

Linfoma no Hodgkin en el adulto.

Guía de Práctica Clínica

Natividad Neri,^{a*} Sergio A. Cleto,^b Francisco Tripp,^c Gregorio Ignacio,^d Margarita Contreras,^e
Carlos Martínez-Murillo^e y María de Jesús Nambo^a

^aServicio Hematología, HO CMN Siglo XXI, IMSS, México D. F., México

^bDivisión de Servicios Auxiliares de Diagnóstico, Hospital General Regional 1, Cuernavaca, Morelos, México

^cServicio de Hematología, HE CMN La Raza, México D. F., México

^dServicio de Hematología, HGR 1 de la ciudad de México, México D. F., México

^eDivisión de Excelencia Clínica, Coordinación de UMAE, México D. F., México

RESUMEN

El Linfoma no Hodgkin (LNH) representa un grupo de neoplasias hematológicas de origen linfóide muy diverso con un comportamiento histológico y clínico diferente entre ellos. La clasificación de los LNH ha sido una herramienta de gran utilidad, porque ha permitido a los clínicos y patólogos una excelente forma de comunicación, sin embargo, debido a los avances en citogenética y las modernas técnicas moleculares, se ha tenido una mejor caracterización de los LNH, lo que ha permitido una mejor identificación de la enfermedad.¹ Es justamente esta diversidad la que determina que el tratamiento sea uno de los aspectos más complejos y controvertidos de la hemato-oncología. El estudio de extensión es ya un requisito indispensable antes de iniciar el tratamiento para establecer la etapa inicial² y evaluar sus factores pronósticos (Índice Pronóstico Internacional)³ que permiten por una parte, evitar sobretratar a los pacientes de riesgo bajo y por otro lado, en aquellos pacientes de riesgo alto, establecer nuevas estrategias de tratamiento agrupando poblaciones comparables de pacientes; esto ha propiciado gran cantidad de reportes clínicos y análisis de los mismos con gran diversidad de opciones de tratamiento. En el desarrollo de la presente guía de práctica clínica (GPC), los conceptos de calidad, nivel de evidencia y grado de recomendación forman el eje central de la definición de GPC basada en la evidencia, debido a que son los instrumentos que intentan estandarizar y proporcionar a los clínicos, reglas sólidas para valorar la investigación publicada, determinar su validez y resumir su utilidad en la práctica clínica. Las evidencias y recomendaciones corresponden a la información obtenida de las GPC usadas como referentes y a los estudios de investigación (fuentes secundarias) publicados recientemente.

Palabras clave:

Linfoma no Hodgkin, diagnóstico, tratamiento, quimioterapia

SUMMARY

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) represents a group of hematological malignancies of lymphoid origin with very different clinical behavior and histological differences. Classification of NHL has been a useful tool because it has enabled excellent communication between clinicians and pathologists. Due to the advances in cytogenetics and molecular techniques, there has been an improvement in the characterization of NHL, allowing better identification of the disease. It is precisely this diversity that determines that treatment is one of the most complex and controversial aspects of hemato-oncology. The extension study is an indispensable prerequisite before starting treatment to establish the initial stage and evaluate prognostic factors (International Prognostic Index) that allow, on one hand, to avoid overtreatment of low-risk patients and to establish new treatment strategies for high-risk patients by grouping comparable populations of patients. This has resulted in a large amount of reporting and analyzing clinical data with a wide variety of treatment options. In the development of this clinical practice guideline (CPG), the concepts of quality, level of evidence and grade of recommendation form the core of the definition of the CPG based on evidence, as well as the tools that attempt to standardize and provide sound rules for evaluating published clinical research to determine its validity and outline its usefulness in clinical practice. The evidence and recommendations relate to information obtained from the CPG used as recently published reference and research studies (secondary sources).

