

Título: LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B.

Autores

Dr. Jorge Ernesto Muñío Perurena.
Especialista de 2º Grado en Hematología. Profesor Auxiliar.

Dra. Ibis Karina Pardo Ramírez.
Especialista de 1er. Grado en Hematología.

Servicio de Hematología

Email: hemat@hha.sld.cu

Introducción.

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) representan el 5% de todos los tumores malignos, con un aumento real de su incidencia a nivel mundial en los últimos años.

Una clasificación pronóstico-evolutiva de los LNH permite definir 3 tipos:

- Indolentes : Sobrevida de años sin tratamiento onco - específico.
- Agresivos : Sobrevida de meses sin tratamiento onco - específico.
- Altamente agresivos : Sobrevida de semanas sin tratamiento onco - específico.

Del total de los LNH diagnosticados, los indolentes representan entre el 35-40%, los altamente agresivos menos del 2% y los agresivos cerca del 50%, grupo al

cual pertenece el subtipo histológico Difuso de Células Grandes B (LDCGB), siendo el de mayor frecuencia pues se reporta entre un 25-30% del total de los LNH, con un predominio en el sexo masculino, y su incidencia se incrementa con la edad, con una media de presentación a los 64 años..

Los LDCGB derivan fundamentalmente de células centrofoliculares (centrocitos y centroblastos), aunque algunas variantes de este grupo pueden derivar de células B activadas con características “plasmocitoides” secretoras de inmunoglobulinas, ocasionando el llamado linfoma inmunoblástico B.

Dentro de los Linfomas No Hodgkin, el LDCGB es el de mayor incidencia y dado que la mayor casuística en nuestro Servicio es la de pacientes con hemopatías malignas con un considerable número de enfermos con este diagnóstico, es que se hace necesario la actualización del Protocolo de Atención de la Asistencia Médica para un mejor manejo de los pacientes con esta enfermedad.

Objetivos.

- 1- Determinar la frecuencia de pacientes con el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B y evaluar los resultados de su tratamiento a corto y largo plazo.
- 2- Realizar o confirmar el diagnóstico preciso de la enfermedad.

- 3- Estratificar en estadios (extensión) de la enfermedad en cada paciente.
- 4- Determinar el Grupo Pronóstico de cada paciente.
- 5- Establecer en cada caso la estrategia terapéutica adecuada acorde con los parámetros establecidos y que nos permita lograr mejores resultados en cada paciente con la menor toxicidad posible.
- 6- Evaluar la respuesta terapéutica al esquema utilizado como “primera línea”.
- 7- Establecer en cada enfermo un seguimiento evolutivo que permita detectar precozmente las complicaciones a corto o largo plazo de la terapéutica recibida, la sobrevida y la recaída, si es que ésta se presentase, e imponer el tratamiento adecuado.
- 8- Evaluar el cumplimiento de los parámetros establecidos en este Protocolo Terapéutico

Desarrollo

Pacientes que se incluirán:

- Pacientes con este diagnóstico “de novo” remitidos de la consulta externa u hospitalizados del Servicio de Hematología o del resto de los Servicios del Hospital “Hermanos Ameijeiras”
- Pacientes con este diagnóstico “de novo” remitidos de otros centros asistenciales del nivel secundario de atención donde se realice el diagnóstico inicial de dicha enfermedad previa coordinación.

Criterios diagnósticos.

Anamnesis:

Se deben obtener los antecedentes médicos personales y familiares, haciendo énfasis en el antecedente personal de algún tratamiento citostático previo o de alguna inmunodeficiencia primaria o secundaria terapéutica o no así como de infecciones virales.

Las mayores probabilidades de un diagnóstico positivo de LDCGB se presentan en los casos que a continuación mencionamos:

- Pacientes con crecimiento ganglionar, frecuentemente de forma rápida, con presencia de adenopatías periféricas localizadas y de gran tamaño.
- Presencia de hepatomegalia, esplenomegalia o ambas.
- Pueden debutar con un Síndrome de vena cava superior por la presencia de una masa mediastinal o con síntomas y signos de obstrucción intestinal o de una hidronefrosis obstructiva con infiltración o no de uréteres por la presencia de una masa abdominal.
- Manifestaciones neurológicas diversas por infiltración del Sistema Nervioso Central (SNC).
- Presencia de síntomas generales, fundamentalmente la fiebre, sudoraciones nocturnas y pérdida de peso, sintomatología sugestiva de toma extraganglionar,

siendo los sitios más frecuentemente afectados el tracto gastrointestinal (incluyendo el anillo de Waldeyer), la piel, el SNC, tiroides, médula ósea, senos perinasales y tracto genitourinario.

La toma del anillo de Waldeyer puede asociarse a la afectación del estómago.

Por su frecuente asociación, ante todo Linfoma primario del SNC debe descartarse un estado de inmunodeficiencia de base, principalmente el VIH.

Exploración clínica:

- Precisar la presencia de adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, toma del anillo de Waldeyer y otras posibles zonas afectadas que puedan ser detectadas por la clínica.

Diagnóstico histopatológico:

El diagnóstico inicial del LDCGB debe ser histopatológico a partir de una biopsia de tejidos por parafina; los resultados de los estudios citológicos realizados por medio de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) son orientadores, pero no de certeza y tampoco permite determinar el subtipo histológico, es por ello que deben ser corroborados por estudio histológico; en casos excepcionales y cuando sea imposible tomar muestra de tejido para realizar el estudio histológico, este método diagnóstico o el "trucut" pueden ser considerados para el diagnóstico

inicial, siempre que sea factible la realización de los estudios de inmunohistoquímica en la muestra obtenida.

Generalmente la muestra de tejido para biopsia se toma de los ganglios de mayor tamaño, de ser posible un ganglio completo y en los ganglios inguinales, debido a la frecuente inflamación los mismos, no se deben hacer biopsias en caso de existir adenopatías sospechosas en otras áreas ganglionares periféricas.

Cuando el diagnóstico se hace por la biopsia de un sitio extraganglionar es aconsejable realizar también una biopsia de un ganglio, excepto cuando no hay la menor duda en el diagnóstico.

Los estudios de inmunohistoquímica y marcadores biológicos complementan al patrón histológico en el diagnóstico del LDCGB y son frecuentes los resultados siguientes:

Inmunohistoquímica: CD20+, CD19+, CD22+, CD79a+, CD3-, CD5-, CD45+,
CD10 +/-, Ciclina D1+/-, CD38+/-, CD138+/-, CD30+/-,
ALK- /+, KI 67+, P53+.

• **Marcadores biológicos:** bcl-2, bcl-6 y el cMYC.

Clasificación

Subtipos histológicos: Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008 se incluyen solo los de origen B: **(ANEXOS 1 y 2).**

- LDCGB primario de SNC.
- LDCGB primario de mediastino.
- LDCGB asociado con inflamación crónica.
- LDCGB abundante en histiocitos / linfocitos T.
- LDCGB derivado en HHV8-multicéntrico asociado.
- LDCGB positivo al virus Epstein-Barr del anciano.
- LDCGB primario cutáneo tipo "leg".
- LDCGB intravascular.
- LDCGB positivo ALK.

Conducta inicial: Realizar

- **Interrogatorio exhaustivo:** Importante determinar la presencia de síntomas generales, principalmente los denominados (síntomas "B") que son :
 - Fiebre de causa no precisada.
 - Sudoraciones nocturnas.
 - Pérdida de peso \geq del 10% del peso corporal en los últimos 6 meses sin causa demostrable.
- **Examen físico:** Importante el determinar la presencia de áreas ganglionares periféricas afectadas, hepatomegalia, esplenomegalia, Anillo de Waldeyer (por ORL), manifestaciones neurológicas, etc..
- **Examen ORL:** Para todos los pacientes y si existe evidencia de enfermedad a este nivel, realizar panendoscopia digestiva alta para precisar la presencia o no de toma del tracto gastrointestinal superior.

