



República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Por el control del cáncer

Versión: Versión 1.1

1. Título de la Guía:

Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfóide, Mieloide y Linfoma No Hodgkin en población mayor de 18 años.

1.1. Título Sub-guía

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del Linfoma de Células del Manto

2. Objetivos:

2.1 Objetivos clínicos:

- Determinar los métodos diagnósticos más apropiados en pacientes con sospecha de linfoma de células del manto (LCM)
- Determinar los esquemas de tratamiento de primera línea para pacientes con LCM en diferentes grupos de edad
- Estandarizar las estrategias de rescate en pacientes con LCM en recaída
- Definir el papel del trasplante autólogo en primera remisión de pacientes con LCM

3. Antecedentes

El Ministerio de Salud y Protección Social en conjunto con Colciencias han otorgado al Instituto Nacional de Cancerología ESE una subvención en la convocatoria 536 de 2012, para el desarrollo de una guía de Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfóide, Mieloide y Linfoma No Hodgkin en población mayor de 18 años.

Con la generación de esta herramienta se busca desarrollar de forma sistemática estándares de atención de pacientes con las neoplasias hematológicas de interés. La GPC estará basada en la mejor y más actualizada evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según el nivel de evidencia y la fortaleza de sus grados de recomendación, complementada con evaluaciones económicas cuando sea apropiado.

4. Justificación de una Guía

El Linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia de células B maduras que presenta características propias de los linfomas indolentes, como lo son 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 desfavorable¹.

Se estima que el LCM representa entre 4% y el 9% de todos los casos nuevos de linfoma no Hodgkin, lo cual equivale a una incidencia aproximada de 2500 a 3500 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^{2,3}, en Colombia no se tienen datos sólidos respecto a la incidencia del LCM.

En la mayoría de los casos es posible realizar un diagnóstico preciso basado en las características histopatológicas particulares de la enfermedad por el análisis de la expresión característica de antígenos por las células tumorales, detectables mediante tinciones inmunohistoquímicas¹. Un inmunofenotipo caracterizado por la expresión de los antígenos CD19, CD20, CD22 y CD5, sumados a la detección de la expresión de la Ciclina D1 es altamente sugestivo de esta entidad y se encuentra en un porcentaje cercano al 90% de los casos⁴. En un porcentaje significativo de pacientes, las características histológicas pueden ser similares a otras formas de linfoma, siendo necesario la realización de estudios adicionales orientados a detectar las anormalidades moleculares y citogenéticas particulares de esta enfermedad por técnicas como la fluorescencia por hibridación in situ (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para precisar el diagnóstico. La realización de estos estudios se fundamenta en los eventos patogénicos principales vinculados con la transformación maligna de los linfocitos B que originan la enfermedad, dichos eventos corresponden a una serie de alteraciones en los mecanismos moleculares que regulan la proliferación y la supervivencia celular. Un evento oncogénico que parece ser indispensable para el desarrollo de la enfermedad es la translocación (11;14)(q13;q32)⁵, la cual ocurre en el estadio Pre-B de diferenciación linfocítica en la médula ósea cuando se lleva a cabo el proceso de recombinación de las cadenas de inmunoglobulinas. Esta translocación se encuentra en el 95% de los casos de LCM y conduce a una yuxtaposición de los genes *IGH* y *CCND1*, permitiendo que se presente una expresión incrementada del producto del segundo gen, la Ciclina D1⁶. Esta proteína se une a dos quinasas dependientes de ciclinas (CDK4 y CDK6) y este complejo a su vez fosforila la proteína pRB1 evitando su funcionamiento normal como supresor de la progresión del ciclo y permitiendo la entrada de la célula a la fase S del mismo. La proteína p27, la cual se comporta como un inhibidor de la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular tampoco puede funcionar en forma usual pues es atrapada por los complejos formados entre la Ciclina D1 y CDK4⁴. En el esquema patogénico clásico se describen una serie de alteraciones cromosómicas secundarias que se asocian a pérdida de material genético, están presentes hasta en 80% de los pacientes y tienen como denominador común la capacidad de afectar otros elementos de control del ciclo celular y algunos componentes que hacen parte de la respuesta normal al daño del ADN. Los cromosomas más frecuentemente involucrados en forma secundaria son el 13 y el 17, los cuales contienen los genes de la proteína pRB1 y la proteína p53 respectivamente. La presentación clínica del LCM es variable, sin embargo, algunas características clínicas como la presencia de síntomas B en un porcentaje cercano al 50% de los pacientes al momento del diagnóstico^{3,7,8}; el compromiso del tracto gastrointestinal, particularmente del colon en cerca del 40% de los casos^{1,9}; el compromiso del sistema nervioso central hasta en un 2%^{1,10}; la presentación en **estadio avanzado** en más del 80% de los casos y el predominio en hombres mayores, puede permitir sospechar clínicamente la enfermedad y refleja además un comportamiento clínico agresivo.

