo R-FCM en 4 años de seguimiento [$p=0,0042$]. A los dos años de seguimiento, 8 pacientes del grupo R-FCM (sobrevida global estimada: 65%) y 4 pacientes en el grupo FCM (sobrevida global estimada: 35%) permanecían vivos después de la terapia. Calidad global: baja para la población de interés al ser un análisis de subgrupos.

Hess et al. (128) realizaron un ensayo clínico aleatorizado controlado no enmascarado fase III, que incluyó 162 pacientes que fueron asignados a recibir tensirólimus 175/75mg, 175/25mg o el medicamento de elección del investigador. Se incluyeron pacientes con al menos 18 años de edad con LCM refractaria o en recaída después de 2-7 terapias previas, en quienes se hubieran intentado todas las terapias posibles, incluido trasplante de células madre hematopoyéticas. De manera aleatoria (no es claro el procedimiento) se asignaron 54 pacientes al grupo tensirólimus 175/75mg, 54 pacientes al grupo tensirólimus 175/25mg y 54 pacientes al grupo de tratamiento elegido por el investigador. Los pacientes tuvieron una mediana de 67 años, 81% de los pacientes fueron hombres, con score Karnofsky mayor o igual a 80 en 85% de los mismos.

La médula ósea estuvo comprometida en 46% de los pacientes, y 97% de los pacientes se encontraban en estadio III/IV. La mitad de los pacientes había recibido 2-3 regímenes previamente, y los demás 4-7. Los pacientes asignados al grupo de intervención fueron clasificados según dos intervenciones: inicialmente todos recibieron 175mg por semana del medicamento, por 3 semanas, y posteriormente dosis semanales de 75 o 25 mg (175/75mg ó 175/25mg). En el grupo control los pacientes asignados a este grupo recibieron el tratamiento de preferencia del investigador, cuya lista fue discutida por el grupo y actualizada a lo largo del estudio. Los medicamentos recibidos fueron gemcitabina IV (22), fludarabina IV (12), fludarabina oral (2), chlorambucil oral (3), cladribine IV (3), etopósido IV (3), ciclofosfamida oral (2), talidomida oral (2), vinblastina IV (2), alemtuzumab IV (1) y lenalidomide oral (1). Para el desenlace principal, supervivencia libre de progresión valorado de un comité independiente, se encontró un HR 0,44 [IC97,5%=0,25-0,79] en la comparación T175/75 vs. IC (Investigator choice), mientras para la misma comparación con el grupo T175/25 fue de 0,65 [IC97,5%=2,39-1,10]. El tiempo libre de progresión para los grupos T175/75, T175/25 e IC mostró medianas de 4,8 meses [IC97,5%=3,1-8,1], 3,4 [IC97,5%=1,9-5,5] y 1,9 [IC97,5%=1,6-2,5], respectivamente. Para el desenlace de supervivencia global, el HR para la comparación T175/75 vs. IC fue 0,77 [IC97,5%=0,46-1,28] y para la comparación 175/25 vs. IC fue de 0,98 [IC97,5%=0,60-1,62]. El tiempo de supervivencia global fue de 11,1 meses [IC97,5%=8,2-18,0] en el grupo T175/75mg, 8,8 [IC97,5%=6,4-14,5] en el grupo T175/25mg y 9,5 [IC97,5%=5,3-15,1] en el grupo IC. No se detectaron diferencias en la respuesta al tumor ni en el tiempo o la duración de la respuesta. Calidad global: baja.

De la evidencia a la recomendación

La evidencia es muy limitada para emitir una recomendación basada en la evidencia. El panel de expertos consideró que a pesar de que en la práctica se han utilizado muchos medicamentos, no existe una alternativa de tratamiento que haya mostrado ser mejor que otra en esta población. Se sugirió recomendar el uso de esquemas de acuerdo a la experiencia del médico tratante.

RECOMENDACIÓN 16.1.	Se 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 sin que se pueda definir 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.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Débil a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

5.4. Recomendaciones linfoma Hodgkin (LH)

5.4.1. Diagnóstico y estadificación

Tópico 10. Manifestaciones clínicas y hallazgos principales en individuos mayores de 18 años con sospecha de linfoma Hodgkin.

El LH es una neoplasia derivada de los linfocitos B que tiene potencial curativo con las estrategias actuales de tratamiento en un alto porcentaje de los pacientes. Tanto la supervivencia global (SG) como libre de evento (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 (129,130).

Los motivos de consulta de los pacientes con LH pueden ser inespecíficos como son astenia, adinamia, pérdida de peso y fatiga, pero en la mayoría de los casos la causa de consulta es por aparición de adenopatías no dolorosas localizadas en una región detectable por palpación como cuello, axilas o región inguinal o síntomas derivados del compromiso de un órgano específico. Los pacientes también pueden referir pérdida de peso, fiebre de aparición intermitente o diaforesis nocturna (síntomas B) (131).

Al examen físico se pueden encontrar adenomegalias en las diferentes ubicaciones anatómicas como son región retroauricular, cervical, axilar, epitroclear e inguinales, descritas clásicamente como de consistencia cauchosa e indoloras a la palpación (2). Dependiendo del compromiso y tamaño de las adenomegalias se puede palpar masas a nivel abdominal, hepatomegalia y/o esplenomegalia. Es inusual evidenciar al examen físico compromiso extraganglionar.

Según tenga compromiso o no de la medula ósea, hallazgo poco frecuente, se puede encontrar palidez mucocutánea, taquicardia, disnea, pobre tolerancia al ejercicio (síndrome anémico), síndromes hemorrágicos (trombocitopenia) o procesos infecciosos por neutropenia



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

- Se debe sospechar LH en pacientes con adenopatías de crecimiento progresivo asociadas o no a la presencia de síntomas B.
- Los síntomas derivados del compromiso medular están dados por la presencia de anemia, trombocitopenia o neutropenia, con manifestaciones clínicas de astenia, palidez, sangrado o fiebre.
- Se recomienda la realización de una historia clínica y examen físico completos, registrando cada una de las áreas nodales comprometidas y la presencia de esplenomegalia o hepatomegalia como parte de la evaluación inicial de pacientes con LH.

Tópico 11. Procedimientos necesarios para la estadificación de individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin

La realización de una biopsia apropiada es el punto de inicio para un diagnóstico correcto del LH. De igual forma como se ha discutido para otros tipos de linfoma, únicamente las biopsias escisionales o las biopsias con aguja gruesa son consideradas adecuadas para análisis histológico. Se requiere una evaluación morfológica con coloraciones convencionales y la realización de estudios inmunohistoquímica del tumor, dentro de los cuales se incluyen usualmente el CD30, CD15, CD20, CD3, PAX-3, LMP-1 (27).

Para poder realizar una adecuada estadificación de los pacientes con LH es necesaria la realización de una historia clínica y un examen físico dirigidos (132). Específicamente se debe establecer la presencia de síntomas B (temperatura mayor a 38.3°C, diaforesis o pérdida de más del 10% del peso en un periodo de 6 meses) y de adenopatías o visceromegalias detectables al examen clínico (131). Los síntomas B pueden ser referidos por 25 - 40% de los pacientes, las adenopatías se localizan en el cuello en más de dos terceras partes de los individuos con LH y la afectación extra-nodal es relativamente menos frecuente (10 - 15% de los casos) (132,133). Los hallazgos anteriores tienen implicaciones pronósticas e influenciarán la estadificación de los pacientes (41).

Todos los pacientes deben ser valorados con una tomografía computarizada (TAC) simple y contrastada que incluya el cuello, el tórax y el abdomen. Donde esté disponible, la tomografía por emisión

de positrones (PET-CT de las siglas en inglés) se considera como una alternativa de igual o incluso de mayor utilidad para la estadificación de los pacientes con LH (134). La afectación de la médula ósea es un evento relativamente infrecuente (5 - 8% de los casos). Sin embargo, se recomienda la realización de estudio morfológico completo de la médula ósea en los pacientes al momento de la presentación. Este examen podrá ser omitido en aquellos pacientes que han valorados con PET-CT(135).

Al momento de la presentación se deben solicitar los siguientes exámenes paraclínicos adicionales para complementar el proceso de una estadificación y poder establecer la presencia de enfermedades concomitantes que puedan llegar a influenciar las decisiones terapéuticas: hemoleucograma con velocidad de sedimentación globular, bilirrubina total y directa, transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina, creatinina sérica, serologías de infecciones virales (hepatitis B, hepatitis C y VIH), prueba de embarazo (mujeres en edad fértil) y una valoración de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica) (132).

La estadificación de los pacientes con LH se deberá realizar tomando en cuenta la información obtenida a través de la historia clínica, el examen físico y las pruebas complementarias según las recomendaciones del grupo internacional de expertos (Clasificación de Lugano) como se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Clasificación de Lugano

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 a ambos lados del diafragma; ganglios sobre el diafragma más compromiso esplénico.	No aplica.
IV	Compromiso extra-linfático no contiguo.	No aplica.

Las amígdalas, el anillo de Wladeyer y el bazo se consideran como tejido nodal. La ausencia o presencia de síntomas B, subdivide a los pacientes en dos grupos (sufijos A o B). El sufijo E se asignará de acuerdo a los criterios de la columna de afectación extra-nodal.

El sufijo X para el compromiso “bultoso” no es indispensable, e recomienda consignar el mayor diámetro de la lesión dominante.

Tabla 7. Característica de riesgo desfavorable para pacientes con linfoma Hodgkin en estadio temprano.

Según EORTC	Según GHSG
Adenomegalia mediastinal grande (>0,35 del diámetro torácico en T5-T6).	Adenomegalia mediastinal grande (>1/3 del diámetro torácico).
VSG ≥ 50 sin síntomas B.	VSG ≥ 50 sin síntomas B
VSG ≥ 30 con síntomas B.	VSG ≥ 30 con síntomas B.
Edad > 50 años.	Afectación extra-nodal.
Afectación ≥ 4 regiones nodales.	Afectación ≥ 4 regiones nodales.

EORTC; European Organization for the Research and Treatment of Cancer. GHSG; German Hodgkin Study Group. VSG Velocidad de sedimentación globular.

*La presencia de al menos uno de los criterios confiere un riesgo desfavorable

Tabla 8. Índice pronóstico internacional para pacientes con linfoma Hodgkin avanzado.