Key words:

Non-Hodgkin's lymphoma, diagnosis, treatment, chemotherapy

Introducción

Los linfomas constituyen un grupo de neoplasias del tejido linfóide, derivadas de los linfocitos, con variantes

histológicas que de forma inicial determinaron la existencia de diversos sistemas de clasificación, fue hasta 1982 cuando se publicó la clasificación del Grupo de Trabajo de Linfoma⁴ en un gran esfuerzo, porque tanto clínicos como patólogos

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Natividad Neri. Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06720 México D. F., México. Tel: (55) 5627 6900, Ext. 22816. Correo electrónico: natividadn@yahoo.com

Cuadro I. En linfoma folicular se recomienda

Estadio I-II sin enfermedad voluminosa y FLIPI bajo:	Estadio I-II sin enfermedad voluminosa y con FLIPI intermedio o alto:	Estadios II con enfermedad voluminosa o Estadios III-IV:
Radioterapia Locorregional u observación en casos seleccionados (Nivel IV)	Inmunoquimioterapia con o sin quimioterapia o quimioterapia más radioterapia (Nivel IV)	R-CHOP o R-CVP o FR o R-FMD o R (monoterapia) o Clorambucil (casos seleccionados) (Nivel IV)

expertos pudieran comunicarse. En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece la clasificación de las neoplasias linfoides agrupando cerca de 40 variantes, todas con un comportamiento biológico distinto y con un curso clínico específico. La Clasificación de la OMS permite tener entidades clínico-patológicas definidas y facilitar la interpretación de los estudios clínicos.

Epidemiología: En 2008, se estima que a unas 66,120 personas (35,450 hombres y 30,670 mujeres) se les diagnosticará LNH en los Estados Unidos. Se calcula que este año se producirá 19,160 muertes (9,790 hombres y 9,370 mujeres) a causa de esta enfermedad.

En 2003 en México, el LNH constituyó la tercera causa de cáncer en hombres (7.83% de las neoplasias registradas), después del cáncer de piel y próstata. En mujeres, el LNH fue la sexta causa de cáncer (3.97% del total de cáncer en este sexo). Asimismo, se ha observado tendencia al incremento en la frecuencia de los linfomas, ya que en 1997 los casos de linfoma en hombres y mujeres correspondían a 7.1 y 2.6%, respectivamente. La mayor incidencia del LNH ocurre en la etapa productiva del individuo, presentándose 90% entre los 40 y 60 años de edad.

Diagnóstico y clasificación del LNH

- El diagnóstico clínico inicial incluye síndrome infiltrativo (adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia, etc) y en etapas avanzadas con la presencia de síntomas B (fiebre, diaforesis y pérdida de peso) (Nivel IV).
- Los exámenes de laboratorio que deberán de ser realizados son: biometría hemática completa (BHC) que incluya la adecuada lectura morfológica para identificación de células de linfoma, velocidad de sedimentación, química sanguínea, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica sanguínea (DHL), fosfatasa alcalina, beta 2 microglobulina, electrolitos séricos, examen general de orina (Nivel IV).

- La biopsia representativa de la zona tumoral con estudio de inmunofenotipo es indispensable para el diagnóstico definitivo (Nivel IV).
- Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso (uni o bilateral) y en casos seleccionados estudio genético (Nivel IV).
- Los exámenes de gabinete necesarios para el diagnóstico son: Radiografía de tórax, tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis. En casos seleccionados se puede usar TAC de cuello, macizo facial y órbitas, así como PET CT (Nivel IV).
- El PET CT se puede efectuar inicialmente en caso de duda en estadios tempranos y es útil para evaluar respuesta a tratamiento (D).
- En caso de sospecha y/o riesgo de infiltración de sistema nervioso central se debe realizar punción lumbar, citoquímico con DHL, citológico y citometría de flujo. Además de Tomografía Computada de Cráneo y/o Resonancia Magnética (Nivel IV).

Factores pronósticos³

- En el grupo de Linfoma Difuso de Células Grandes (LDCG) debe establecerse el índice Pronóstico Internacional (IPI) que valora: edad, etapa de Ann Arbor, desempeño físico (ECOG), DHL y sitios de infiltración extranodal (Nivel IA).
- En el grupo de Linfomas Foliculares (LF) debe establecerse el Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular (FLIPI) que valora: edad, etapa de Ann Arbor, desempeño físico (ECOG), Hemoglobina y número de sitios ganglionares (Nivel IIA).