Estudios complementarios:

- Hematológicos:

Hemograma completo (hemoglobina, hematocrito, conteo total de leucocitos con diferencial y conteo de plaquetas), conteo de reticulocitos, eritrosedimentación, Coagulograma y fibrinógeno.

- Química sanguínea:

Glicemia, urea, creatinina, uratos, ASAT, ALAT, FAS, DHL, GGT, bilirrubina, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, electroforesis de proteínas y cuantificación de inmunoglobulinas.

- Estudios serológicos y microbiológicos:

VDRL, VIH, antígeno VHB, anticuerpos anti-VHC, HTLV-I, virus Epstein-Barr (EBV), herpes virus tipo 8.

- Banco de sangre: Prueba de Coombs y grupo sanguíneo.

- Imagenología:

- Radiografía simple de tórax anteroposterior (AP) y lateral.

- Ultrasonografía de abdomen, pelvis y áreas ganglionares periféricas.

- Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis, con contraste de ser necesario.

La TAC de tórax se debe realizar independiente del resultado de la radiografía de tórax, pues es más segura para detectar anomalías parenquimatosas,

afectación de la pared torácica, del pericardio y ganglios retrocardíacos, sobre todo cuando hay afectación mediastinal, además puede eliminar los casos falsos positivos.

En el estudio del bazo se plantea que el ultrasonido tiene más precisión que la TAC en detectar su afectación. La presencia de lesiones nodulares no quísticas se considera como evidencia de afectación esplénica extensa. No debe considerarse como afectación esplénica la presencia de una esplenomegalia mínima no palpable o que solo se palpe su punta o un bazo aumentado de tamaño en ultrasonido o en TAC sin lesiones nodulares.

Se debe recordar que los resultados de todos los estudios imagenológicos se complementan, no son sustitutos.

- TAC de cráneo: ante la sospecha de infiltración a este nivel.
- Resonancia magnética nuclear (RMN): Casuísticamente.
- Gammagrafía pancorporal con Gallium-67: no se le concede de valor en la actualidad, aunque puede ser de ayuda para diferenciar entre tumor activo o fibrosis post-tratamiento.
- Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) o quirúrgica: Se toma de cualquier otra lesión sospechosa.
- Medulograma con biopsia de médula ósea (BMO): Está indicada en todos los pacientes.

- Laparoscopia con biopsia hepática: Se indica casuísticamente basándose en los hallazgos clínicos, anomalías de los estudios de la función hepática o por sospecha imagenológica de infiltración de ese órgano.
- Estudio del LCR con profilaxis del SNC: En casos específicos.
- Otros estudios: Casuísticamente de ser necesarios.
- **Tomografía por emisión de positrones (PET-TAC):** Aunque aún no disponemos con esta posibilidad diagnóstica, debemos señalar que en la actualidad se considera de gran valor para evaluar la presencia o no de enfermedad residual después del tratamiento, incluso se plantea que su resultado es orientador de asumir o no la realización de otras conductas terapéuticas específicas.

Estadiación.

Con los resultados de los estudios antes señalados se realiza la estadiación inicial (extensión) combinando los criterios de Ann Arbor / Costwold (**ANEXO 3**), aspecto este indispensable para la programación del Protocolo Terapéutico a imponer.

La determinación del estadio se basa en:

- Elementos del interrogatorio.
- Hallazgos clínicos.
- Estudios imagenológicos.

- Estudios biópsicos realizados: médula ósea, hígado u otros tejidos.

Estos resultados determinarán los siguientes estadios:

- Localizados (I - II) o Avanzados (III - IV)
- Ausencia (A) o presencia (B) de los síntomas generales antes señalados
- Toma extraganglionar (e) - Toma esplénica (s) o
- Gran masa tumoral localizada (x) (conocido como masa "bulky").

Pronóstico.

Actualmente, además del estadio a la hora de tomar la decisión de la terapéutica inicial, también se toman en consideración algunos elementos considerados como de valor pronóstico para "predecir" su posible respuesta a corto y largo plazo, llegando en algunos casos a definir posteriormente la realización o no de procederes terapéuticos específicos.

En la práctica médica actual los criterios más empleados son los establecidos por el Índice Pronóstico Internacional (IPI), que para pacientes de cualquier edad establece cinco factores pronóstico y que, al sumarse y agruparse en cada paciente, determinan categorías o Grupos de riesgo que reflejan diferentes posibilidades evolutivas de la enfermedad. **(ANEXO 4)**

Estos cinco factores pronóstico son los siguientes:

- Edad: < ó = 60 años vs >60 años. - Estado general: ECOG 0-1 vs ECOG 2-4.

- Estadio: I - II vs III - IV.
- Número de territorios extra-ganglionares afectados: ≤ 1 vs > 1
- Valor de la Deshidrogenasa Láctica (DHL) sérica: Normal (N) vs Elevado (N+1).

Quedando confeccionados 4 Grupos de riesgo:

- **Riesgo bajo:** 0-1 punto (ausencia o presencia de un factor adverso).
- **Riesgo intermedio-bajo:** 2 puntos (presencia de dos factores adversos).
- **Riesgo intermedio-alto:** 3 puntos (presencia de tres factores adversos).
- **Riesgo alto:** 4-5 puntos (presencia de cuatro o cinco factores adversos).

Posteriormente surgió el IPI limitado a pacientes de 60 años o menos, y que toma en consideración solo tres factores pronóstico: **(ANEXO 4)**

- Estadio III vs IV
- ECOG 0-1 vs 2-4.
- Valor de la DHL: N vs N+1.

Para determinar el Grupo de riesgo de cada paciente en particular se procede igual que en el IPI para todas las edades y se agrupan en cuatro Grupos de riesgo:

- **Riesgo bajo:** 0 punto (ausencia de factor adverso).
- **Riesgo intermedio-bajo:** 1 punto (presencia de un factor adverso).
- **Riesgo intermedio-alto:** 2 puntos (presencia de dos factores adversos).
- **Riesgo alto:** 3 puntos (presencia de tres factores adversos).

El Índice o escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) se define de la forma siguiente: **(ANEXO 5)**

0: actividad normal. 1: sintomático, pero ambulatorio.

2: encamado < 50% del tiempo. 3: encamado > 50% del tiempo.

4: encamado 100% del tiempo.

Determinando una escala de cuatro categorías o Grupos de riesgo para darle un puntaje en el IPI:

- **Riesgo bajo:** Escala 0-1.

- **Riesgo intermedio-bajo:** Escala 2.

- **Riesgo intermedio-alto:** Escala 3.

- **Riesgo alto:** Escala 4.

Recomendaciones terapéuticas.

Para la estrategia terapéutica a imponer en cada paciente en particular, además del estadio y del Grupo pronóstico en el cual se ha estratificado, se toman en consideración las co-morbilidades que éste puede presentar pues, en ocasiones, son de tal importancia o magnitud que limitan o contraíndican posibilidades terapéuticas específicas.

En la terapéutica de los LNH de histología agresiva, donde se incluye el LDCGB, inicialmente fueron impuestos esquemas de poliquimioterapia (denominados de “primera generación”) como el COP (ciclofosfamida + vincristina + prednisona) (**ANEXO 6**), con los que se lograba una Remisión Completa (RC) de 45-53% y una Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) de 30-37%.

Posteriormente con la incorporación de la doxorubicina (rubidomicina) a la quimioterapia en el clásico esquema denominado CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona), al que luego se le añadió la bleomicina (CHOP-Bleo) **(ANEXO 6)** mejoraron los resultados obtenidos, llegando a obtenerse hasta 47-57% de RC.