Edad > 45 años
Sexo masculino
Albúmina sérica < 4 g/dl
Hemoglobina < 10,5 g/dl
Enfermedad estadio IV
Leucocitosis (≥ 15,000/
Linfopenia (< 600/ o < 8% del recuento total de glóbulos blancos)



**PUNTO
DE BUENA
PRÁCTICA**

- Se debe realizar una historia clínica dirigida, buscando específicamente la presencia de síntomas B en los pacientes con LH. Un examen físico completo deberá buscar identificar adenopatías en las diferentes regiones ganglionares y una posible afectación extra-nodal.
- Se debe realizar TAC simple y contrastada del cuello, tórax y abdomen. La PET / CT es una alternativa de igual o mayor utilidad en aquellos lugares en donde esté disponible.
- Debe realizarse un estudio morfológico completo de la médula ósea. Sin embargo, este podrá ser omitido en aquellos pacientes a los cuales se les practicó PET/CT como parte de la evaluación inicial.
- Deben realizarse las siguientes pruebas de laboratorio; hemograma con velocidad de sedimentación globular, bilirrubina total y directa, transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina y creatinina sérica. Se recomienda igualmente realizar una tamización serológica de infecciones virales (hepatitis B, hepatitis C y VIH), una prueba de embarazo (mujeres en edad fértil) y una valoración de la función cardíaca mediante ecocardiografía o ventriculografía isotópica.
- El estadio de la enfermedad del paciente será asignado de acuerdo a la Clasificación de Lugano.
- Los pacientes con enfermedad temprana (Estadios I-II), deben ser asignados al grupo de riesgo favorable o desfavorable usando una de las escalas disponibles para tal fin.

5.4.2. Recomendaciones para el tratamiento

Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento de elección de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin en estadio temprano favorable?

Resumen de la evidencia

La búsqueda arrojó una revisión sistemática que abordó la pregunta clínica (136) quimioterapia más radioterapia vs. radioterapia. Incluyó dos estudios que se referían específicamente a la pregunta de esta guía. Esta revisión fue evaluada como de alta calidad con la metodología SIGN. En el primer ítem, los autores evalúan los desenlaces con la escala GRADE y los estudios individuales con la escala de riesgo de sesgo Cochrane, aunque no presentan una evaluación explícita individual de cada uno de los estudios incluidos. Con los datos que proveen sobre la posibilidad de sesgos, es posible hacer una evaluación de riesgo de cada

uno de los estudios, de todas formas. En el segundo ítem, la revisión no incluyó 10 o más estudios primarios. Los autores de la revisión realizaron una evaluación GRADE de los desenlaces. Los desenlaces supervivencia global y tasa de respuesta completa obtuvieron una calificación alta. En la revisión, los autores califican la tasa de remisión completa como moderada por imprecisión producto de heterogeneidad. Sin embargo, el resultado del subgrupo quimioterapia ABVD carece de esto: es homogéneo y preciso. La evaluación para control tumoral fue moderada por heterogeneidad en la definición del desenlace. Los desenlaces eventos adversos agudos y neoplasias no fueron estimables. La toxicidad a largo plazo no fue reportada en pacientes con estadios tempranos.

Un estudio primario complementa los hallazgos de la revisión sistemática aunque no responde directamente la pregunta de la guía. El experimento clínico factorial de no inferioridad de Engert et al. (137) compara quimioterapia ABVD de 2 y 4 ciclos y radioterapia de 20 y 30 Gy. Obtuvo una calificación de alta calidad en la evaluación SIGN.

Herbst et al. (2011) (136) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que comparó quimioterapia más radioterapia vs. quimioterapia en pacientes con LH temprano favorable y desfavorable. Incluyó 3 esquemas de tratamiento: ABVD, CVPP (ciclofosfamida, vinblastina, procarbazona y prednisona) y EBVP (epirrubicina, bleomicina, vinblastina y prednisona) escalada contra ABVD en pacientes con LH en estadios temprano desfavorable o avanzado. La búsqueda incluyó experimentos clínicos (n=5) entre enero de 1977 y noviembre de 2010, sin restricción de idioma. Dos estudios incluidos - México B2H031 (Avilés 1998) (138) y MSKCC 90-44 (Straus 2004) (139) - analizaron la quimioterapia ABVD, con medianas de seguimiento de 11,4 y 5,6 años, respectivamente.

En el estudio de Avilés et al. (138) incluyeron 201 pacientes con enfermedad supradiagráfica y con masa enfermedad voluminosa, estadios clínicos I y II, mientras que Straus et al. (139) incluyeron 152 pacientes sin enfermedad con masa en estadios I a IIIA (30 a 50% con enfermedad desfavorable). Los autores de la revisión sistemática excluyeron estudios cuasiexperimentales y aquellos con menos de 10 pacientes por brazo. Los autores reportan que hubo mejor supervivencia global (HR 0,40 IC 95% 0,27-0,61; I² = 0%; GRADE: alta) y control tumoral (HR 0,41 IC 95% 0,25-0,66; I² = 68%; GRADE: moderada) en el grupo quimioterapia más radioterapia comparado con solo quimioterapia. No encontraron diferencias en el tipo de quimioterapia (p=0,14) o estadio de la enfermedad (p=0,31). Sin embargo, no encontraron un efecto en la tasa de respuesta completa (RR 1,07 IC 95% 0,98-1,17; I² = 57%; GRADE: alta) entre los grupos. En el análisis de subgrupos, la supervivencia global estimada (HR 0,30 IC 95% 0,18-0,50; I² = 0%) y el control tumoral (HR 0,47 IC 95% 0,16-1,35; I² = 79%) fueron mayores en pacientes que recibieron quimioterapia

ABVD más radioterapia comparado con ABVD. En la tasa de remisión completa, un resultado similar al de todos los esquemas de quimioterapia fue reportado para el régimen ABVD más radioterapia (RR 1,02 IC 95% 0,95-1,09; I² = 0%). Eventos adversos como leucopenia o neutropenia grado III/IV OMS, trombocitopenia grado I/II OMS, náusea o vómito grado I/II OMS, registrados en el estudio México B2H031 (138), fueron más frecuentes en el grupo que recibió quimioterapia ABVD más radioterapia comparado con quimioterapia ABVD. La fibrosis pulmonar fue más frecuente en el grupo que recibió radioterapia en el estudio MSKCC 90-44 (139) (22% vs. 7%), sin embargo, en el estudio México B2H031 (138) no se reportaron casos de fibrosis pulmonar. La ocurrencia de neoplasias fue similar en ambos grupos en el estudio de Avilés 1998 (138). En la serie de Straus 2004 (139), dos pacientes más presentaron neoplasias secundarias posterior al inicio de radioterapia.

Engert et al. (HD10 – 2010) (137) realizaron un experimento clínico factorial 2x2 de no inferioridad en el objetivo tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento. Incluyeron 1.190 pacientes con edades entre 16 y 75 años con diagnóstico nuevo de LH confirmado por histología en estadios clínicos I y II, sin factores de riesgo. La mediana de seguimiento fueron 7,5 años. Los cuatro brazos de tratamiento fueron a) cuatro ciclos de ABVD y radioterapia 30-Gy (n=298), b) cuatro ciclos de ABVD y radioterapia 20-Gy (n=298), c) dos ciclos de ABVD y radioterapia 30-Gy (n=295), d) y dos ciclos de ABVD y radioterapia 20-Gy (n=299). Consideraron como margen de no inferioridad 7% en el límite inferior del intervalo de confianza de la diferencia en el desenlace principal. Los investigadores no encontraron interacción relevante entre la quimioterapia y la radioterapia. Por este motivo unificaron los grupos de quimioterapia de acuerdo al número de ciclos (4 vs. 2) y los de radioterapia de acuerdo a la dosis (30 vs. 20 Gy) para el análisis. La diferencia entre 4 y 2 ciclos de quimioterapia ABVD en la tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento a 5 años fue -1,9 puntos porcentuales (IC 95% -5,2 – 1,4). Entre las dosis de radioterapia 30 vs. 20 Gy, la diferencia fue de -0,5 puntos porcentuales (IC 95% -3,6 – 2,6). Lo que indica que la terapia con dos ciclos de ABVD y radioterapia 20-Gy no fue inferior a cuatro ciclos ABVD y radioterapia 30-Gy en la tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento a 5 años.


No se encontraron diferencias entre los grupos de ciclos de ABVD en la supervivencia global (HR 1,02 IC 95% 0,61 – 1,72) o libre de progresión (HR 1,22 IC 95% 0,85 - 1,77). Un efecto similar se encontró en la comparación de dosis de radioterapia 20 vs. 30 Gy en la supervivencia global (HR 0,86 IC 95% 0,49 – 1,53) y libre de progresión (HR 1,01 IC 95% 0,68 – 1,48). La tasa de remisión completa fue alta y similar entre las comparaciones de número de ciclos de ABVD (4 vs. 2 ciclos: 96,5 vs. 96,8%) y dosis de radioterapia (30 vs. 20 Gy: 99,0 vs. 97,4%). En cuanto a eventos adversos, la toxicidad grado III/IV fue mayor en

pacientes que recibieron cuatro ciclos de ABVD comparados con los que recibieron dos (51,7 vs. 33,2%; $p<0,001$) y en quienes recibieron 30-Gy de radioterapia comparados con quienes recibieron 20-Gy (8,7% vs. 2,9%; $p<0,001$). El grupo ABVD de cuatro ciclos tuvo 6 muertes relacionadas con el tratamiento mientras que en el grupo de dos ciclos solo hubo una.

No se encontraron diferencias en la aparición de neoplasias secundarias entre el número de ciclos de ABVD (4 vs. 2: 4,5 vs. 4,7%; $p=0,89$) y la dosis de radioterapia (30 vs. 20-Gy: 5,4 vs. 4,1%; $p=0,34$).

De la evidencia a la recomendación

A partir de evidencia de calidad alta se puede recomendar el tratamiento con dos ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido en la dosis referida para los pacientes en estadio temprano favorable. El panel resalta la necesidad de una óptima estadificación y categorización del riesgo.

RECOMENDACIÓN 17.1.	Se recomienda el tratamiento con dos ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 20 Gy en pacientes con LH en estadio temprano favorable por sus altas tasas de respuesta y supervivencia.
FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	Fuerte a favor.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	

Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea en individuos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable y avanzado?

Resumen de la evidencia

La búsqueda arrojó una revisión sistemática que abordó la pregunta clínica (Bauer 2011) (140). Esta revisión fue evaluada como de alta calidad con la metodología SIGN.

Un estudio primario respondió a la comparación quimioterapia ABVD versus BEACOPP en LH con estadio temprano desfavorable. El experimento clínico recibió una calificación SIGN de alta calidad. Otro estudio evaluó la misma comparación pero en población con LH en estadio avanzado (Viviani 2011) (15). Este experimento clínico tuvo una calificación de alta calidad con la metodología SIGN.