En la mayoría de los casos y a diferencia de otras formas de linfoma, en particular del linfoma folicular, el tratamiento está indicado al momento mismo del diagnóstico. Si bien en los pacientes con estadios limitados de la enfermedad algunas series han reportado una tasa de supervivencia global del 50% al 70% a cinco años¹¹, los pacientes en estadios avanzados continúan teniendo un pronóstico desfavorable



con el tratamiento con quimioterapia convencional. Las estrategias de tratamiento que han demostrado mejorar las tasas de remisión y/o la supervivencia global o libre de enfermedad incluyen la adición de inmunoterapia con rituximab a la quimioterapia convencional; la utilización de esquemas que incluyen dosis altas de citarabina; la utilización de trasplante autólogo como parte de la estrategia de tratamiento inicial; el mantenimiento con rituximab luego de tratamiento inicial con quimioterapia R-CHOP; la consolidación con radioinmunoterapia y la utilización de esquemas de tratamiento que adicionan bortezomib como estrategia de rescate.

La adición de la inmunoterapia con rituximab al tratamiento podría tener un efecto favorable sobre las tasas de respuesta y la supervivencia libre de progresión. Un ensayo clínico aleatorizado que comparó quimioterapia CHOP sola o con adición de rituximab demostró un incremento en la tasa de respuesta y prolongación en el tiempo a la falla del tratamiento a favor del grupo de tratamiento con quimioinmunoterapia (21 meses contra 14 meses, $P = 0.01$)¹².

La utilización de esquemas que incluyen dosis altas de citarabina y/o que incorporan la realización de trasplante autólogo en primera remisión han sido realizados por varios grupos. A partir de la experiencia acumulada con regímenes basados en antracíclicos el grupo nórdico diseñó un esquema de tratamiento de manejo que emplea un esquema tipo CHOP modificado, cuya administración se alterna con la de altas dosis de citarabina y además emplea rituximab. Con la combinación anterior se logra alcanzar una respuesta en más del 90% de los pacientes, los cuales posteriormente deberán recibir manejo de consolidación con trasplante¹³. Se dispone ya del resultado del seguimiento extendido de este grupo de pacientes en el cual se reporta una mediana de supervivencia libre de evento superior a los siete años y una mediana de supervivencia global mayor a 10 años¹⁴.

La utilización de esquemas de tratamiento más intensivos, también ha sido evaluada. El grupo del MD Anderson Cancer Center analizó los resultados del tratamiento con el régimen Hyper-CVAD, descrito de manera inicial para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda. Basados en la experiencia inicial evaluaron los resultados de la adición de rituximab a este esquema de tratamiento en pacientes con LMC¹⁵. Las tasas de remisión completa fue de 87% con una mediana de tiempo a la falla del tratamiento de 4.6 años y, tras una mediana de seguimiento de ocho años, más de la mitad del total de los pacientes aún están vivos^{15,16}. La principal limitante de este tratamiento fue la toxicidad hematológica y no hematológica la cual obligó a que un tercio de la población no lograra terminar el tratamiento. En particular, los pacientes mayores de 60 años parecen presentar una toxicidad que limita su uso a poblaciones más jóvenes. Al parecer, las altas dosis de metotrexate utilizadas en las fases pares de tratamiento, son responsables de dicha toxicidad, considerando que en los estudios del grupo nórdico, más del 90% de los pacientes incluídos completó el tratamiento^{13,14}.

La experiencia en pacientes con linfoma folicular, en los cuales, el mantenimiento con rituximab por espacio de dos años mejoró la supervivencia libre de progresión, se ha planteado la posibilidad de utilizar esta estrategia en pacientes con LCM¹⁷. En un primer ensayo, conducido por el grupo Europeo de LCM se realizó una aleatorización inicial de pacientes mayores de 60 años a un esquema basado en un análogo de purinas o a uno basado en un antracíclico, y aquellos pacientes que respondieron al



tratamiento inicial fueron asignados a mantenimiento con interferón o con rituximab. Este estudio demostró que el mantenimiento con **rituximab disminuyó** la probabilidad de muerte o progresión en un 45% comparado con el tratamiento con interferón¹⁸.

Un segundo estudio, realizado por el grupo finlandés utilizó un régimen de inducción prolongado compuesto por diez ciclos totales, que incluye la administración de quimioterapia CHOP, citarabina en dosis altas, rituximab y fludarabina, seguido de mantenimiento bimensual con rituximab. La tasa de respuesta global fue del 95%, y la supervivencia libre de evento y global de 70% y 72% respectivamente tras cuatro años de seguimiento¹⁹. Pese a estos resultados prometedores, la estrategia de mantenimiento con rituximab no está plenamente incorporada en la práctica clínica hasta la fecha^{1,20}.