Con la incorporación de otros esquemas de poliquimioterapia (conocidos como de “tercera generación”), se logra alcanzar 68-86% de RC y de 58-69% de Sobrevida Global (SG) a los 36 meses, estos esquemas incorporan, entre otros medicamentos, las dosis intermedias o altas de metotrexate con rescate folínico y la infusión medicamentosa continua; ejemplo de dichos esquemas son el PROMACE/CYTABOM (prednisona + metotrexate + doxorubicina + ciclofosfamida + etopósido / citosar + bleomicina + vincristina + metotrexate), el EPOCH (etopósido + prednisona + prednisona + vincristina + ciclofosfamida + doxorubicina) **(ANEXO 6)**, el MACOP-B (adriamicina + ciclofosfamida + metotrexate + vincristina + bleomicina + prednisona) **(ANEXO 7)**, siendo privativo de cada grupo de trabajo bajo cuya atención se encuentran pacientes con esta enfermedad, el seleccionar el esquema a utilizar debido a que los resultados que se obtienen con estos esquemas son muy similares entre sí en cuanto al porcentaje de RC y de sobrevida.

Es imprescindible señalar que con los esquemas de “tercera generación” se reporta la obtención de un mayor número de RC, pero al comparar los resultados obtenidos con estos esquemas en SLE y SG a los 5 años con los obtenidos con esquemas “clásicos” convencionales, como el CHOP y sus variantes, éstos resultan muy similares y son la base del planteamiento de muchos autores que apoyan el uso de los esquemas “clásicos” sobre otros más agresivos, con los que se obtienen resultados similares, pero con un mayor número de manifestaciones tóxicas.

Cuando se analizan los resultados terapéuticos obtenidos en los pacientes de los diferentes grupos de riesgo acorde con los criterios del IPI, se encuentra diferencias con respecto al porcentaje de RC, SLE y SG por ejemplo, en los pacientes estratificados en el grupo de riesgo bajo se obtiene 87% de RC y una probabilidad de SG a los 5 años del 73%, mientras que en los de riesgo alto se obtiene 44% de RC y una SG a los 5 años de solo 26%.

En sentido general, los pacientes con dos o más factores de riesgo tienen menos de 50% de posibilidad de sobrevivir a los 5 años y, por dicho motivo, es tendencia general tratarlos de forma más agresiva.

Los resultados de los estudios de inmuno-histoquímica en el diagnóstico de los LNH han definido marcadores biológicos que en la actualidad son elementos a

considerar en la terapéutica inicial a imponer; ejemplo de ello lo tenemos en la determinación del antígeno CD20, el cual está presente en más del 95% de los linfocitos B y que es marcador prácticamente indispensable para el diagnóstico del LDCGB.

El surgimiento de anticuerpos monoclonales con “diana” sobre marcadores linfocitarios específicos y su incorporación al arsenal terapéutico, han aportado una mejoría evidente en la evolución de estos pacientes, ejemplo de esto lo tenemos con el Rituximab (Mabthera®, Rituxan®, La Roche, Basilea, Suiza), primer anticuerpo monoclonal quimérico murino / humano obtenido por ingeniería genética autorizado para uso clínico y con especificidad anti CD20 (Ac Mo anti CD20) el cual, al incorporarse al CHOP (Ac Mo anti CD20 - CHOP) **(ANEXO 8)**, produce sinergismo antitumoral con incremento de la respuesta terapéutica favorable en términos de RC, SLE y SG con reportes del incremento de la sobrevida entre un 10-15% en pacientes de todas las edades y llegando a incorporar un nuevo Índice Pronóstico conocido como el R-IPi **(ANEXO 9)** y adicionándosele a estos favorables resultados, no existe evidencia alguna del incremento de la toxicidad relacionada con dicho esquema terapéutico.

Si actualmente la terapéutica inicial para el LDCGB muestra muy buenos resultados, eso no ocurre así con los esquemas para el tratamiento para los pacientes refractarios o en recaída de la enfermedad, conocidos como de

“segunda línea” o “de rescate” y, pese a que dichos esquemas son de gran intensidad y con una toxicidad importante, como son el ESHAP, MiCMA, ICE **(ANEXO 10)** entre otros combinados o no con Ac Mo anti CD20, se obtiene en los pacientes muy baja respuesta favorable y de corta duración.

Tomando en consideración todos los elementos señalados anteriormente es que procedemos a la actualización de este Protocolo de Asistencia Médica para el Estudio y Tratamiento del Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B y que se aplica a todos los pacientes con este diagnóstico atendidos en nuestro Servicio.

Evaluación.

1. CRITERIO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL:

- Remisión completa (RC):

Ausencia de evidencias de la enfermedad clínicas, imagenológicas o de otro tipo, evaluadas cuatro semanas o más después de terminado el tratamiento programado.

- Remisión completa no confirmada (RC_N):

Pacientes asintomáticos en los cuales solo hay persistencia de alguna anormalidad imagenológica no concluyente en sitios con enfermedad previa.

- Remisión parcial (RP):

Disminución de un 50% o más del diámetro de las lesiones mensurables al diagnóstico.

- Enfermedad refractaria (ER) o Progresión:

- Aparición de lesiones en sitios diferentes a los de la enfermedad al diagnóstico.
- Disminución de < 50% del diámetro de las lesiones mensurables al diagnóstico después de finalizado el tratamiento..

- Recaída (Rec):

Reaparición de la enfermedad después de obtenida la RC con el tratamiento inicial.

PROTOCOLO TERAPÉUTICO.

- ESTADIOS LOCALIZADOS: I-II (Según Ann Arbor y Costwold).

- ESTADIO I-II. No “bulky” en Grupos bajo o bajo-intermedio (IPI)

- PRIMERA OPCIÓN DE ESQUEMA DE POLIQUIMIOTERAPIA (PQT):

Ac Mo anti CD20 - CHOP cada 21 días por 6 ciclos

- SEGUNDA OPCIÓN DE ESQUEMA DE PQT:

(No disponibilidad o intolerancia al Ac Mo anti CD20)

CHOP cada 21 días por 6 ciclos.

- TERCERA OPCIÓN TERAPÉUTICA

Otros esquemas.

- ESTADIO I-II. Con “bulky” o en Grupos alto-intermedio o alto (IPI).

- PRIMERA OPCIÓN DE ESQUEMA DE PQT:

Ac Mo anti CD20 - CHOP cada 21 días por 6 ciclos
+
Radioterapia (ROH) de 30-36 Gy en zona "bulky".

- SEGUNDA OPCIÓN DE ESQUEMA DE PQT:

(No disponibilidad o intolerancia al Ac Mo anti CD20)

CHOP cada 14 días por 6 ciclos (*)
+
ROH de 30-36 Gy en zona "bulky".

(*) Apoyo con Factor Estimulador de Colonias Granulocíticas (FEC-G) desde el día 3 post - quimioterapia hasta el día 12 PQT.

- En caso de no contar con la posibilidad de la ROH, puede evaluarse al 6to. ciclo de tratamiento y llevarse hasta 8 ciclos según respuesta.

- TERCERA OPCIÓN TERAPÉUTICA

Otros esquemas de PQT con o sin ROH (según posibilidades)

- **Estudio del LCR + profilaxis del SNC en:**

Infiltración testicular, perinasal, médula ósea, epidural o masas retroperitoneales voluminosas con:

12, 5 mgs. de Metotrexate + 4 mgs. de Betametasona.

- Se realizará al inicio del tratamiento y de ser negativa, repetir previo al inicio de la ROH y al concluir el Protocolo terapéutico.

- Si el resultado inicial es positivo: Conducta consecuente.

- CONDUCTA DURANTE y SEGÚN RESPUESTA AL TRATAMIENTO

INICIAL:

- Evaluación intermedia al concluir la PQT y si respuesta favorable, continuar con la ROH.

- Evaluación final a las 4 semanas de concluido el tratamiento planificado:

- Si se alcanza la REMISIÓN COMPLETA:

- En pacientes no “bulky” en Grupo Bajo o Bajo-Intermedio (IPI):

Seguimiento periódico cada 3 meses por 2 años; luego cada 6 meses por 2 años y luego anual hasta completar 10 años.