Bauer et al. (2011) (140) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que comparó quimioterapia BEACOPP escalada contra ABVD en pacientes con LH en estadios temprano desfavorable o avanzado. La búsqueda incluyó experimentos clínicos (n=5) entre 1990 y agosto de 2010, sin restricción de idioma, que seleccionaron pacientes con LH confirmado por histología. Los autores reportan que no hubo diferencias en la supervivencia global (HR 0,80 IC 95% 0,59-1,09; I²= 0%; GRADE: moderada) y la mortalidad asociada a tratamiento (RR 5,05 IC 95% 0,25 - 103,87) entre los grupos. Sin embargo, sí encontraron un efecto en la tasa de respuesta completa (RR 1,11 IC 95% 1,06-1,16; I²= 0%; GRADE: alta) y supervivencia libre de progresión (HR 0,53 IC 95% 0,44-0,64; I²= 0%; GRADE moderada) a favor del grupo BEACOPP. Para la supervivencia global o libre de progresión, los autores no encontraron diferencias entre los subgrupos por estadios de la enfermedad (p=0,39; p=0,67; respectivamente). En cuanto a la toxicidad, los autores informan mayor frecuencia de eventos grado III/IV OMS de toxicidad hematológica, alopecia, mucositis y dolor en el grupo BEACOPP, comparado con ABVD. Los autores no encontraron diferencias en la incidencia de constipación, náuseas o toxicidad neurológica grado III/IV OMS entre los grupos (GRADE: moderada). Para el desenlace amenorrea, como causa secundaria de infertilidad, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento (RR 1,07 IC 95% 0,83-2,26; GRADE: muy baja).

Eich et al. (HD11) (141) realizaron un experimento clínico factorial 2x2 con dos objetivos: 1) demostrar la superioridad del régimen BEACOPP comparado con ABVD y 2) poner a prueba la no inferioridad de la radioterapia con 20-Gy comparada con 30-Gy. Incluyeron pacientes con edades entre 16 y 75 años con LH confirmado por histología en estadios clínicos IA, IB o IIB, con factores de riesgo. Los cuatro brazos de tratamiento fueron: cuatro ciclos de ABVD y radioterapia 30-Gy (n=356); cuatro ciclos de ABVD y radioterapia 20-Gy (n=347); cuatro ciclos de BEACOPP y radioterapia 30-Gy (n=341), y cuatro ciclos de BEACOPP y radioterapia 20-Gy (n=351). Consideraron como margen de no inferioridad una diferencia $\geq 7\%$ en el límite inferior del intervalo de confianza. Los investigadores encontraron interacción relevante entre la quimioterapia y la radioterapia, razón por la cual analizaron cada uno de los brazos de forma separada en la tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento, supervivencia global y libre de progresión, a 5 años.

La terapia con BEACOPPx4 y radioterapia 30-Gy no fue inferior a BEACOPPx4 y radioterapia 20-Gy en la diferencia entre tasas de pacientes libres de falla en el tratamiento (-0,8% IC 95% -5,8 - 4,2%). No hallaron diferencias significativas en las demás comparaciones para supervivencia global, libre de progresión o tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento. La toxicidad grado III/IV OMS fue más frecuente en el grupo de quimioterapia BEACOPP comparado con ABVD (73,8 vs.

51,5%; $p < 0,001$). De acuerdo a los criterios de comunes del Instituto Nacional de Cáncer, la radioterapia con 30-Gy presentó más eventos de toxicidad grado III o IV comparado con radioterapia 20-Gy (12,0 vs. 5,7%; $p < 0,001$). No hubo diferencias en la aparición de neoplasias secundarias o mortalidad entre los grupos.

Viviani et al. (2011) (15) comparan la terapia con seis ciclos de ABVD (n=168) contra ocho ciclos de BEACOPP (n=163) en pacientes con LH avanzado, con una mediana de seguimiento de 61 meses. Encuentran que la tasa de pacientes libres de falla en el tratamiento a 7 años fue superior en el brazo BEACOPP comparado con ABVD (85 vs. 73%, $p = 0,004$). También hubo mayores tasas de respuesta completa en el brazo BEACOPP comparado con ABVD después de la fase quimioterapia (70 vs. 64%) y radioterapia (81 vs. 76%). Los autores no encontraron diferencias en los grupos en la supervivencia global a 7 años, incluida terapia de rescate, entre los grupos (HR 0,75 IC 95% 0,39-1,45). En cuanto a la toxicidad hubo mayor proporción de pacientes que tuvieron al menos un episodio de efectos tóxicos en cualquier ciclo en grupo BEACOPP comparado con ABVD. La frecuencia de eventos hematológicos y no hematológicos fue significativamente mayor en quienes recibieron BEACOPP (43 vs. 81%, $p < 0,001$; 7 vs. 19%, $p = 0,001$).

Hoskin et al. (2009) (17) prospective, randomized controlled trial compared the efficacy and toxicity of two chemotherapy regimens in advanced Hodgkin's lymphoma (HL compararon el régimen ABVD de 6 a 8 ciclos (n=259) contra 12 semanas de terapia con Stanford V (n=261) en pacientes con LH avanzado. Incluyeron pacientes con edades entre 18 y 60 años con estadios clínicos IIB, III o IV. El estudio fue detenido prematuramente por problemas con el suministro de mercloretamina. No hallaron diferencias en la supervivencia libre de progresión (HR 1,11 IC 95% 0,77-1,6) o global (HR 0,76 IC 95% 0,41-1,38) a 5 años, entre los grupos. La respuesta completa al final de la quimioterapia fue superior en el grupo ABVD en comparación con Stanford V (55% vs. 36%; $p < 0,001$). La estimación de esta variable al final de tratamiento fue mayor en el grupo ABVD pero no alcanzó la significación estadística (67% vs. 57%; $p = 0,36$). La toxicidad pulmonar grado III/IV OMS fue mayor en grupo ABVD (10 vs. 2%). Sin embargo, hubo un efecto contrario en la toxicidad no pulmonar, con mayor frecuencia de eventos en el grupo Stanford V (8 vs. 19%).

Chisesi et al. (2011) (142) analizaron las terapias ABVD (seis ciclos), MEC y Stanford V (12 semanas) en pacientes con estadio clínico IIB, III o IV y edades entre 15 y 65 años. En esta guía se reportan los resultados de los brazos ABVD (n=122) y Stanford V (n=107). Los autores encontraron mayor tasa de supervivencia (75 vs. 45%; $p < 0,001$) y de progresión libre de fallas (84 vs. 68%; $p < 0,001$) a 10 años en el grupo ABVD

1 P valor para los tres brazos de tratamiento.

comparado con Stanford V. Aunque la supervivencia global a 10 años fue mayor en el brazo ABVD, no alcanzó el umbral de significación estadística (87 vs. 78%, $p=0,401$). La frecuencia de muerte en remisión completa (17 vs. 30%) y por cualquier causa (12 vs. 18%) fue superior en el brazo Stanford V. De acuerdo a una publicación previa de este estudio (Gobbi, 2005) (143), con una mediana de seguimiento de 61 meses en ese momento, hubo una mayor frecuencia de toxicidad hematológica en el brazo Stanford V comparado con ABVD. En el seguimiento a largo plazo, no hubo diferencias en la toxicidad tardía.

Gordon et al. (2013) (18) incluyeron pacientes con LH avanzado con una mediana de seguimiento de 6,4 años. Compararon ABVD seis a ocho ciclos ($n=399$) contra Stanford V ($n=395$) por 12 semanas. No reportaron diferencias en la supervivencia libre de fallas (74 vs. 71%: $p=0,32$) o global (HR 0,97 IC 95% 0,65-1,43) a 5 años entre ABVD y Stanford V. La tasa de respuesta completa también fue similar entre los grupos (72,7 vs. 68,7%). Los autores informan que la linfopenia grado III (42 vs. 78%, $p<0,001$), leucocitopenia y neuropatía sensorial o motora, grado III/IV, fueron más frecuentes en el brazo Stanford V. No hubo diferencias en la toxicidad pulmonar entre los grupos.

En el análisis por grupos de riesgo, según puntaje pronóstico internacional, se encontró una supervivencia a 5 años significativamente superior en el grupo de alto riesgo que recibió terapia ABVD comparado con Stanford V (HR 1,6 IC 95% 1,06-2,47). En el análisis de pacientes con edad igual o mayor a 60 años (Evens 2013) (144), tampoco se encontró diferencia en la supervivencia libre de fallas (53 vs. 42%, $p=0,99$) o global (64 vs. 51%; $p=0,90$) a 5 años. Sin embargo, el análisis del desenlace supervivencia libre de fallas, en este subgrupo de pacientes, no cumple con el supuesto de riesgos proporcionales. Los eventos de toxicidad hematológica fueron mayores en el brazo Stanford V comparado con ABVD (283 vs. 250). La toxicidad pulmonar por bleomicina fue significativamente superior en quienes recibieron quimioterapia ABVD comparado contra los que recibieron Stanford V (43 vs. 5%, $p=0,04$). Los eventos en la neuropatía sensorial fueron más frecuentes en el brazo ABVD (12 vs. 0). Por el contrario, la proporción de eventos de neuropatía motora fueron mayores en el brazo Stanford V (8 vs. 14).

De la evidencia a la recomendación

El panel consideró que la evidencia permite formular una recomendación respecto al tratamiento de los dos grupos de pacientes considerados con evidencia de calidad alta. Aunque algunos esquemas intensificados parecen tener un pequeño beneficio en la supervivencia, la toxicidad asociada permite considerar al ABVD como la terapia de elección por sus tasas de respuesta y supervivencia con un perfil de seguridad favorable.

 <p>RECOMENDACIÓN 18.1.</p>	<p>Se recomienda el tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 30 Gy en pacientes adultos con LH en estadio temprano desfavorable por su beneficio en supervivencia global y libre de recaída</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	
<p>RECOMENDACIÓN 18.2.</p>	<p>Se recomienda el tratamiento con seis ciclos de quimioterapia ABVD en pacientes con LH en estadio avanzado por sus tasas de respuesta y prolongación de la supervivencia global y libre de evento y menor toxicidad que terapias más intensivas.</p>
<p>FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN</p>	<p>Fuerte a favor.</p>
<p>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</p>	

6. Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of tumorsof Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008. 323-34 p.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994;84(5):1361–92.
4. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol. 1998;9(7):717–20.