Las opciones para el manejo de los pacientes que recaen o que son refractarios tras el manejo inicial son múltiples y no se cuenta con estudios de alta calidad que favorezcan la utilización de una estrategia en particular. Se ha demostrado la utilidad del rituximab, bien sea como monoterapia o como parte de esquemas combinados con otros agentes antineoplásicos. Sin embargo la duración de la segunda respuesta usualmente no es prolongada^{21,22}.

Otros agentes como el bortezomib o el temsirolimus también han sido propuestos como opciones de manejo para estos pacientes con resultados sin embargo la experiencia es más limitada^{23,24}. Probablemente la mejor opción para el manejo de los pacientes con LCM recaídos o refractarios sea asociar rituximab con un esquema de medicamentos a los cuales el paciente no ha sido expuesto previamente^{20,25}.

Estas particularidades en sus características biológicas y clínicas; el gran número de opciones de tratamiento disponibles; la corta duración de la remisión completa y la gran variabilidad en la práctica clínica que estas originan, justifican la realización de una guía nacional de diagnóstico y tratamiento del linfoma de células del manto que garantice la obtención del máximo beneficio clínico y una utilización óptima de los recursos.

5. Metodología de elaboración de la guía

El proceso de desarrollo de la Guía se describe detalladamente en el manual para desarrollo de Guías de Práctica Clínica²⁶. Cuando no exista evidencia científica de calidad, se recurrirá a métodos de consenso de expertos para generar las recomendaciones. El proceso de desarrollo de la guía contará con la participación de expertos, usuarios y pacientes.

Aun cuando existen múltiples intervenciones diagnósticas y terapéuticas involucradas en esta guía las cuales son susceptibles de ser evaluadas económicamente, se llevará a cabo un proceso de priorización explícito, con base en los siguientes criterios: calidad de la información, existencia de alternativas a comparar, evidencia sobre eficacia y/o efectividad y seguridad de los procedimientos terapéuticos, diferencias apreciables en precios de mercado de las alternativas a comparar.



El presente documento hace referencia al alcance y a los objetivos de la Guía de Práctica Clínica. En éste, se define con precisión cuáles son los tópicos que se abordarán y los que no se abordarán en la GPC.

Las áreas tratadas por la Guía se describen en las secciones siguientes:

5.1. Población

5.1.1. Grupos que se consideran

Esta Guía considerará los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años.
- Pacientes con sospecha de linfoma de células del manto
- Pacientes con diagnóstico confirmado de linfoma de células del manto

5.1.2. Grupos que no se toman en consideración

En esta Guía no se contemplan los pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con diagnóstico de otros subtipos de linfoma no hodgkin
- Pacientes en estado de gestación.
- Pacientes no candidatos a tratamiento con quimioterapia por comorbilidad o decisión personal.
- Pacientes con VIH.

5.2. Ámbito asistencial

La presente Guía proporcionará recomendaciones para el manejo de pacientes con Linfoma de células del Manto por parte del personal de salud involucrado en su atención, incluye: médicos generales, médicos familiares, Internistas, Hematólogos, Oncólogos, Enfermeras generales y especialistas en oncología, patólogos, especialistas en citometría de flujo y personal involucrado en la realización y/o interpretación de pruebas diagnósticas.

Esta guía también proporcionará información relevante a empresas administradoras de planes de beneficios, instituciones prestadoras de servicios de salud, sociedades científicas, agremiaciones de pacientes y entes gubernamentales involucrados en la generación de políticas en salud.

Adicionalmente se elaborará una versión simplificada de la guía para pacientes y cuidadores.

5.3. Aspectos clínicos centrales

5.3.1. Aspectos clínicos abordados por la Guía:

La Guía abordará los siguientes aspectos del manejo de pacientes con linfoma de células del manto:

- Diagnóstico
- Tratamiento



5.3.2. Aspectos clínicos NO abordados por la Guía:

- No se abordarán aspectos relacionados con los cuidados básicos del paciente por parte del personal de enfermería, nutrición y trabajo social.
- Manejo de complicaciones secundarias al tratamiento de la enfermedad.
- Aspectos específicos relacionados con el manejo del paciente candidato a trasplante de médula ósea.

5.4. Soporte para auditoria en la Guía

La Guía incorporará criterios de revisión e indicadores para medir su impacto.

5.5. Estatus

5.5.1 Alcance

- Personal de la salud involucrado directamente en la atención de estos pacientes (Médicos generales, Internistas, Hematólogos, Oncólogos, Enfermeras generales y especialistas en oncología, patólogos, especialistas en citometría de flujo y biólogos).
- Instancias administrativas, empresas aseguradoras y entes gubernamentales involucrados en la generación de políticas en salud.