- En pacientes con “bulky” o en Grupo Alto-Intermedio o Alto (IPI):

- Valorar casuísticamente TPHa o

- Seguimiento periódico cada 3 meses por 2 años; luego cada 6 meses por 2 años y luego anual hasta completar 10 años.

- Se alcanza la REMISIÓN PARCIAL:

- Si solo persiste una pequeña y única lesión localizada:

- Valorar la ROH o

- Pasar a esquemas de PQT de 2da. línea y re - evaluar al 3º ó 4º ciclo.

- Si se alcanza la RC o se demuestra quimiosensibilidad: TPHa.

- Si no alcanza RC ni demuestra quimiosensibilidad:

Individualizar la terapéutica y el seguimiento.

- SI RECAÍDA:

- Pasar a esquemas de PQT de 2da. línea y re - evaluar al 3º ó 4º ciclo.

- **Si se alcanza la RC o se demuestra quimiosensibilidad:** TPHa

- ESTADIOS AVANZADOS. III - IV (Criterios de Ann Arbor y Costwold).

A. ESQUEMA DE PQT DE ELECCIÓN:

- PRIMERA OPCIÓN:

Ac Mo anti CD20 - CHOP cada 21 días por 6-8 ciclos

- SEGUNDA OPCIÓN:

(No disponibilidad o intolerancia al Ac Mo anti CD20)

- CHOP cada 14 días por 6-8 ciclos (*) o

- MACOP-B o

- EPOCH por 6-8 ciclos (*)

- Otros esquemas.

(*) Apoyo con FEC-G desde el día 3 PQT hasta el día 12 PQT.

- Estudio del LCR + profilaxis del SNC en:

Infiltración testicular, perinasal, médula ósea, epidural o masas retroperitoneales voluminosas con:

12, 5 mgs. de Metotrexate + 4 mgs. de Betametasona.

- Si el resultado inicial es negativo: Se repetirá en el ciclo 4 y en el último ciclo del Protocolo terapéutico.

- Si el resultado inicial es positivo: Conducta consecuente.

- CONDUCTA SEGÚN RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL:

- Evaluación a las 4 semanas de concluido el tratamiento planificado:

- Si se alcanza la REMISIÓN COMPLETA:

Seguimiento periódico cada 3 meses por 2 años; luego cada 6 meses por 2 años y luego anual hasta completar 10 años.

- Si se alcanza la REMISIÓN PARCIAL:

Pasar a esquemas de 2da. línea y re - evaluar al 3º ó 4º ciclo.

- Si se alcanza la RC o se demuestra quimiosensibilidad: TPHa.

- Si no se alcanza RC ni demuestra quimiosensibilidad:

Individualizar la terapéutica y si se alcanza RC o se demuestra quimiosensibilidad: TPHa

- DE NO OBTENERSE RESPUESTA ALGUNA o NO TRIBUTARIO PARA

TPHa:

Individualizar la terapéutica y seguimiento evolutivo.

TRATAMIENTO PARA PACIENTES REFRACTARIOS o EN RECAÍDA

- OPCIONES DE ESQUEMAS DE PQT: (*) (ANEXO 10)

- ESHAP - MiCMA - ICE - Otros esquemas.

CON o SIN Ac Mo anti CD20

(*) Todos estos esquemas llevan apoyo con FEC - G.

El uso del Ac Mo anti CD20 en los esquemas de 2da. línea es controversial si el paciente lo recibió en la “primera línea” terapéutica, algunos grupos lo utilizan en todos los pacientes y otros grupos lo reservan para los pacientes con una recaída después de mantenerse al menos 6 meses en RC o no lo recibieron como parte de la terapia inicial.

- DE LOGRARSE RC, RP o DEMOSTRAR QUIMIOSENSIBILIDAD:

Valorarse para TPHa

- DE NO OBTENERSE RESPUESTA ALGUNA

Individualizar la terapéutica y seguimiento evolutivo.

- Si se demuestra quimiosensibilidad: TPHa

- DE NO SER TRIBUTARIO PARA TPHa:

Individualizar la terapéutica y seguimiento evolutivo.

- LOCALIZACIONES EXTRANODALES:

La conducta terapéutica en la mayoría de las localizaciones extranodales del

LDCGB es combinada con quimioterapia y radioterapia:

- La profilaxis del SNC se realizará según la localización.
- El esquema Ac Mo anti CD20 - CHOP por 6-8 ciclos continúa siendo de elección en la mayoría de estas localizaciones.
- En los pacientes con toma el SNC se sugiere la terapéutica con esquemas que incluyan las altas dosis de metotrexate combinado o no con altas dosis de Ara-C unido al tratamiento intratecal, el cual puede incluir según algunos autores el Ac Mo anti CD20, principalmente si existe positividad del LCR.
- La ROH post quimioterapia se indica como prevención sobre la mama y el testículo contralaterales no afectados y como consolidación en el LDCGB óseo.
- Acorde los resultados de la evaluación post tratamiento inicial se valorará casuísticamente conducta posterior, incluyendo la posible realización de un TPHa.

- PROTOCOLO PARA PACIENTES CON EDAD \geq 60 AÑOS.

En estos pacientes debe valorarse el ECOG y las co-morbilidades existentes casuísticamente para definir la terapéutica.

- ESTADIOS LOCALIZADOS: I-II. (Ann Arbor / Cotswolds).

- ESTADIO I-II. No "bulky" en Grupo Bajo o Bajo-Intermedio (IPI)
Ac Mo anti CD20 - CHOP cada 21 días por 6 ciclos

- ESTADIO II. Con "bulky" o en Grupo Alto-Intermedio o Alto (IPI).

Ac Mo anti CD20 - CHOP cada 21 días por 6 ciclos

+

ROH de 30-36 Gy en zona "bulky"

Apoyo con Factor Estimulador de Colonias Granulocíticas casuísticamente.

- SEGUNDA OPCIÓN DE ESQUEMA DE PQT:

(No disponibilidad o intolerancia al Ac Mo anti CD20)

- ESTADIO II. No "bulky" en Grupo Bajo o Bajo-Intermedio (IPI)

CHOP cada 21 días por 6 ciclos.

- ESTADIO II. Con "bulky" o en Grupo Alto-Intermedio o Alto (IPI).

CHOP cada 21 días por 6 ciclos (¥)

+

ROH de 30-36 Gy en zona "bulky".

- TERCERA OPCIÓN TERAPÉUTICA.

Otros esquemas.

Apoyo con Factor Estimulador de Colonias Granulocíticas casuísticamente.

- **Estudio del LCR + profilaxis del SNC en:**

Infiltración testicular, perinasal, médula ósea, epidural o masas

retroperitoneales voluminosas con:

12, 5 mgs. de Metotrexate + 4 mgs. de Betametasona.

- Se realizará al inicio del tratamiento y de ser negativa, repetir previo al inicio de la radioterapia y al concluir el Protocolo terapéutico.
- Si el resultado inicial es positivo: Conducta consecuente.

- CONDUCTA DURANTE y SEGÚN RESPUESTA AL TRATAMIENTO

INICIAL:

- Evaluación intermedia al concluir la PQT y si respuesta favorable, continuar con la ROH.
- Evaluación final a las 4 semanas de concluido el tratamiento planificado:

- Si se alcanza la REMISIÓN COMPLETA:

Seguimiento periódico cada 3 meses por 2 años; luego cada 6 meses por 2 años y luego anual hasta completar 10 años.

- Se alcanza la REMISIÓN PARCIAL:

- SI SOLO PERSISTE UNA PEQUEÑA LESIÓN ÚNICA LOCALIZADA:

- Valorar casuísticamente:

- ROH o

- Esquemas de 2da. línea y re - evaluar al 3º ó 4º ciclo para posible TPHa

- Si no alcanza RC ni demuestra quimiosensibilidad:

Individualizar la terapéutica y el seguimiento.

- SI RECAÍDA:

- SI SE PRESENTA COMO UNA PEQUEÑA LESIÓN ÚNICA LOCALIZADA

- Valorar casuísticamente:

- ROH o

- Pasar a esquemas de 2da. línea y re - evaluar al 3º ó 4º ciclo.