5. Ko YH, Kim CW, Park CS, Jang HK, Lee SS, Kim SH, et al. REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. Revised European-American lymphoma. *Cancer*. 1998;83(4):806–12.
6. Solal-Célgny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258–65.
7. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417–23.
8. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 2012;87(6):604–9.
9. Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008;113(4):791–8.
10. Velders GA, Kluin-Nelemans JC, De Boer CJ, Hermans J, Noordijk EM, Schuurin E, et al. Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *J Clin Oncol*. 1996;14(4):1269–74.
11. Chandran R, Gardiner SK, Simon M, Spurgeon SE. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992–2007. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1488–93.
12. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, D’Amore F, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*. 2014;124(8):1288–95.
13. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85(2):216–37.
14. Marri PR, Ansell SM. Progress in the initial management of Hodgkin’s Lymphoma. *Transfus Apher Sci*. 2013;49(1):12–8.
15. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin’s Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *N Engl J Med*. 2011;365(3):203–12.
16. Böll B, Görgen H, Fuchs M, Pluetschow A, Eich HT, Bargetzi MJ, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1522–9.
17. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin’s Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5390–6.
18. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne

- RD, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013;31(6):684–91.
19. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Bogotá, Colombia 2010.
20. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la Salud en el Mundo. 2003; p. 209.
21. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Cancer*. 2010;127(12):2893–917.
22. Kusminsky G, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Hodgkin lymphoma burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:S158–67.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
24. SIGN 50. A guideline developer's handbook [Internet]. United Kingdom: Scottish Intercollegiate Guidelines Network;2011. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50nov2011.pdf>
25. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6.
26. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):146–71.
27. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissu. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues Fourth edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
28. Martelli M, Ferreri AJM, Johnson P. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68(3):256–63.
29. Pantanowitz L, Carbone A, Dolcetti R. Microenvironment and HIV-related lymphomagenesis. *Semin Cancer Biol*. 2015;34:52–7.
30. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2012;119(14):3245–55.
31. Levine AM, Noy A, Lee JY, Tam W, Ramos JC, Henry DH, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):58–64.
32. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins

- P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857–61.
33. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837–42.
34. Uherova P, Ross CW, Schnitzer B, Singleton TP, Finn WG. The clinical significance of CD10 antigen expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(4):582–8.
35. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275–82.
36. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma E-J, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood*. 2011;117(8):2319–31.
37. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, Briere J, Delarue R, Canioni D, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: A GELA/LYSA study. *Blood*. 2015;126(22):2466–74.
38. Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA, Smith LM, Slack GW, Tan KL, et al. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Br J Haematol*. 2014;165(3):382–91.
39. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014;166(6):891–901.
40. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860–1.
41. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68.
42. Yang S, Yu Y, Jun-Min L, Jian-Qing M, Qiu-Sheng C, Yu C, et al. Reassessment of the prognostic factors of international prognostic index (IPI) in the patients with diffuse large B-cell lymphoma in an era of R-CHOP in Chinese population. *Ann Hematol*. 2009;88(9):863–9.
43. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235–42.
44. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-

- 98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients : a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):1–8.
45. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040–5.
46. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3121–7.
47. Avilés A, Nambo MJ, Castañeda C, Cleto S, Neri N, Murillo E, et al. Rituximab and escalated chemotherapy in elderly patients with aggressive diffuse large-cell lymphoma: a controlled clinical trial. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22(2):194–9.
48. 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.
49. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):525–33.
50. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1250–9.
51. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013–22.
52. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1858–67.
53. 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.
54. Ketterer N, Coiffier B, Thieblemont C, Fermé C, Brière J, Casasnovas O, et al. Phase III study of ACVBP versus ACVBP plus rituximab for patients with localized low-risk diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-1B). *Ann Oncol*. 2013;24(4):1032–7.
55. Colosia A, Njue A, Trask PC, Olivares R, Khan S, Abbe A, et al. Clinical Efficacy and Safety in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Literature Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(5):343–55.e6.
56. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184–90.
57. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J, de Jesús Nambo M. ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(2):125–8.
58. Aribi M, Mesli N, Remla N, Sari B, Taleb A, Touhami H, et al. Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria. 2010;6(1):41–6.
59. Strehl J, Mey U, Glasmacher A, Djulbegovic B, Mayr C, Gorshlüter M, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica*. 2003;88(11):1304–15.
60. Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, De Souza CA, Gisselbrecht C, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma - results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(4):338–46.
61. Olivieri A, Santini G, Patti C, Chisesi T, De Souza C, Rubagotti A, et al. Upfront high-dose sequential therapy (HDS) versus VACOP-B with or without HDS in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: long-term results by the NHLCSG. *Ann Oncol*. 2005;16(12):1941–8.
62. Haioun C, Mounier N, Emile JF, Ranta D, Coiffier B, Tilly H, et al. Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2009;20(12):1985–92.
63. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540–5.

64. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, Hemery F, Gisselbrecht C, Lin C, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol* . 2009;20(3):503–7.
65. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244.
66. Avivi I, Zilberlicht A, Dann EJ, Leiba R, Faibish T, Rowe JM, et al. Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. *Am J Hematol*. 2013;88(5):400–5.
67. Fruchart C, Reman O, Le Stang N, Musafiri D, Cheze S, Macro M, et al. Prognostic value of early 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 scintigraphy in aggressive lymphoma: a prospective comparative study. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(12):2547–57.
68. González-Barca E, Canales M, Cortés M, Vidal MJ, Salar A, Oriol A, et al. Predictive value of interim 18F-FDG-PET/CT for event-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma homogenously treated in a phase II trial with six cycles of R-CHOP-14 plus pegfilgrastim as first-line treatment. *Nucl Med Commun*. 2013;34(10):946–52.
69. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1036–47.
70. Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma : a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1512–20.
71. Colombat P, Lemevel A, Bertrand P, Delwail V, Rachieru P, Brion A, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(6):417–20.
72. Montemurro M, Kiefer T, Schüler F, Al-Ali HK, Wolf HH, Herbst R, et al. Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkol. *Ann Oncol*. 2007;18(4):665–71.
73. Avilés A, García EL, Fernández R, Gonzalez JL, Neri N, Díaz-Maqueo JC. Combined therapy in the treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma: conventional versus escalated

- chemotherapy. *Ann Hematol.* 2002;81(7):368–73.
74. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol.* 2011;22(3):664–70.
75. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(15):1240–51.
76. Swerdlow SH, Williams ME. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. *Hum Pathol.* 2002;33(1):7–20.
77. Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1997;80(12):2311–20.
78. Goodlad JR, MacPherson S, Jackson R, Batstone P, White J, Scotland and Newcastle Lymphoma Group. Extranodal follicular lymphoma: a clinicopathological and genetic analysis of 15 cases arising at non-cutaneous extranodal sites. *Histopathology.* 2004;44(3):268–76.
79. Sarkozy C, Baseggio L, Feugier P, Callet-Bauchu E, Karlin L, Seymour JF, et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol.* 2014;164(5):659–67.
80. Shia J, Teruya-Feldstein J, Pan D, Hegde A, Klimstra DS, Chaganti RSK, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a clinical and pathologic study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(2):216–24.
81. Cancer NTCCA and A. Chapter 4: Biopsy techniques and tissue handling. In: Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma The. 2005.
82. Mann RB, Berard CW. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. *Hematol Oncol.* 1983;1(2):187–92.
83. Metter GE, Nathwani BN, Burke JS, Winberg CD, Mann RB, Barcos M, et al. Morphological subclassification of follicular lymphoma: variability of diagnoses among hematopathologists, a collaborative study between the Repository Center and Pathology Panel for Lymphoma Clinical Studies. *J Clin Oncol.* 1985;3(1):25–38.
84. Nathwani BN, Metter GE, Miller TP, Burke JS, Mann RB, Barcos M, et al. What should be the morphologic criteria for the subdivision of follicular lymphomas?. *Blood.* 1986;68(4):837–45.
85. Mayson E, Saverimuttu J, Cartwright K. CD5-positive follicular lymphoma: prognostic significance of this aberrant marker?. *Intern Med J.* 2014;44(4):417–22.
86. Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood.* 2007;109(11):4617–26.
87. Hopper KD, Diehl LF, Lesar M, Barnes M, Granger E, Baumann

- J. Hodgkin disease: clinical utility of CT in initial staging and treatment. *Radiology*. 1988;169(1):17–22.
88. Abou-Nassar KE, Vanderplas A, Friedberg JW, Abel GA, Niland J, Rodriguez MA, et al. Patterns of use of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for initial staging of grade 1-2 follicular lymphoma and its impact on initial treatment strategy in the National Comprehensive Cancer Network Non-Hodgkin Lymphoma Outcomes database. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(10):2155–62.
89. Seymour JF, Trotman J, Hofman MS. Evaluating the place of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scanning in primary staging and beyond in patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(10):2093–5.
90. Scott AM, Gunawardana DH, Wong J, Kirkwood I, Hicks RJ, Ho Shon I, et al. Positron emission tomography changes management, improves prognostic stratification and is superior to gallium scintigraphy in patients with low-grade lymphoma: results of a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(3):347–53.
91. Campbell JK, Matthews JP, Seymour JF, Wolf MM, Juneja SK; Australasian Leukemia Lymphoma Group. Optimum trephine length in the assessment of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2003;14(2):273–6.
92. Hiddemann W, Dreyling M, Stahel RA; ESMO Guidelines Task Force. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 1:i56-7.
93. Ardeshta KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* . 2014;15(4):424–35.
94. Herold M, Dölken G, Fiedler F, Franke A, Freund M, Helbig W, et al. Randomized phase III study for the treatment of advanced indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mantle cell lymphoma: chemotherapy versus chemotherapy plus rituximab. *Ann Hematol*. 2003;82(2):77–9.
95. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725–32.
96. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus

- rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203–10.
97. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944–52.
98. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42–51.
99. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4480–4.
100. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004;103(12):4416–23.
101. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006;108(13):4003–8.
102. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1607–14.
103. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1624–30.
104. Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, Scheliga A, Mayer J, Offner F, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):773–84.
105. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of

- fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104(10):3064–71.
106. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006;108(10):3295–301.
 107. Zinzani PL, Khuageva NK, Wang H, Garicochea B, Walewski J, Van Hoof A, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab in patients with high-risk, relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive follicular lymphoma: subgroup analysis of a randomized phase 3 trial. *J Hematol Oncol*. 2012;5:67.
 108. Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(7):1051–7.
 109. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;1:CD007678.
 110. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(12):2307–14.
 111. Lopci E, Zanoni L, Chiti A, Fonti C, Santi I, Zinzani PL, et al. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(5):864–71.
 112. Adam P, Schiefer AI, Prill S, Henopp T, Quintanilla-Martinez L, Bösmüller HC, et al. Incidence of preclinical manifestations of mantle cell lymphoma and mantle cell lymphoma in situ in reactive lymphoid tissues. *Mod Pathol*. 2012;25(12):1629–36.
 113. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemaster FB, Pro B, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7013–23.
 114. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, Hartig K, Weaver P, Rodriguez MA, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell

- lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;150(2):200–8.
115. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003;97(3):586–91.
116. Ferrer A, Salaverría I, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Beà S, et al. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2007;109(12):2473–80.
117. Ferrer A, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Graus F, Gutiérrez G, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(1):135–41.
118. Ghielmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009;114(8):1469–76.
119. Bernard M, Gressin R, Lefrère F, Drénou B, Branger B, Caulet-Maugendre S, et al. Blastic variant of mantle cell lymphoma: a rare but highly aggressive subtype. *Leukemia*. 2001;15(11):1785–91.
120. Weisenburger DD, Vose JM, Greiner TC, Lynch JC, Chan WC, Bierman PJ, et al. Mantle cell lymphoma. A clinicopathologic study of 68 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Am J Hematol*. 2000;64(3):190–6.
121. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1082–8.
122. McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;159(4):405–26.
123. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):558–65.
124. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;367(6):520–31.
125. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wormann B, Duhrsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1984–92.
126. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Loser C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2013;381(9873):1203–10.
127. 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.
128. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3822–9.
129. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RW, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2499–511.
130. Bibas M, Antinori A. Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. 2010;363(23):2267
131. Borchmann P, Eichenauer DA, Engert A. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(8):450–9.
132. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet*. 2012;380(9844):836–47.
133. Rosenberg SA, Kaplan HS. Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1966;26(6):1225–31.
134. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. 2007;110(10):3507–16.
135. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4508–14.
136. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD007110.
137. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. 2010;363(7): 640-2.
138. Avilés A, Delgado S. A prospective clinical trial comparing chemotherapy, radiotherapy and combined therapy in the treatment of early stage Hodgkin's disease with bulky disease. *Clin Lab Haem*. 1998;20(2):95–9.
139. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood*. 2004;104(12):3483–90.

140. Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD007941.
141. Eich HT, Diehl V, Grger H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4199–206.
142. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, et al. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol.* 2011;29(32):4227–33.
143. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, Broglio C, Vitolo U, Stelitano C, et al. ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9198–207.
144. Evens AM, Hong F, Gordon LI, Richard I, Bartlett NL, Connors JM, et al. The Efficacy and Tolerability of ABVD and Stanford V in Older Hodgkin Lymphoma Patients: A Comprehensive Analysis from the North. *Br J Haematol.* 2014;161(1):76–86.

7. Implementación

Para lograr el objetivo de una GPC no basta con que la misma se haya desarrollado en forma válida, se debe buscar la implementación de las recomendaciones basadas en evidencia; no obstante, es conocido que existe una brecha entre el desarrollo de la misma y su implementación en la práctica y en los contextos locales. De igual manera, se han definido múltiples estrategias para conseguir esa implementación de las recomendaciones planteadas o para reducir las barreras potenciales.

La implementación de una guía forma parte de un proceso complejo que "pretende interrelacionar el conocimiento con la práctica clínica mediante el uso de determinadas estrategias de comunicación efectiva y procesos tendientes a identificar y superar las posibles barreras del entorno local/nacional/ internacional en distintos niveles de decisión, el principal propósito es poner en marcha las recomendaciones que propone la GPC".

El capítulo de implementación está conformado por un glosario de algunos términos clave, que podrían ser dirigidos a médicos generales o a no especialistas en hematología, para facilitar la comprensión de las recomendaciones trazadoras. Se relatan algunos antecedentes generales, se define el objetivo y

el alcance de la implementación, para luego definir los principales actores que participan en dicha implementación, así como sus competencias específicas. Se habla del proceso de priorización de recomendaciones trazadoras, la identificación y análisis de barreras potenciales, se proponen las estrategias que podrían reducir la brecha, para finalmente, establecer cómo se podría realizar el monitoreo y medición del proceso de implementación.

Se generaron cuatro matrices, una para linfoma B difuso de célula grande con 20 recomendaciones, una para linfoma de células del manto con 5 recomendaciones, una para linfoma folicular con 13 recomendaciones y otra para linfoma no Hodgkin con 3 recomendaciones, para un total de 41 recomendaciones evaluadas. En la matriz se presentó la calidad global de la evidencia de acuerdo con la escala GRADE.

El instructivo de diligenciamiento se envió como anexo a una carta de invitación a participación dirigida a especialistas de hematología oncológica con el fin de solicitar la calificación de las recomendaciones en una escala de 1 a 5; siendo 5 el valor que indica la mayor capacidad de incidir en el desenlace; se solicitó que el diligenciamiento del instructivo se realizara mediante una encuesta que se presentó en la página www.leonardoenciso.com.

Una vez recolectada la información solicitada se realiza la cuantificación para la selección de las recomendaciones trazadoras expuestas en la tabla 9.

Tabla 9. Recomendaciones trazadoras

LINFOMA	RECOMENDACIÓN PRIORIZADA	DIRECCIÓN Y FUERZA
Linfoma B difuso de células grandes (Linfoma B difuso de células grandes)	Se recomienda la realización de trasplante autólogo en pacientes con Linfoma B difuso de células grandes con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate, porque mejora la supervivencia global y libre de evento.	Fuerte a favor
	Se recomienda el uso de PET-CT al final del tratamiento, en pacientes adultos con Linfoma B difuso de células grandes ya que identifica los pacientes con una menor supervivencia libre de enfermedad con una mayor precisión diagnóstica que otros métodos. En consideración de que una prueba positiva puede corresponder a un falso positivo, se recomienda realizar estudios diagnósticos adicionales (como biopsia), antes de tomar una nueva conducta terapéutica.	Fuerte a favor
	Se recomienda el tratamiento con el régimen de bendamustina en combinación con rituximab en pacientes adultos con linfoma folicular 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.	Fuerte a favor
Folicular	Se recomienda la realización de trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma folicular con enfermedad refractaria al tratamiento inicial o en recaída y que tengan respuesta al tratamiento de rescate porque mejora la supervivencia libre de enfermedad.	Fuerte a favor
Linfoma de células del Manto	Se sugiere el mantenimiento con rituximab a una dosis 375 mg/m ² IV cada 8 semanas por 4 dosis, iniciado al día 30 del trasplante en pacientes adultos con linfoma folicular sometidos quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.	Débil a favor
	Se recomienda el mantenimiento con rituximab cada 2 meses hasta la progresión en pacientes con linfoma de células del manto no candidatos a trasplante y que tuvieron respuesta al tratamiento de inducción con quimioterapia más rituximab porque mejora la supervivencia libre de progresión.	Fuerte a favor
	Se sugiere la consolidación con trasplante autólogo en pacientes con linfoma del manto luego de tratamiento de primera línea con rituximab más quimioterapia en primera remisión completa.	Débil a favor

Hodgkin	Se recomienda el tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 30 Gy en pacientes adultos con Linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable por su beneficio en supervivencia global y libre de recaída.	Fuerte a favor
----------------	---	----------------

7.1. Barreras generales

Barreras generales externas

Son comunes a las guías de práctica clínica en general, y se relacionan con el entorno socioeconómico del país, político y normativo, incluyendo las del SGSSS. Las mismas se han referenciado en otros planes de implementación de GPC de cáncer, pues son comunes en el contexto nacional y local, motivo por el cual estas no varían entre un tipo de cáncer y otro sino con las variaciones en el entorno macroeconómico, microeconómico, político, cultural y social.

✓ *Deficiencias en la atención y aseguramiento de la calidad*

- Ausencia de un modelo integral de atención con fragmentación en la prestación de los servicios.
- Problemas en la integralidad, la continuidad y la oportunidad de la atención.
- Bajo desarrollo del componente de atención psicosocial.
- Dificultad para ejercer una adecuada vigilancia y control de las condiciones de prestación de los servicios.
- Fallas en la vigilancia, el control y la rectoría.
- Énfasis en lo normativo en contraposición a un trabajo orientado por resultados en salud.
- Atención poco humanizada.
- Falta desarrollar el enfoque de gestión del riesgo.
- Deficiente control de calidad.

✓ *Barreras relacionadas con el respeto a los derechos de los pacientes*

- Bajo empoderamiento y conocimiento sobre derechos por parte de los pacientes.
- Información y atención brindada en lo psicosocial.
- Educación e información a los pacientes.

✓ *Barreras relacionadas con el desarrollo científico y tecnológico*

- Limitada investigación, generación de conocimiento e información sobre cáncer.
- Limitación en la destinación de presupuestos de recursos para investigación.

- Carencia de estudios económicos que permitan definir tecnologías medias.
- Ausencia o debilidad en la evaluación de tecnologías.
- Decisiones médicas tomadas en ocasiones sin evidencia científica.

✓ *Barreras relacionadas con el talento humano*

- Deficiente formación del talento humano en salud en pregrado específicamente en lo relacionado con cáncer en sus diferentes fases de la historia natural de la enfermedad.
- Oferta insuficiente del talento humano y concentración del recurso humano subespecializado en grandes ciudades.

✓ *Barreras de infraestructura, oferta de servicios y geográficas*

- Infraestructura limitada, con barreras geográficas.
- Limitado acceso a tecnologías requeridas en diferentes regiones del país, centralizadas en las grandes capitales.
- Deficiencias en los sistemas de información existentes o carencia de ellos.

✓ *Barreras económicas*

- Alto costo de medicamentos.
- Percepción por parte de las aseguradoras de honorarios excesivos de los médicos subespecialistas.
- Costos indirectos invisibles.
- Inequidad en los planes de beneficios.

✓ *Barreras generales internas*

- Estas barreras corresponden a condiciones propias del desarrollo de las guías. Están dadas por los impedimentos propios al desarrollo y la diseminación de las guías y que están directamente relacionados con los elementos metodológicos como: la claridad y la credibilidad del proceso; el rigor metodológico; la presentación del documento, y la divulgación.
- Bajo nivel de conocimiento sobre el cáncer en el país.
- Carencia de estudios de impacto económico y costo beneficio en tecnologías relacionadas con el cáncer.
- Insuficiente participación en mecanismos de consenso de los distintos actores, incluidos los miembros de distintas sociedades científicas.
- No inclusión del componente psicosocial para el manejo del cáncer.
- Enfoque usualmente vertical en la implementación y divulgación insuficiente.
- Representatividad disminuida y participación moderada de los grupos interesados en las actividades para la definición y desarrollo de las guías.
- Falencia en la metodología para asegurar una amplia participación

de los diversos actores, en la definición del alcance, los objetivos y las preguntas de las GPC.

- Falta de desarrollo informático y de telecomunicaciones para la difusión y consulta de las GPC.

7.2. Barreras específicas

Barreras específicas externas e internas

Son propias de condiciones del entorno socioeconómico y de las diferentes entidades y miembros del SGSSS, que dificultan la implementación de esta GPC. Toman en cuenta circunstancias locales e incluyen aspectos organizacionales, relacionados con la práctica médica, con el comportamiento de los pacientes, la relación médico – paciente, entre otros. La información detallada de las barreras específicas se presenta en el capítulo correspondiente a implementación de la versión completa de la GPC.