5.5.2. Guía

El desarrollo de la presente Guía empezará en junio de 2013.

5.5.3. Grupo desarrollador

Dr. Leonardo José Enciso Olivera

LíderGuía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoide, Mieloide y Linfoma No Hodgkin en población mayor de 18 años.

Dra. Diana Patricia Rivera Triana

Coordinadora Metodológica Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma No Hodgkin en población mayor de 18 años.

Dr. Carlos Daniel Bermudez Silva

Líder de la subguía de linfomas

Dra. Maria Paola Spirko(Hematóloga)

Líder guía de Linfoma de células del manto



Dr. Yhonny Cardenas (Hematólogo)
Dr. Luis Salazar (Hematólogo)
Dr. Carlos Daniel Bermudez Silva (Hematólogo)
Dra. Sandra Chinchilla (Patóloga)
Dra. Diana García (Epidemióloga)

8. Bibliografía

- 1 Vose, J. M. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol***87**, 604-609, doi:10.1002/ajh.23176 (2012).
- 2 Velders, G. A. *et al.* Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *J Clin Oncol***14**, 1269-1274 (1996).
- 3 Zhou, Y. *et al.* Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer***113**, 791-798, doi:10.1002/cncr.23608 (2008).
- 4 Swerdlow, S. H. & Williams, M. E. in *Hum Pathol* Vol. 33 7-20 (2002 by W.B. Saunders Company, 2002).
- 5 Jares, P., Colomer, D. & Campo, E. in *Nat Rev Cancer* Vol. 7 750-762 (2007).
- 6 Bosch, F. *et al.* PRAD-1/cyclin D1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: a highly specific marker of mantle cell lymphoma. *Blood***84**, 2726-2732 (1994).
- 7 Andersen, N. S., Jensen, M. K., de Nully Brown, P. & Geisler, C. H. in *Eur J Cancer* Vol. 38 401-408 (2002).
- 8 Hoster, E. *et al.* in *Blood* Vol. 111 558-565 (2008).
- 9 Romaguera, J. E. *et al.* Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer***97**, 586-591, doi:10.1002/cncr.11096 (2003).
- 10 Ferrer, A. *et al.* in *Ann Oncol* Vol. 19 135-141 (2008).
- 11 Leitch, H. A. *et al.* Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol***14**, 1555-1561 (2003).
- 12 Lenz, G. *et al.* in *J Clin Oncol* Vol. 23 1984-1992 (2005).
- 13 Geisler, C. H. *et al.* in *Blood* Vol. 112 2687-2693 (2008).
- 14 Geisler, C. H., Kolstad, A., Laurell, A., Jerkeman, M., Rätty, R., Andersen, N. S., Pedersen, L. B., *et al.* Vol. 158 815-816 (*British Journal of Haematology*, 2012).
- 15 Romaguera, J. E. *et al.* in *J Clin Oncol* Vol. 23 7013-7023 (2005).
- 16 Romaguera, J. E. *et al.* in *Br J Haematol* Vol. 150 200-208 (2010).
- 17 Salles, G. *et al.* in *Lancet* Vol. 377 42-51 (A 2011 Elsevier Ltd, 2011).
- 18 Kluin-Nelemans, H. C. *et al.* Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med***367**, 520-531, doi:10.1056/NEJMoa1200920 (2012).



República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT.899.999.092-7



Por el control del cáncer

Versión: Versión 1.1

- 19 Raty, R. *et al.* Prolonged immunochemotherapy with rituximab, cytarabine and fludarabine added to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone and followed by rituximab maintenance in untreated elderly patients with mantle cell lymphoma: a prospective study by the Finnish Lymphoma Group. *Leuk Lymphoma***53**, 1920-1928, doi:10.3109/10428194.2012.672736 (2012).
- 20 McKay, P., Leach, M., Jackson, R., Cook, G. & Rule, S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol***159**, 405-426, doi:10.1111/bjh.12046 (2012).
- 21 Coiffier, B. *et al.* Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood***92**, 1927-1932 (1998).
- 22 Forstpointner, R. *et al.* in *Blood* Vol. 104 3064-3071 (2004).
- 23 Fisher, R. I. *et al.* in *J Clin Oncol* Vol. 24 4867-4874 (2006).
- 24 Smith, S. M. in *Best Pract Res Clin Haematol* Vol. 25 175-183 (2012 Elsevier Ltd, 2012).
- 25 Dreyling, M. & Hiddemann, W. in *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 542-551 (2009).
- 26 Ministerio de la protección Social. Colombia. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica clínica (2010).