- Si se alcanza la RC o se demuestra quimiosensibilidad: TPHa.

- SI SE PRESENTA CON TOMA EN MÁS DE UNA ZONA

- Pasar a esquemas de 2da. línea y re - evaluar al 3º ó 4º ciclo :

- Si se alcanza la RC o se demuestra quimiosensibilidad: TPHa.

- ESTADIOS AVANZADOS: III - IV. (Ann Arbor / Costwold).

ESQUEMA DE POLIQUIMIOTERAPIA DE ELECCIÓN :

- PRIMERA OPCIÓN: Ac Mo anti CD20 - CHOP cada 21 días por 6-8 ciclos.

- SEGUNDA OPCIÓN: CHOP cada 21 días por 6-8 ciclos.

- TERCERA OPCIÓN: Otros esquemas.

Apoyo con Factor Estimulador de Colonias Granulocíticas casuísticamente.

- Estudio del LCR + profilaxis del SNC en:

Infiltración testicular, perinasa, médula ósea, epidural o masas

retroperitoneales voluminosas con:

12, 5 mgs. de Metotrexate + 4 mgs. de Betametasona.

- Se realizará al inicio del tratamiento y de ser negativa, repetir en el 4ª ciclo y al concluir el Protocolo terapéutico.
- Si el resultado inicial es positivo: Conducta consecuente.
- Profilaxis infecciosa: Casuísticamente.
- **CONDUCTA SEGÚN RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL:**
 - **Evaluación a las 4 semanas de concluido el tratamiento planificado:**
 - **Si se alcanza la REMISIÓN COMPLETA:**

Seguimiento periódico cada 3 meses por 2 años; luego cada 6 meses por 2 años y luego anual hasta completar 10 años.
 - **Si se demuestra REFRACTARIEDAD o REMISIÓN PARCIAL:**

Valorar casuísticamente para decidir:

 - Imponer esquemas de 2da. línea y, según el resultado que se obtenga, la realización de un TPHa.
 - **Si no se alcanza RC ni demuestra quimiosensibilidad:**

Individualizar la terapéutica y si se alcanza RC o se demuestra quimiosensibilidad valorar casuísticamente TPHa
- **DE NO OBTENERSE RESPUESTA ALGUNA o NO TRIBUTARIO PARA TPHa:**
 - Individualizar la terapéutica y seguimiento evolutivo.

- TRATAMIENTO PARA REFRACTARIOS o RECAÍDA: CASUÍSTICAMENTE

- ESHAP - ICE -GDP -DHAP - MiCMA -GeMox - Otros esquemas

CON o SIN Ac Mo Anti CD 20

- DE LOGRARSE REMISIÓN COMPLETA(RC), REMISIÓN PARCIAL (RP)

o DEMOSTRAR QUIMIOSENSIBILIDAD:

Valorarse casuísticamente para TPHa.

- DE NO OBTENERSE RESPUESTA ALGUNA

Individualizar terapéutica y seguimiento evolutivo.

- Si se demuestra quimiosensibilidad;

Valorarse casuísticamente para TPHa.

- DE NO SER TRIBUTARIO PARA TPHa:

Individualizar terapéutica, incluyendo tratamiento paliativo y seguimiento evolutivo.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS en LDCGB.

- COMO “PRIMERALÍNEA”.

El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos autólogo (TPHa) es el indicado en el LDCGB, excepcionalmente lo es el Alogénico.

La realización en la actualidad del TPHa como parte del esquema de “primera línea” debe ser valorado solo en casos excepcionales.

Los resultados de diversos estudios señalan que la sobrevida es similar entre los pacientes que solo reciben poliquimioterapia convencional y los que son sometidos a las altas dosis de quimio-radioterapia seguido de un TPHa, pero con una morbilidad y mortalidad superior en los sometidos a TPHa.

Este planteamiento es válido incluso para pacientes en los Grupos intermedio-alto y alto acorde los criterios del IPI, ejemplo de ello lo tenemos en los resultados de diversos estudios, uno de ellos randomizó los pacientes en dos grupos:

- El grupo A recibió 8 ciclos de esquemas similares al CHOP con o sin Ac Mo anti CD20.
- El Grupo B recibió 6 ciclos de esquemas similares al CHOP con o sin Ac Mo anti CD20 seguido de TPHa.

Se observó que los pacientes del Grupo B tuvieron una tasa de SLE mayor que los del Grupo A a los 2 años de observación (69% vs 56%), pero la tasa de SG fue similar en igual período de observación (74% vs 71%).

Resultados similares a los anteriormente señalados han sido reportados por otros grupos de trabajo, y por ello se plantea que el TPHa debe considerarse como terapéutica para pacientes con enfermedad en recaída o refractariedad que demuestre quimiosensibilidad.

- EN PACIENTES REFRACTARIOS o en RECAÍDA

A pesar de los significativos avances alcanzados en la terapéutica del LDCGB, la mayoría no alcanzan curación con la terapia convencional inicial y al recaer, aproximadamente el 60% permanecen sensibles a la terapéutica, pero menos de 10% logran una SLE prolongada con una 2da. línea de tratamiento.

Los pacientes con refractariedad terapéutica al esquema de “primera línea” raramente alcanzan RC con una 2da. línea terapéutica.

Los pacientes que alcanzaron RC con el esquema de “primera línea” y se detecta una posible recaída, los estudios imagenológicos pueden ser orientadores de ello, pero debe ser confirmada por biopsia pues puede tener un cambio en su histología, ser expresión de otra patología concomitante, etc.

Al confirmarse la refractariedad o recaída, se debe imponer poliquimioterapia sistémica con o sin Ac Mo anti CD20 y posteriormente TPHa, siempre en pacientes cuya enfermedad sea quimiosensible y no existir co-morbilidades, que contraindiquen la realización del proceder.

Con esta terapéutica de 2da.línea es poco frecuente que se logre una 2da. RC, y de alcanzarse es de corta duración por el contrario, los pacientes que responden a una 2da.línea de tratamiento y posteriormente reciben un TPHa, mantienen una buena respuesta de larga duración.

Numerosos son los esquemas de 2da.línea utilizados previo al TPHa, como es el ICE, ESHAP, DHAP, GDP, GemOx, **(ANEXO 10)** etc., ninguno de ellos tienen drogas con resistencia cruzada a altas dosis y no existe demostrada superioridad entre ellos.

Del esquema de 2da.línea se administran de 2-3 ciclos, posteriormente se re-evalúa el paciente y si se ha obtenido respuesta favorable se procede al TPHa.

A manera de conclusión, en pacientes con diagnóstico de LDCGB el TPHa es recomendado en:

- Pacientes en recaída o refractarios con enfermedad quimiosensible.
- La sangre periférica es la fuente de procedencia ideal para el TPHa.
- La edad **NO ES CONTRAINDICACIÓN** para el TPHa, aunque los resultados son superiores en pacientes jóvenes.

Se debe evaluar “edad fisiológica” y no la “edad cronológica”.

- El TPHa “en tándem” no es recomendable.
- **NO** está demostrada la efectividad del uso del Ac Mo anti CD20 como terapia de mantenimiento post TPHa.

-Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Alogénico (TPHA) en LDCGB.

El TPHA brinda dos beneficios potenciales sobre el TPHa:

- Injerto libre de células tumorales.
- Posible efecto injerto vs tumor

Estudios realizados sobre el TPHA con regímenes condicionantes mieloablativos en pacientes con LDCGB reportan una elevada morbilidad y mortalidad relacionada con el proceder y sus resultados son similares en SLE con el TPHA, es por ello que se recomienda considerar el TPHA para pacientes que presentan:

- Fallo en la movilización del "stem cell". - Recaída posterior a un TPHA.

NO está del todo definida la posible indicación y resultados del TPHA con regímenes condicionantes no mieloablativos en pacientes con diagnóstico de LDCGB en recaída posterior a un TPHA.