Tabla 10. Indicadores de linfomas

LINFOMA	#	Recomendación trazadora	Nombre del indicador	Definición	Qué se mide	Numerador	Denominador	A quién se le mide	Periodicidad
Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) (C837)	1	Se recomienda la realización de trasplante autólogo (410100) en pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate	Proporción de trasplante autólogo	Hace relación a la realización de trasplante autólogo (410100) en pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada.	Número de trasplantes alogénicos realizados	Número de pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada, que son sometidos a trasplante autólogo (410100)	Total de pacientes con LBDCG (C837) con enfermedad refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada por tener respuesta al tratamiento de rescate	Todos los pacientes adultos LBDCG (C837) refractaria o en recaída y que tienen quimiosensibilidad demostrada sometidos a trasplante	Semestral
Folicular (C829)	2	Se recomienda la realización de trasplante autólogo (410100) en pacientes adultos con linfoma folicular (C829) con enfermedad refractaria al tratamiento inicial o en recaída y que tengan respuesta al tratamiento de rescate porque mejora la supervivencia libre de enfermedad.	Proporción de trasplante autólogo en pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractarios	Hace referencia a los pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en recaída o refractarios al tratamiento inicial, a los que se les realiza trasplante autólogo (410100)	Número de trasplantes alogénicos realizados	Número de pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en recaída o refractarios al tratamiento inicial y que tienen respuesta a una terapia de rescate y que son sometidos a un trasplante autólogo (410100)	Total de pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en recaída o refractarios al tratamiento inicial y que tienen respuesta a una terapia de rescate	Todos los pacientes adultos con linfoma folicular (C829) en recaída o refractarios al tratamiento inicial y que tienen respuesta a una terapia de rescate y que son sometidos a un trasplante	Semestral
Linfoma del manto	3	Se sugiere la consolidación con trasplante autólogo (410100) en pacientes con linfoma del manto (C85) luego de tratamiento de primera línea con rituximab (L01XC02) mas quimioterapia en primera remisión completa	Proporción de trasplante autólogo en pacientes con linfoma del manto	Hace referencia a la proporción de pacientes con linfoma de células del manto (C85) que reciben consolidación con trasplante autólogo (410100)	Número de trasplantes alogénicos realizados	Total de pacientes con linfoma de células del manto (C85) que han recibido tratamiento de primera línea con rituximab (L01XC02) más quimioterapia en primera remisión completa y que reciben la consolidación con trasplante autólogo (410100)	Total de pacientes con linfoma de células del manto (C85) que han recibido tratamiento de primera línea con rituximab (L01XC02) más quimioterapia en primera remisión completa	Todos de pacientes con linfoma de células del manto (C85) que han recibido tratamiento de primera línea con rituximab (L01XC02) más quimioterapia en primera remisión completa y que reciben la consolidación con trasplante	Semestral
Hodgkin (C81)	4	Se recomienda el tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia ABVD seguido de radioterapia de campo comprometido con 30 Gy en pacientes adultos con Linfoma Hodgkin (C81) en estadio temprano desfavorable por su beneficio en supervivencia global y libre de recaída. ido con 30 Gy.	Tratamiento en pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable	Hace relación al uso de tratamiento con quimioterapia seguida de radioterapia en pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable.	Número de tratamientos en pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable	Total de pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable que son tratados con quimioterapia seguida de radioterapia, según la recomendación dada	Total de pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable	Todos los pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano desfavorable que son tratados con quimioterapia seguida de radioterapia	Semestral

continúa

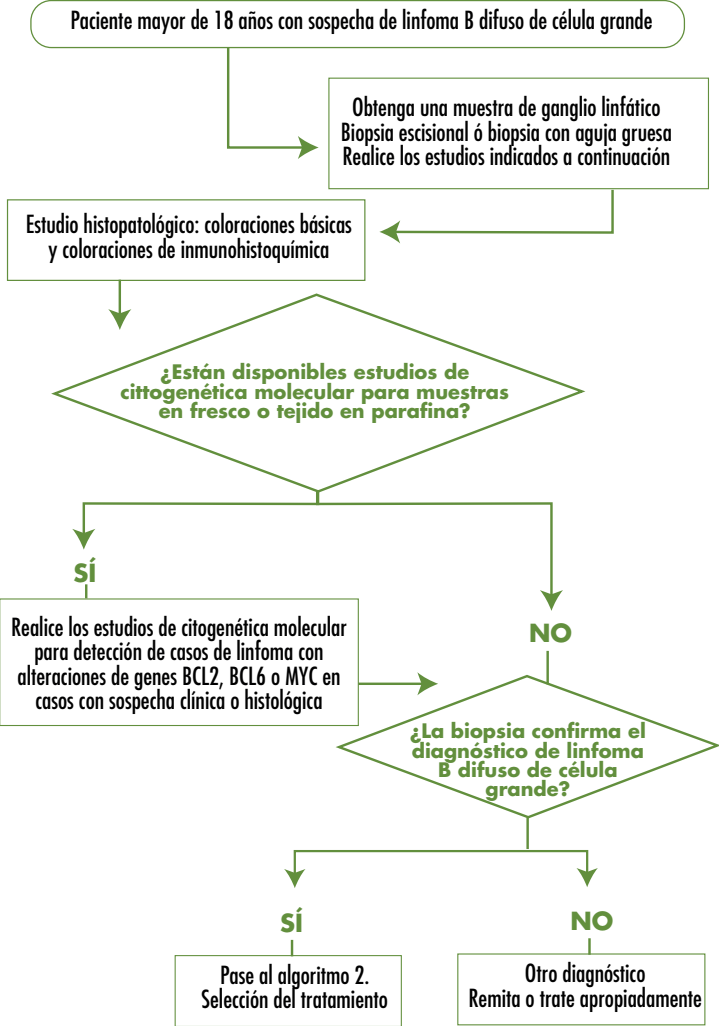
LINFOMA	#	Se mide en números absolutos o proporciones?	Fuente	Forma de medición	¿Qué tan completos y confiables son los datos?	¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	Meta	Tipo de Indicador	Cumplimiento en criterios de calidad
										(Tabla 40)
Linfoma B difuso de células grandes (BDKG) (c837)	1	Proporción	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014 Revisión de historias clínicas	Confiables, datos suministrados por las IPS.	Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad.	Se sugiere seguimiento al indicador y comparación entre grupos.	50% año 1, 60% año 2; 90% año 3	Proceso	Si
Folicular (c829)	2	Proporción	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014 Revisión de historias clínicas	Confiables, datos suministrados por las IPS.	Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad.	Se sugiere seguimiento al indicador y comparación entre grupos.	50% año 1, 60% año 2; 90% año 3	Proceso	Si
Linfoma del manto	3	Proporción	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014 Revisión de historias clínicas	Confiables, datos suministrados por las IPS.	Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad.	Se sugiere seguimiento al indicador y comparación entre grupos.	50% año 1, 60% año 2; 90% año 3	Proceso	Si
Hodgkin (c81)	4	Proporción	EPS según reportes de IPS de la red adscrita	Bases de datos institucionales RIPS Resolución 247 de 2014 Revisión de historias clínicas	Confiables, datos suministrados por las IPS.	Se requiere un sistema de información que permita hacer seguimiento a los pacientes, integrando laboratorio, medicamentos, procedimientos, consulta médica, etc. Se requiere contar con historia clínica y RIPS de excelente calidad.	Se sugiere seguimiento al indicador y comparación entre grupos.	50% año 1, 60% año 2; 90% año 3	Proceso	Si

8. Anexos

8.1. Algoritmos de manejo

8.1.1. Algoritmos de linfoma B difuso de célula grande

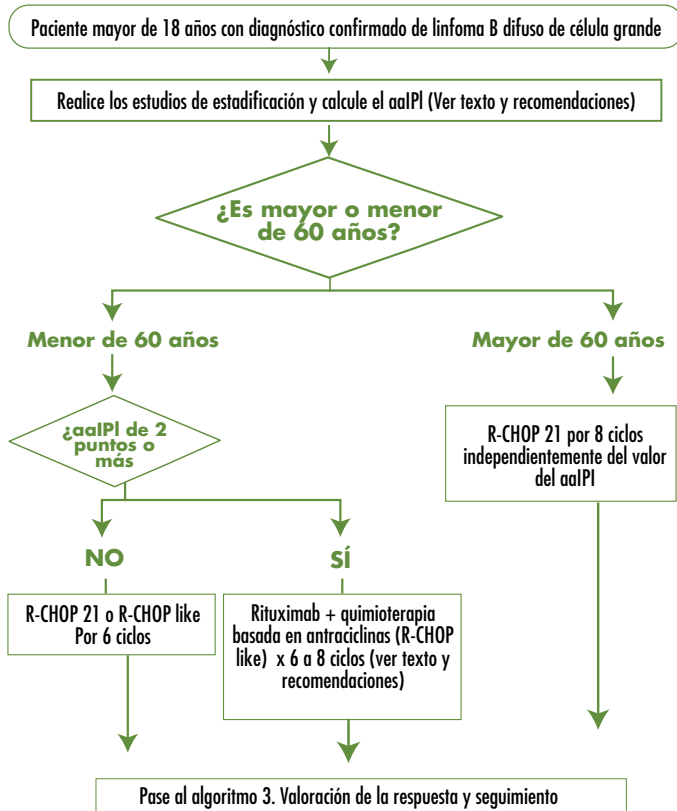
ALGORITMO 1 LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE DIAGNÓSTICO