Esquema de tratamiento

Dentro de la gran diversidad de LNH, el mayor porcentaje lo representa el linfoma difuso de células grandes (LDCG) y el

Cuadro II. En linfoma difuso células grandes B se recomienda

Estadio I-II sin enfermedad voluminosa e IPI bajo	Estadio I-II sin enfermedad voluminosa e IPI alto	Estadios I y II con enfermedad voluminosa e IPI alto	Estadios III y IV con IPI alto
R-CHOP x 3 ciclos más radioterapia locorregional (30-36Gy) o R-CHOP x 6-8 ciclos cuando la radioterapia está contraindicada o no disponible (Grado Ia)	R-CHOP x 3 ciclos más radioterapia locorregional (30-36Gy) o R-CHOP x 6 a 8 ciclos con o sin radioterapia locorregional (Grado Ia)	R-CHOP x 6-8 ciclos + radioterapia locorregional (Grado Ia)	R-CHOP 6-8 ciclos o esquemas intensificados (R-CHOP 14, R-CHOEP o R-CHOP intensificado) (Grado Ia)

linfoma folicular (LF), abarcando entre los dos casi 70% del total de linfomas lo que motivó a que iniciara la presente GPC con estos 2 grandes grupos y se sugiere en ambos tomar en cuenta la etapa y el riesgo clínico según corresponda (Cuadro I y II).

Opciones de Tratamiento de Consolidación

- En el LF, así como en el LDCG de células B el tratamiento de consolidación es controversial y sólo está justificado con estudios clínicos.

Esquema de mantenimiento

En el LF el mantenimiento con rituximab está indicado bajo estudios clínicos. El tratamiento de mantenimiento con Interferón alfa tres veces a la semana por un año es una buena opción cuando no se disponga de rituximab (Nivel IA).

En el LDCGB el mantenimiento con anti CD 20 es recomendable en aquellos pacientes que por alguna razón no lo recibieron en la inducción. (Nivel IA).

En el desarrollo de las GPC del LNH del adulto, se incluyen otras variantes de linfoma que por sus características han mostrado dificultad clínica ya sea en el diagnóstico o incluso controversia en el tratamiento, esto incluye a: 1) linfoma asociado a mucosas (MALT) haciéndose una diferencia entre el linfoma MALT primario del estómago y el linfoma MALT nodal; 2) linfoma de la zona del manto que ha representado una dificultad tanto diagnóstica como terapéutica por sus características morfológicas y su agresivo comportamiento clínico en algunos casos; 3) linfoma linfoblástico, aunque poco frecuente, de comportamiento clínico agresivo, 4) linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (LPSNC) y 5) infoma relacionado a SIDA.

Referencias

1. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud: Registro Nacional de Neoplasias Malignas. SS, 2000.

2. Greenlee RT, Murria T, Bolden S. Cancer Statistics 2000. *Cancer J Clin* 2000;50:7-10.
3. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987-994
4. Greenlee RT, Murria T, Bolden S. Cancer Statistics 2000. *Cancer J Clin* 2000;50:7-10.
5. Zutter MM, Korsmeyer SJ. The biology of low grade malignant lymphoma In: The lymphomas. Canelos GP, Lister TA y Sklar JL (Eds). Saunders. Philadelphia, 1998;PP 337-352.
6. Rohatiner WM, Gregory B, Peterson E, Borden P, Solal-Celigny A, Hagenbeek RI, et al. Meta-Analysis to Evaluate the Role of Interferon in Follicular Lymphoma A.Z.S. *J Clin Oncol* 2005;23:2215-2223.
7. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, et al, Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diff use large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 2008;9:435-444.
8. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, et al, Six versus eight cycles 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;9:105-116.
9. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the Mab Thera International Trial (Min-T) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391
10. Solène Querellou, Frédéric Valette, Caroline Bodet-Milin, Aurore Oudoux, Thomas Carlier, Jean-Luc Harousseau, Jean-François Chatal, Olivier Couturier. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2006;85:759-767.
11. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *The Cochrane Library* 2007, Issue 4:1-39.
12. Steven H, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA. WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. WHO 4a Ed, 2008
13. Michallet AS, Coiffier B. Recent developments in the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood Reviews* 2009;23:11-23.
14. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. Review of technology appraisal guidance 37. NICE feb 2008.
15. Swedlow SH, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours. WHO classification 4a Ed. Geneva, 2008.
16. Marshall A. Lichtman, Ernest Beutler, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, Thomas O. Kipps. Williams. Hematology. 7ª Edición, Mc Graw Hill, 2007.
17. Pamela Seam, Malik E. Juweid and Bruce D. Cheson. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007;110:3507-3516.
18. Solal Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular Lymphoma international prognostic index *Blood* 2004;104:1258-1265.
19. Van Oers M, Klasa R, Marcus R, Wolf M, Kimby M et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with or without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.