INFORMACIÓN A PACIENTES y FAMILIARES.

Al ingreso de los pacientes en los cuales el diagnóstico fue realizado o verificado en nuestra Institución se le informará, conjuntamente con sus familiares, sobre el mismo y los procedimientos a los cuales será sometido con el fin de arribar al estadio (extensión) de la enfermedad, igual proceder se efectuará con aquellos pacientes en los cuales el diagnóstico es sospechado y se les realizará los estudios biopsicos correspondientes para llegar al diagnóstico definitivo.

En ambos casos se solicitará del paciente por escrito y en modelo establecido en el Servicio (**ANEXO 11**), su Consentimiento Informado para la realización de los estudios pertinentes, incluyendo aquellos que impliquen algún riesgo para el mismo.

Concluidos los estudios de estadiación se brindará al paciente y familiares una información detallada sobre la enfermedad, el tratamiento a seguir, el pronóstico

con su correspondiente seguimiento, lo cual también debe ser aprobado por el paciente con constancia escrita en el modelo establecido.

Esta información se hará con la mayor claridad y prudencia dándole respuesta a todas las inquietudes y dudas al respecto.

Indicadores

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% de personal calificado disponible para la aplicación del protocolo.	≥ 95%
Recursos materiales	% de disponibilidad de estudios de laboratorio e imagenológicos para el diagnóstico y evaluación inicial de los pacientes incluidos en el protocolo.	≥ 95%
	% de disponibilidad de medicamentos para la aplicación del protocolo.	≥ 95%
	% de disponibilidad de estudios de laboratorio e imagenológicos para la re - evaluación y seguimiento evolutivo	≥ 95%
Recursos organizativos	% de planillas para la recolección de los datos	100%
	% de incorporación a la base de datos	100%

Indicadores de procesos	Estándar
% de pacientes con diagnóstico de certeza de LDCGB en los que se realizan todos los estudios señalados en el PA, para determinar el Estadio y el Grupo Pronóstico.	≥ 95%
% del total de pacientes que cumplan todo el plan terapéutico del esquema de primera opción programado en el PA	≥ 95%
% de pacientes en los que se realizarán todos los estudios señalados en el PA para la re - evaluación, al final de la terapéutica inicial	≥ 95%
% de pacientes que no obtuvieron remisión completa y que cumplen todo el plan terapéutico de segunda línea programado en el PA	≥ 90%
Indicadores de resultados	Estándar
% de pacientes con estadios tempranos que lograron remisión completa (RC) con el tratamiento inicial.	≥ 85%
% de pacientes con estadios avanzados que lograron remisión completa (RC) con el tratamiento inicial.	≥ 75%
% de pacientes con estadios tempranos que no alcanzaron RC o en recaída en el primer año del diagnóstico.	< 15%
% de pacientes con estadios avanzados que no alcanzaron RC o en recaída en el primer año del diagnóstico.	< 25
% de pacientes que alcanzaron respuesta favorable (RF) con esquemas de “segunda línea”.	> 30

Bibliografía

Armitage, J.O. (2007). How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 110:29.

Coiffier, B., Thieblemont, C., van Den Neste, E., et al. (2010). 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; 116: 2040-5.

Fleury, I., Chevret, S., Pfreundschuh, M., et al. (2014). No Increased risk of secondary neoplasms in patients treated with rituximab for non-Hodgkin's lymphoma : a meta-analysis of 9 trials. abstract. Blood [Internet]. 2014[cited 2012 Jan 10];124(21). Recuperado de <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/1659.abstract?sso-checked=true>.

Freedman, A.S., Aster, J.C. (2013) Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. UoToDate[Internet] [cited 2012 Jan 10]. Recuperado de: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-non-hodgkin-lymphoma>.

Freedman, A.S., Friedberg, J.W. (2013). Evaluation, staging, and prognosis of non-Hodgkin lymphoma. UoToDate[Internet] [cited 2012 Jan 10]. Recuperado de: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-staging-of-non-hodgkin-lymphoma>.

Freedman, AS., Friedberg, JW(2013) Initial treatment of advanced stage diffuse large B cell lymphoma. UoToDate. [Internet] [cited Mar 2013

Freedman, A.S., Friedberg, J.W. (2013). Treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. UoToDate[Internet].[cited 2013 mar 12]. Recuperado de: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-staging-of-non-hodgkin-lymphoma>.

Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., et al. (2010). Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol; 28:4184.

Gisselbrecht, C., Schmitz, N., Mounier, N., et al. (2012). Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. J Clin Oncol; 30:4462.

Muñío, J.E., Pérez R, G., Pérez V, D. (2011). Linfomas no hodgkin. Manual de Prácticas Médicas [Internet]. La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2012[citado 10 Ene 2011]. Recuperado de <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/lnhameiarreglado.pdf>.

Oliansky, D.M., Czuczman, M., Fisher, R.I., et al. (2011). The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*; 17:20.

Persky, D.O., Unger, J.M., Spier, C.M., et al. (2008). Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved - field radiotherapy for patients with limited - stage aggressive B - cell lymphoma. *J Clin Oncol*; 26:2258-63.

Pfreundschuh, M., Trümper, L., Osterborg, A., et al. (2006). CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7:379-91.

Pfreundschuh, M., Kuknt, E., Trumper, L. (2010). Randomised intergroup trial of first line treatment for young low-risk patients (<61 years) with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab - 6-year follow-up of the Mint study of the Mabthera International Trial (MInT) group. *Blood*.;116:55.

Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento para los Linfomas no Hodgkin. Servicio de Hematología. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana. Cuba.

Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R. (2005) Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. ;23:5027-33.

Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U. et al. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical. Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v116–v125.
doi:10.1093/annonc/mdv304

Vitolo, U., Seymour, J.F., Martelli, M. et al. (2016). Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v91–v102. doi:10.1093/annonc/mdw175
Published online 4 July 2016

Yoon, Sh., Yoon, D.H., Kim, Sh. et al. (2014). Proposal of new prognostic index for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Rituximab era. Abstract. Blood[Internet]. 2014[cited 2012 Jan 10];124(21). Recuperado de:
<http://www.bloodjournal.org/content/124/21/1668.abstract?sso-checked=true>.

ANEXO 1.

CLASIFICACIÓN OMS / REAL DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES. (EXLUYENDO EL LINFOMA DE HODGKIN).

- NEOPLASIAS DE CÉLULAS B.

Neoplasias de células B precursoras:

- Leucemia Linfoblástica / Linfoma Linfoblástico de células B precursoras.

Neoplasias de células B maduras (periféricas):

- Leucemia Linfoide Crónica / Linfoma Linfocítico de células pequeñas.
- Leucemia Prolinfocítica de células B.
- Leucemia de Células Peludas.
- Linfoma B ganglionar de la zona marginal (\pm células B monocitoides).
- Linfoma B esplénico de la zona marginal (\pm linfocitos vellosos).
- Linfoma B extraganglionar de la zona marginal de tipo MALT.
- Linfoma folicular.
- Linfoma Linfoplasmocitoide.
- Mieloma / Plasmocitoma.
- Linfoma de cavidades serosas.

- Linfoma difuso de células grandes B.
- Linfoma B mediastinal de células grandes.
- Linfoma de Burkitt / Leucemia de células de Burkitt.
- Linfoma del Manto.

- NEOPLASIAS DE CÉLULAS T y NK

Neoplasias de células T precursoras:

- Leucemia Linfoblástica Aguda de células T / Linfoma Linfoblástico de células T.