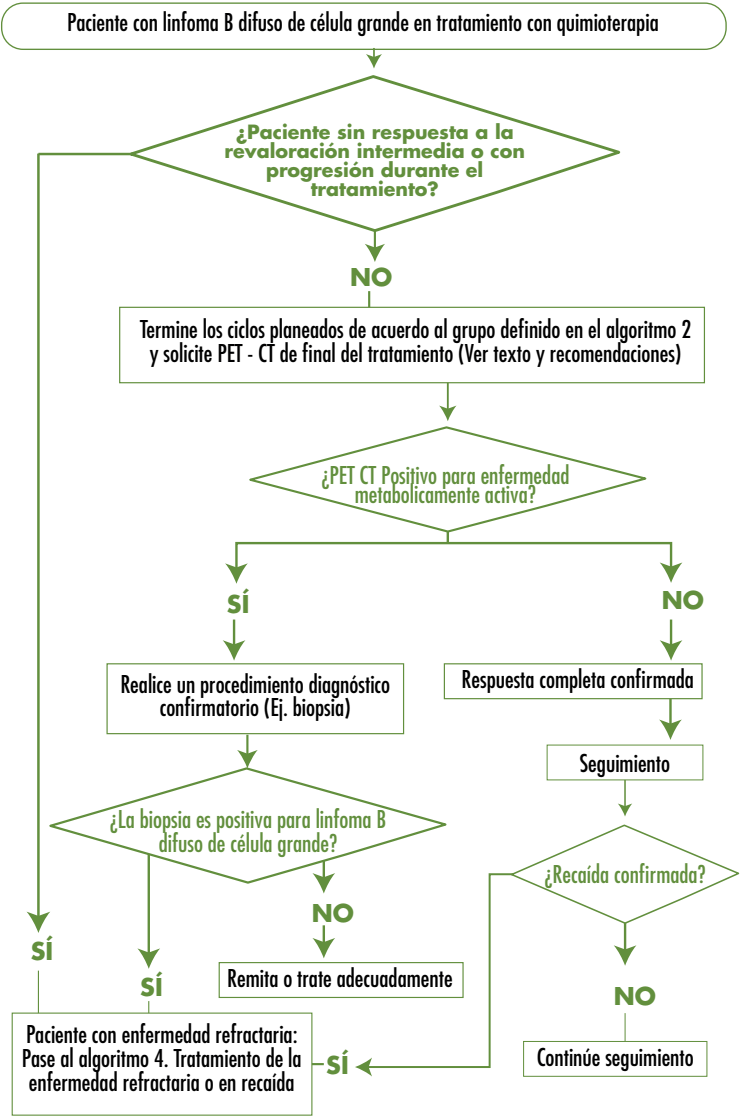
ALGORITMO 2

LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL

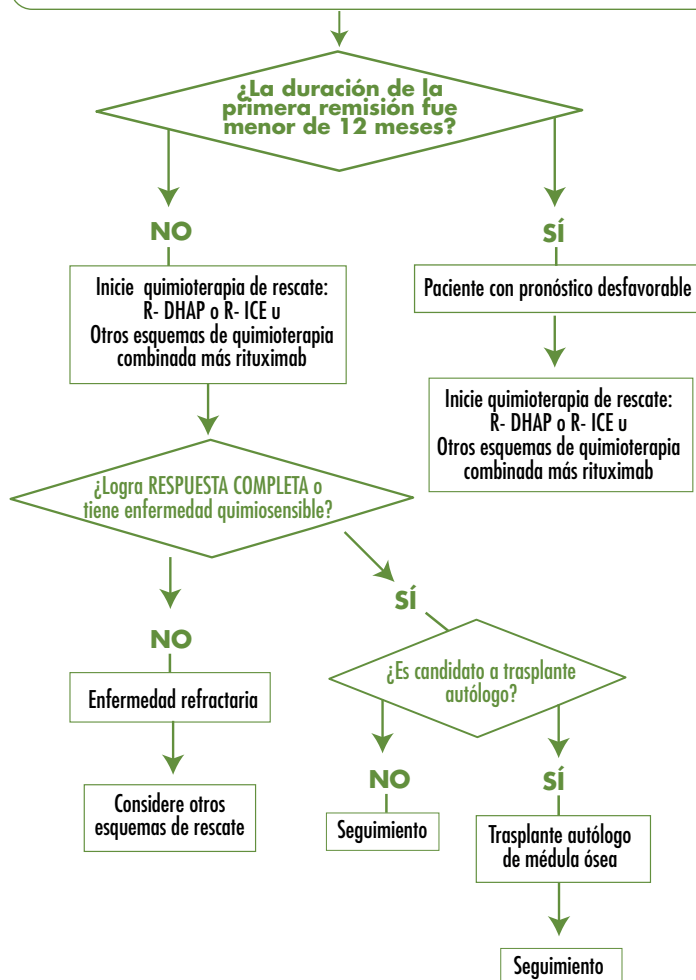


ALGORITMO 3 LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE VALORACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

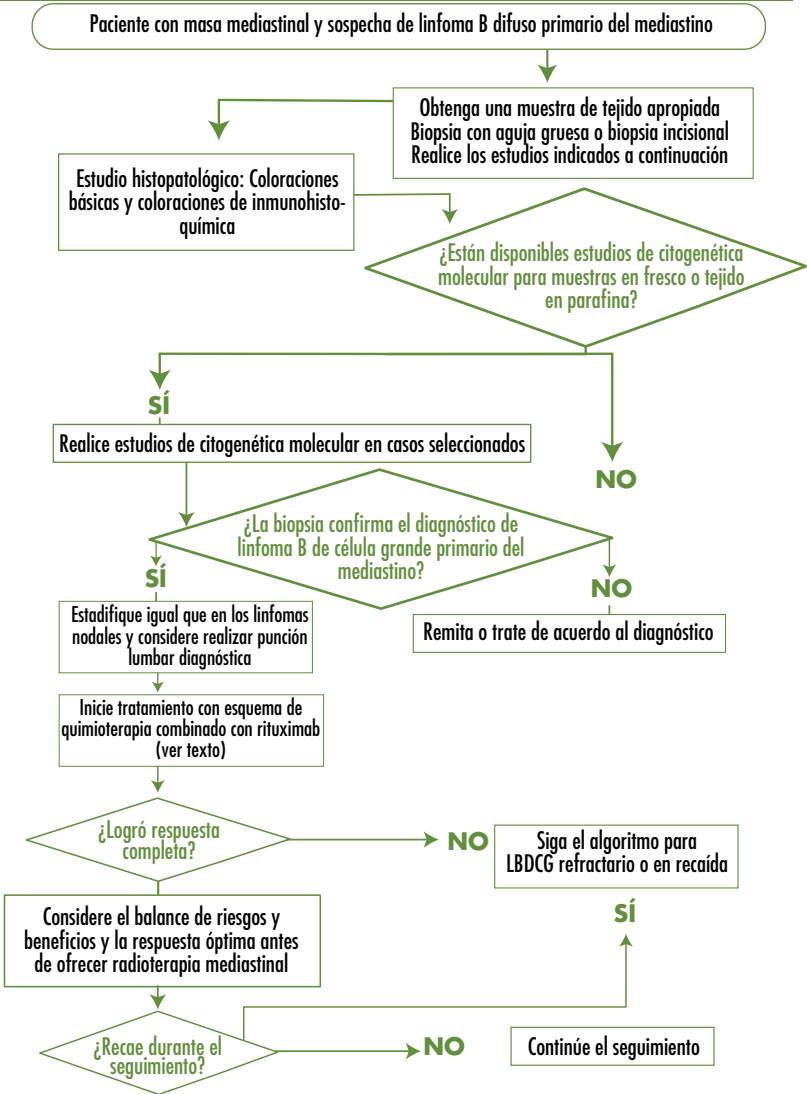


ALGORITMO 4 LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE ENFERMEDAD REFRACTARIA O EN RECAÍDA

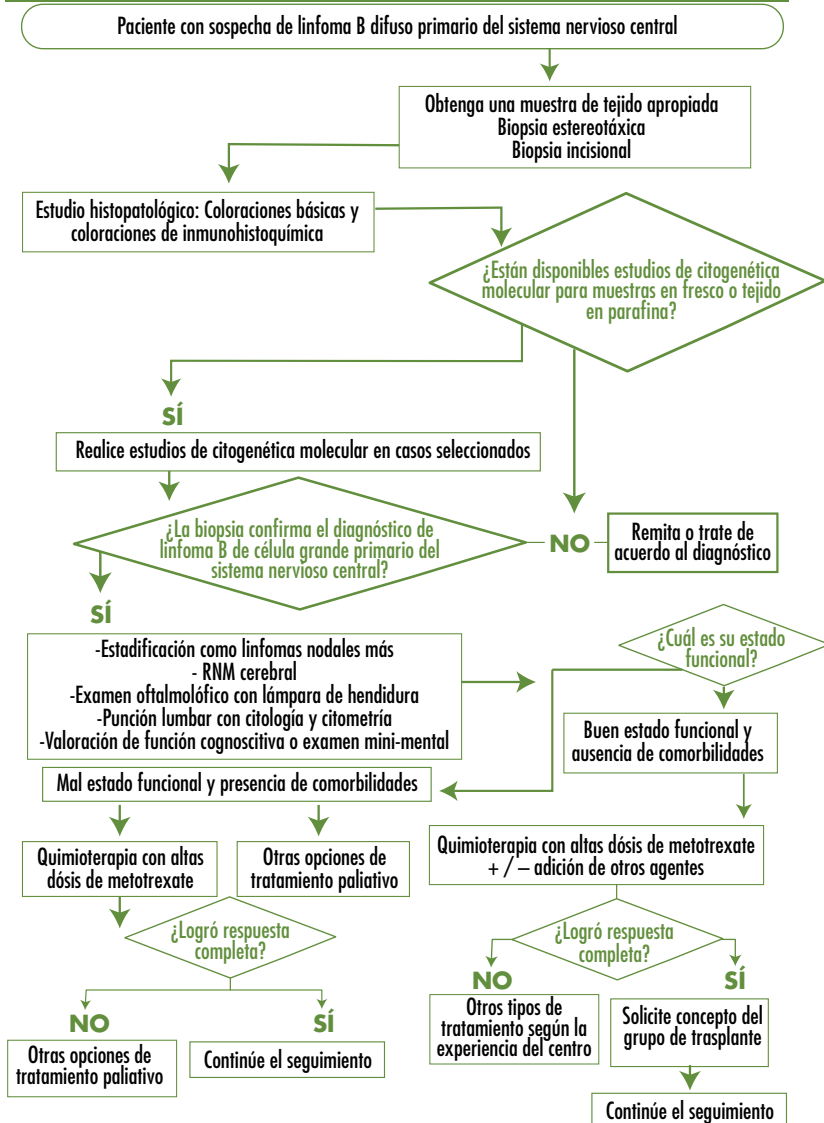
Paciente con diagnóstico confirmado de linfoma B difuso de célula grande refractario o en recaída



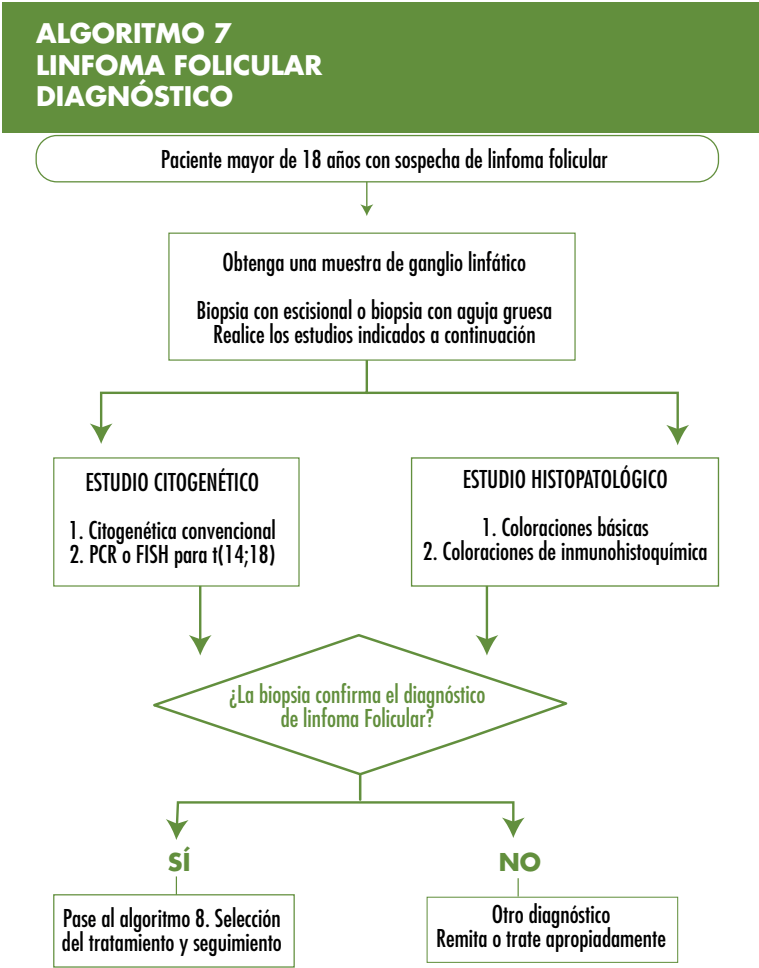
ALGORITMO 5
LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE PRIMARIO
DEL MEDIASTINO - TRATAMIENTO