Neoplasias de células T y NK maduras (periféricas):

- Leucemia Linfocítica Crónica de células T.
- Leucemia Prolinfocítica de células T.
- Leucemia Linfocítica de células T granulares.
- Leucemia / Linfoma de células T del adulto (HTLV-I +).
- Leucemia de células NK agresiva.
- Linfoma extraganglionar de células T / NK tipo nasal.
- Linfoma de células T intestinal tipo enteropatía.
- Linfoma hepatoesplénico de células T gamma / delta.
- Linfoma subcutáneo de células T tipo paniculitis.
- Linfoma de células grandes anaplásico de células T / nula tipo sistémico primario.
- Linfoma de células grandes anaplásico de células T / nula, tipo cutáneo primario.
- Linfoma angioinmunoblástico de células T.
- Linfoma T periférico (no caracterizado de otro modo).
- Micosis Fungoide / Síndrome de Sézary.

ANEXO 2.

CLASIFICACIÓN REAL / OMS PARA LOS LNH. (SUBCLASIFICADA ACORDE SU AGRESIVIDAD CLÍNICA).

LNH INDOLENTES.

- INMUNOFENOTIPO B:

- LNH linfocítico pequeño / Leucemia Linfoide Crónica.
- LNH linfoplasmocítico / Macroglobulinemia de Waldenström.
- Mieloma Múltiple / Plasmocitoma.
- Tricoleucemia.
- LNH de la zona marginal.
- LNH Folicular (grados I y II).
- LNH de células del Manto.●

- INMUNOFENOTIPO T:

- Leucemia de linfocitos grandes granulares. - Micosis Fungoide.
- Leucemia Prolinfocítica. - Neoplasias de células Natural Killer.
- Leucemia linfocítica de células Natural Killer grandes granulares.

LNH AGRESIVOS.

- INMUNOFENOTIPO B:

- LNH Folicular (grado III)
- LNH Difuso de células grandes B.
- LNH de células del Manto•

- INMUNOFENOTIPO T:

- LNH de células T periférico.
- LNH Anaplástico de células grandes B / T / células nulas.

LNH ALTAMENTE AGRESIVOS.

- INMUNOFENOTIPO B:

- LNH de Burkitt.
- Leucemia / Linfoma Linfoblástico de Precursores B.

- INMUNOFENOTIPO T:

- Leucemia / Linfoma de células T del adulto.
- Leucemia / Linfoma Linfoblástico de Precursores T.

- El LNH de células del Manto puede comportarse clínicamente como indolente o agresivo.

Adapted from Jaffe E, Harris NL, Stein H, et al: Introduction and overview of the classification of lymphoid neoplasms. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC, 2008, pp 158 - 66.

ANEXO 3.

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS SEGÚN CRITERIOS DE ANN ARBOR MODIFICADA POR COTSWOLDS.

- ESTADIO I:

Afectación de una región ganglionar aislada (I) o afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (I_e).

- ESTADIO II:

Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado de diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático asociado a sus ganglios regionales con o sin afectación de otras regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II_e).

- ESTADIO III:

Afectación de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma (III), lo cual puede estar acompañado por la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático asociado (III_e) o del bazo (III_s) o de ambos (III_{e+s}). Este estadio se subdivide en:

- III₁: Afectación del abdomen limitada al abdomen superior, por encima de la vena renal.
- III₂: Afectación de ganglios pélvicos o para-aórticos

- ESTADIO IV:

Afectación diseminada (multifocal) de uno o más órganos extralinfáticos con o sin ganglios afectados o afectación de un órgano extralinfático aislada con afectación ganglionar distante (no regional).

Subclasificación de los estadios: (aplicable a todos)

- A: Ausencia de síntomas generales
- B: Presencia de síntomas generales (uno o más de los siguientes):
 - Pérdida de peso inexplicada del 10% o más en seis meses previos al diagnóstico.
 - Sudoración nocturna.
 - Fiebre inexplicada con temperatura mayor de 38° C.

LEYENDA.

- e: Sitio extranodal. - s: Bazo
- x: Gran masa tumoral localizada:
 - Masa mediastinal >1/3 del diámetro máximo del tórax o
 - Cualquier área ganglionar > de 10 cm.

ANEXO 4.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI).

- **PARA TODOS LOS PACIENTES (general):**

- EDAD: ≤ 60 años vs > 60 años.
- ESTADO GENERAL: ECOG 0 - 1 vs ECOG 2 - 4.
- ESTADIO: I / II vs III / IV.
- No. DE TERRITORIOS EXTRAGANGLIONARES AFECTADOS:
 ≤ 1 vs > 1
- DHL SERICA: VALOR NORMAL (N) vs ELEVADA (N + 1).
- **PARA PACIENTES CON EDAD IGUAL o MENOR DE 60 AÑOS:**
 - ESTADO GENERAL: ECOG 0 - 1 vs ECOG 2 - 4.
 - ESTADIO: (I / II vs III / IV)
 - DHL SERICA: N vs N + 1.

En cada paciente de forma individual al diagnóstico de la enfermedad se procede otorgar un punto a cada uno de los factores de riesgo considerados en el IPI como de Pronóstico desfavorable que esté presente y su total determina el Grupo Pronóstico correspondiente en el cual se ubicará al enfermo.

GRUPO PRONÓSTICO	No. DE FACTORES DESFAVORABLES	
	Para TODOS los pacientes	Para pacientes de 60 años o menos.
BAJO	0 ó 1	0
BAJO - INTERMEDIO	2	1
ALTO - INTERMEDIO	3	2
ALTO	4 ó 5	3

ANEXO 5.

**ESCALA PARA EL “STATUS PERFORMANCE” SEGÚN EL EASTERN
COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG. ZUBROD).**

ESCALA ECOG	STATUS PERFORMANCE
0	Vida normal sin limitación de ningún tipo.
1	Limitación para actividades que requieran grandes esfuerzos físicos. Completamente ambulatorio y capaz para llevar a cabo trabajos ligeros.
2	Se vale por sí mismo pero es incapaz de realizar cualquier actividad. Puede deambular más del 50% del tiempo de vigilia.
3	No se vale por sí mismo. Encamado o en sillón más del 50% del tiempo de vigilia.
4	Completamente inválido. Encamado o en sillón todo el tiempo.

ANEXO 6.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS.

ESQUEMA DROGAS	DOSIS (x m ² SC) y VÍA ADMINISTRACIÓN	DIAS DEL CICLO	FRECUENCIA
COP			Cada 21 - 28 días
Ciclofosfamida	650 mgs. / EV	1 y 8	
Vincristina	1.4 mgs. / EV (máximo 2 mgs.)	1 y 8	
Prednisona	40 mgs. / vo	1 al 14	
CHOP			Cada 14 ^(*), 21 ó 28 días
Ciclofosfamida	750 mgs. / EV	1	
Adriamicina	50 mgs. / EV	1	
Vincristina	1.4 mgs. / EV (máximo 2 mgs.)	1	
Prednisona	100 mgs. / vo (DT: diaria)	1 al 5	
CHOP-Bleo			Cada 21 - 28 días
CHOP +	Igual dosis y vía		
Bleomicina	10 mgs. / EV o IM	1 y 5	
EPOCH			Cada 21 - 28 días
Etopósido	50 mgs. / EV (IC de 24 hs.)	1 al 4	
Adriamicina	10 mgs. / EV (IC de 24 hs.)	1 al 4	
Vincristina	0.5 mgs. diario / EV en IC de 24 hs.(DT: 2 mgs.)	1 al 4	
Ciclofosfamida	750 mgs. / EV	5	
Prednisona	100 mgs. diarios vo (DT diaria)	1 al 5	

(*) Apoyo con FEC-G durante 7-10 días comenzando a las 48 horas de concluida la medicación EV.

LEYENDA: - SC: Superficie Corporal - mgs: miligramos - EV: Vía endovenosa
 - IM: Vía intramuscular - VO: Vía oral - IC DT: Dosis total
 - IC : Infusión continua.
 - FEC-G : Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas

ANEXO 7.

ESQUEMA TERAPÉUTICO MACOP-B.