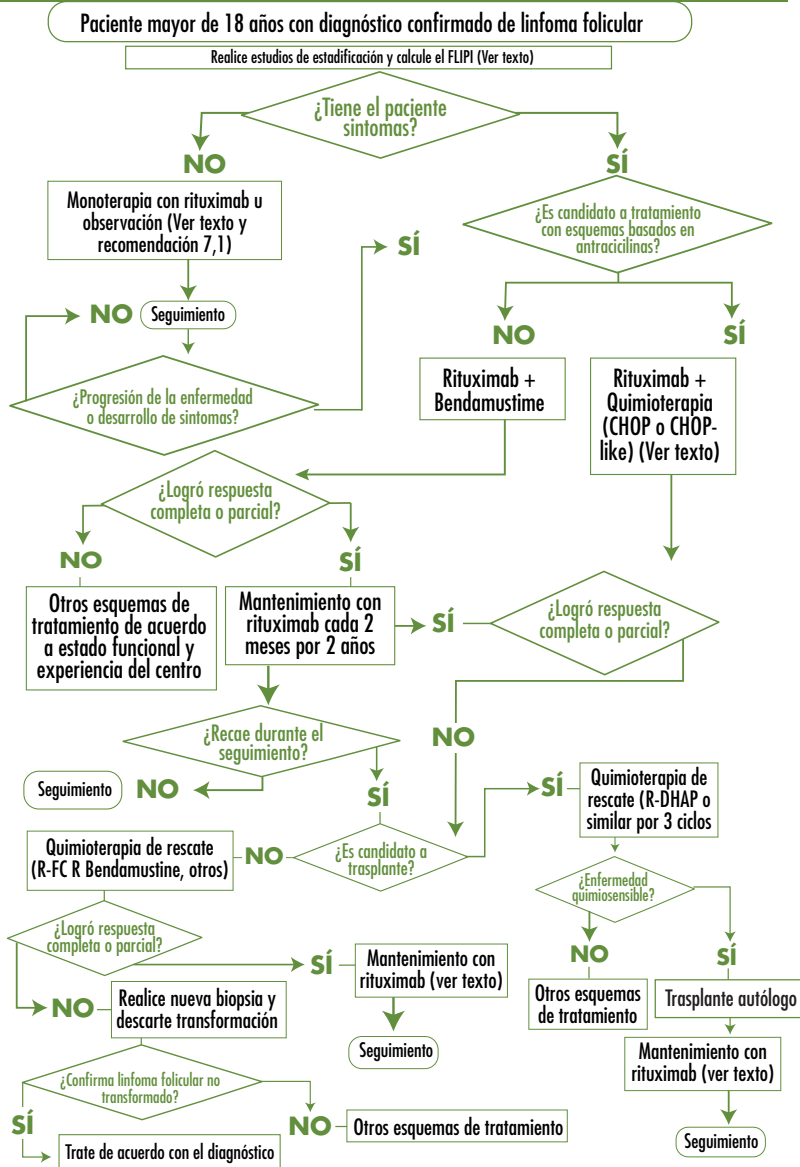
ALGORITMO 6 LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL - TRATAMIENTO



8.1.2. Algoritmos de Linfoma Folicular

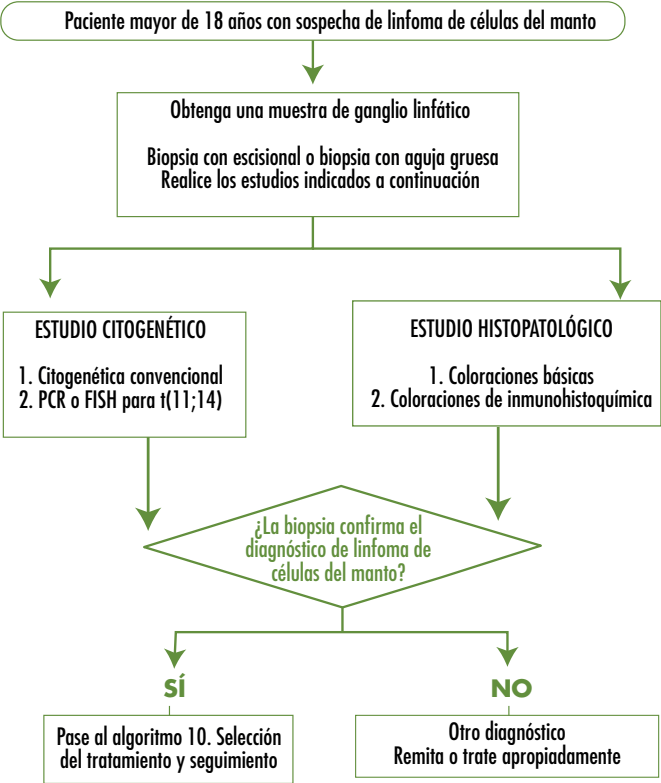


ALGORITMO 8 LINFOMA FOLICULAR ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO



8.1.3. Algoritmos de linfoma de células de manto

ALGORITMO 9
LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO
DIAGNÓSTICO



ALGORITMO 10

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Paciente mayor de 18 años con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto

Realice los estudios de estadificación y calcule el MIPI (Ver texto y recomendaciones)

¿Es candidato a trasplante
autólogo de médula ósea?

NO

Rituximab + CHOP
Rituximab + bendamustine
(ver texto)

¿Logró remisión
completa?

SÍ

Seguimiento con rituximab cada 2
meses hasta recaída (Ver texto)

NO

Seguimiento

¿Recaída o progresión?

SÍ

Enfermedad refractaria

Tratamiento de segunda línea (Fludarabina,
temsirolimus, otros +/- rituximab Ver texto)

Seguimiento

SÍ

Rituximab +Quimioterapia
en lo posible con un esquema
que incluya citarabina
(ver texto)

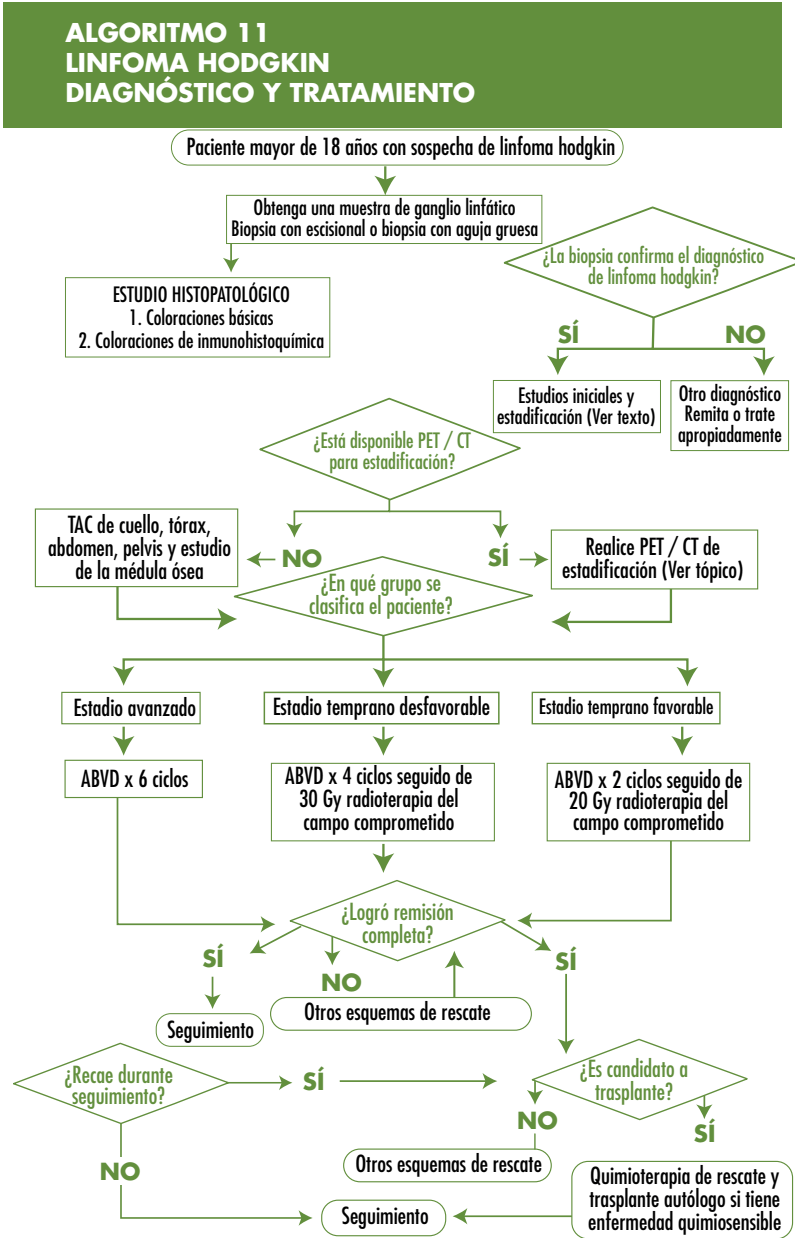
¿Logró remisión
completa?

SÍ

Trasplante autólogo de médula ósea

Seguimiento

8.1.4. Algoritmos de linfoma Hodgkin



Agradecimientos

El Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Cancerología ESE, agradecen sinceramente a todas las personas que con sus aportes contribuyeron al desarrollo de la presente Guía de práctica clínica, quienes se mencionan en los listados de participantes.

Asimismo, a las siguientes fundaciones, asociaciones y sociedades por la participación de sus representantes en el grupo desarrollador: Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma.

***Guía de práctica clínica
para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma
Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años***

gpc.minsalud.gov.co

**Guía de práctica clínica para la detección,
tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin
y No Hodgkin en población mayor de 18 años.**



GOBIERNO DE COLOMBIA

gpc.minsalud.gov.co