ESQUEMA DROGAS	DOSIS (x m ² SC) y VÍA	SEMANA DEL CICLO	FRECUENCIA
MACOP-B			CICLO UNICO
Ciclofosfamida	350 mgs. / EV	1, 3, 5, 7, 9, 11	
Adriamicina	50 mgs. / EV	1, 3, 5, 7, 9, 11	
Vincristina	1.4 mgs. / EV (máximo 2 mgs.)	2, 4, 6, 8, 10, 12	
Metotrexate	400 mgs. / EV (con “rescate folínico”) *	2, 6, 10	
Bleomicina	10 mgs. / EV o IM	4, 8, 12	
Prednisona	75 mgs. diarios (DT) vo [^]	1 al 14	

LEYENDA: - SC: Superficie Corporal - mgs: miligramos - EV: Vía endovenosa
- IM: Vía intramuscular - VO: Vía oral - DT: Dosis total.

*- **Acido Folínico:** 30 mgs. por vía EV a las 24 horas después de concluido el tratamiento con metotrexate y continuar con 15 mgs. oral o parenteral cada 6 horas hasta completar 8 dosis.

[^] - **Prednisona:** 75 mgs. diarios desde la primera semana con disminución paulatina de la dosis a partir de la semana 10 hasta suspenderla en la semana 12

- **Sulfaprim:** 2 tabletas cada 12 horas diarias durante las 12 semanas del ciclo

ANEXO 8.

ESQUEMA TERAPÉUTICO Ac Mo anti CD20 - CHOP. (Ciclo cada 21 días).

ESQUEMA DROGAS	DOSIS (x m ² SC) y VÍA	DIAS DEL CICLO	FRECUENCIA
Ac Mo anti CD20 *	375 mgs. / EV	1	
Ciclofosfamida	750 mgs. / EV	1	
Adriamicina	50 mgs. / EV	1	
Vincristina	1.4 mgs. / EV (máximo 2 mgs.)	1	
Prednisona	100 mgs. / vo (DT diaria)	1 al 5	

LEYENDA: - SC: Superficie Corporal - mgs: miligramos - EV: Vía endovenosa

- VO: Vía oral - IC : Infusión continua. - DT: Dosis total

- FEC-G : Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas.

- El uso de FEC- G es casuístico.

*- En el 1er. ciclo de tratamiento se impone el Ac Mo anti CD20 el día 1 del ciclo y el resto del esquema el día 2.

En los ciclos siguientes se imponen TODOS los medicamentos el día 1 del ciclo.

- La infusión del Ac Mo anti CD20 SIEMPRE se impondrá siguiendo las orientaciones del laboratorio productor del mismo.

ANEXO 9. LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL CON Rituximab (R - IPI).

Evalúa los 5 parámetros establecidos en el IPI general:

- EDAD: ≤ 60 años vs > 60 años.
- ESTADO GENERAL: ECOG 0 - 1 vs ECOG 2 - 4.
- ESTADIO: I / II vs III / IV.
- No. DE TERRITORIOS EXTRAGANGLIONARES AFECTADOS:
 ≤ 1 vs > 1
- DHL SERICA: VALOR NORMAL (N) vs ELEVADA (N + 1).

Al igual que con el IPI se le asigna un punto por parámetro, pero solo considera 3

Grupos de Riesgo:

SCORE	GRUPO DE RIESGO	% SLE (4 años)	% SG (4 años)
0	MUY BAJO	94	94
1 - 2	BAJO	80	79
3 - 5	ALTO	53	55

ANEXO 10. LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B.

ESQUEMAS DE “SEGUNDA LÍNEA” o “RESCATE”. (✳)(*)

ESQUEMA DROGAS	DOSIS (x m² SC) y VÍA ADMINISTRACIÓN	DIA DEL CICLO	FRECUENCIA
ESHAP			Cada 21-28 días
Etopósido	40 mgs. / EV	1 al 4	
Cisplatino	25 mgs. / EV (IC de 24 horas)	1 al 4	
Ara-C	2 gr. / EV	5	
Metilprednisolona	500 mgs (dosis diaria) / EV	1 al 5	
MiCMA			Cada 21-28 días
Mitoxantrone	10 mgs. / EV	1	
Carboplatino	100 mgs. / EV	1 al 4	
Ara-C	2 gr. / EV	5	
Metilprednisolona	500 mgs (dosis diaria) / EV	1 al 5	
ICE			Cada 21-28 días
Ifosfamida	5 gr. / EV (IC de 24 horas)	1	
Mesna	5 gr. / EV (IC de 24 horas)	1	
Carboplatino	400 mgs. / EV (máximo : 800 mgs.)	2	
Etopósido	100 mgs. / EV	1 al 3	
GemOx			Cada 14-21 días
Gemcitabina	1 gr. / EV en 30 minutos	1	
Oxaliplatino	100 mgs. / EV (Administrar 100 cc de Dextrosa 5% en 15 min previa y posterior al Oxaliplatino.)	2	
DHAP			Cada 21-28 días
Dexametasona	40 mgs. / EV	1 al 4	
Ara-C	2 gr. / EV en 3 hs cada 12 hs	2	
Cisplatino	100 mgs. / EV (IC de 24 hs)	1	

(*) **Todos estos esquemas llevan apoyo con FEC-G durante 7-10 días a partir de las 48 horas de concluido el tratamiento parenteral.**

(*) **Puede incorporarse el AcMo anti CD20 el día 1 de cada ciclo.**

LEYENDA : - SC: Superficie Corporal - EV : Vía endovenosa - IC : Infusión Continua
- mgs: miligramos - gr: gramos - Ara-C: Cytosar
- FEC-G : Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas - kg: kilogramo
- microg: microgramos - sc: Subcutáneo

ANEXO 11.

HOSPITAL DOCENTE CLÍNICO - QUIRÚRGICO “HERMANOS AMEIJERAS” SERVICIO DE HEMATOLOGÍA CONSENTIMIENTO INFORMADO.

AUTORIZACIÓN PARA PROCEDER DIAGNÓSTICO / TERAPÉUTICO MÉDICO - QUIRÚRGICO

El artículo 50 de la Constitución de la República, establece el derecho que tienen todos los ciudadanos del país a que se atienda y proteja su salud y la obligación que tiene el estado de garantizar ese derecho con la prestación de la asistencia médica gratuita mediante la red de instalaciones de servicios médicos.

El MINSAP aprueba los métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento que se utilizan en el Sistema Nacional de Salud y previsto en la Ley No. 41 de Salud Pública, que los procedimientos diagnóstico terapéuticos, médicos y quirúrgicos a pacientes se realizan con la aprobación de éstos, exceptuándose los menores de edad o incapacitados mentales, cuyo supuesto requiere la autorización del padre, madre, tutor o responsable legal en su caso. A tenor de lo expresado anteriormente, se deja constancia que hoy

- **Nombre (s) y apellidos :** _____

- **No de HC :** _____.

- **Diagnóstico :** _____.

Por la presente y después de ser explicado por los médicos de asistencia las características de mi enfermedad, autorizo la realización de diversos procedimientos específicos para la misma dentro de los que, de ser necesarios, se incluyen:

- PROCEDERES DIAGNÓSTICOS:

- Medulograma y Biopsia de médula ósea.	
- Biopsia ganglionar.	
- Punción Lumbar diagnóstica o con terapéutica intratecal.	
- Otros	

- Desde el punto de vista terapéutico y de ser necesario :

- Abordaje venoso profundo.	
- Administración de Ac. monoclonales, quimioterapia citostática o ambos.	
- Apoyo con hemocomponentes o hemoderivados.	
- Otros	

Me han sido explicadas las complicaciones que pueden surgir que pueden ser reales, posibles y no atribuibles al buen ejercicio de la práctica médica significando además, que me han dado la posibilidad de preguntar todas mis interrogantes, habiendo sido contestadas satisfactoriamente, por lo que en pleno de mis facultades conscientemente, solicito y autorizo la realización de lo necesario e imprescindible de mi enfermedad para mi beneficio que me fue informado previamente.

Paciente y / o persona autorizada a consentir.

Familiar.

Médico de Asistencia

Fecha :