



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: Preliminar Versión 1.0

1. Título de la Guía

Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Leucemias Linfoides, Mieloides 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 Folicular en pacientes adultos.

2. Objetivos:

- Determinar los métodos diagnósticos más apropiados en pacientes con Linfoma Folicular.
- Establecer las líneas de tratamiento en pacientes con Linfoma folicular.
- Mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global pacientes adultos con Linfoma folicular.
- Definir el papel del trasplante de médula ósea en pacientes con Linfoma Folicular.

3. Antecedentes

El Ministerio de Salud y Colciencias han otorgado al Instituto Nacional de Cancerología a través de la Convocatoria 536, el desarrollo de una guía de atención integral (GAI) para la Detección, tratamiento y seguimiento De Leucemias Linfoides Y Mieloides Y Linfomas No Hodgkin en población mayor de 18 Años. Con ella se busca desarrollar de manera sistemática procesos de manejo integral con estándares mínimos de calidad en la atención de neoplasias hematológicas malignas. La GAI estará basada en la mejor y más actualizada evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según el nivel de evidencia y grado de recomendación, suplementada con evaluaciones económicas cuando sea apropiado.

4. Justificación de una Guía:

El Linfoma No Hodgkin a nivel mundial ocupa el duodécimo lugar en incidencia con 5.1 por 100.000 habitantes para ambos sexos y una mortalidad de 2.7 por 100.000. Los países desarrollados reportan una incidencia de 8.6 por 100.000 y de mortalidad de 2.8, mientras que en las regiones menos desarrolladas la incidencia es de 3.5 y la mortalidad de 2.4 por 100.000¹. En Estados Unidos según datos del National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) para el año 2012 se ha estimado 70,130 nuevos casos de linfomas no Hodgkin y 18,940 muertes.

En el período de seguimiento del 2005 al 2009 la tasa de incidencia ajustada por edad reportada fue de 19,6 por cada 100.000 personas y una edad promedio de diagnóstico de 66 años; mientras que la edad promedio de muerte fue de 75 años con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 6,3 por cada 100,000 personas. Durante este mismo periodo de estudio la supervivencia general a los 5 años fue de 68,2%². Los datos para Colombia de ambos sexos, son de 5.8 por 100.000 ocupando el octavo lugar de incidencia, sin embargo si se contempla sólo los cánceres que afectan a los hombres



esta pasa al quinto lugar con 6.9 por 100.000. La mortalidad para ambos sexos es de 2.5 por 100.000 habitantes¹

La distribución del Instituto Nacional de Cancerología de nuevos casos concernientes a diagnóstico reciente de tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante el 2010, reporta que las principales neoplasias son los linfomas, dentro de los cuales, los linfomas de Hodgkin corresponden a 12% del total, y los no Hodgkin el 47.9%; de estos los más frecuentes son: linfoma B difuso de célula grande: 16%; el linfoma folicular: 5%; linfoma de células del manto: 2.6% y la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de célula pequeña con en 3% de la totalidad de casos registrados en este periodo³.

El Linfoma folicular corresponde a un subgrupo de los linfomas B no Hodgkin, y representan entre un 15% y el 30% de los diagnósticos nuevos de linfoma. Se define como una neoplasia maligna de células B centro foliculares (centrocitos o centroblastos), que tiene un patrón por lo menos parcialmente folicular. Característicamente los centrocitos presentan una falla en la apoptosis, producida por un **rearrreglo cromosómico** (4:18) que perpetúa la expresión del BCL 2 con la persistencia de su efecto antiapoptótico. La historia natural de esta enfermedad se caracteriza por una supervivencia a largo plazo con recaídas sistemáticas.^{4,5}

Se ha planteado múltiples combinaciones de tratamientos, pero los resultados a largo plazo no varían. Dicha evolución esta en relación con ciertos factores de riesgo iniciales, por ello la importancia de la estadificación inicial mediante el índice pronóstico internacional para linfoma folicular (FLIPI)⁴. Hasta ahora la mejor respuesta se logra con el uso de Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-cd20, el cual logra aumento en la respuesta y sobrevida global, inicialmente como monoterapia y posteriormente en combinación con poliquimioterapia, hecho documentado en múltiples estudios⁵⁻⁹.

En la actualidad no existe consenso al respecto de la terapia en primera línea para el manejo de linfoma folicular. Desde el advenimiento del uso de rituximab¹⁰⁻¹² esto cambio, logrando mejores tasas de respuesta y supervivencia; el paradigma esta en el uso de R-quimioterapia; sin embargo existen múltiples combinaciones activas para este tipo de linfomas; entre ellos el uso de esquema CVP; CHOP; FCM, entre otros, los cuales han mostrado beneficio, pero con consecuencias dadas por toxicidad que en algunos casos es severa; como lo demostrado en el estudio de Montoto¹³, en el cual el esquema FCM, obtiene una respuesta completa del 83%; sobrevida libre de progresión del 58% a 5 años, sin embargo se encuentran 16 episodios de neutropenia febril de alto riesgo y 2 muertes asociadas al tratamiento. Para el caso de los esquemas basados en antracíclicos como la doxorubicina existen 2 publicaciones y un comentario, los cuales demuestran que la adición de antraciclina no prolonga la mediana de sobrevida en pacientes con linfomas de bajo grado al comparar con esquemas menos agresivos¹⁴⁻¹⁶. En Colombia, la situación no es diferente; el uso de quimioterapia se deja a consideración del medico tratante.

En los últimos años han sido publicados estudios al respecto, entre ellos un estudio fase 2 multicentrico, en el cual se empleaba un esquema de inducción de 4 dosis de rituximab semanal, seguido de R-CHOP o R-CVP, el análisis fue indistinto de la quimioterapia complementaria, en este caso 86 pacientes fueron tratados, 95% de ellos completa el esquema propuesto sin bajas por toxicidad, la respuesta total fue de 93%, con un 55% de respuestas completas, con un seguimiento a



42 meses, mostrando una sobrevida libre de progresión de 71% y 62% a 3 y 4 años respectivamente¹⁷.

En un estudio local en el 2012 que muestra la tendencia de tratamiento en 2 instituciones en Bogotá, Colombia, los resultados obtenidos muestran una población con características generales similares, en las cuales se logra una respuesta global del 100% con respuesta hematológica completa del 75% para el esquema R-CVP y del 100% para el esquema R-CHOP, sin embargo este último con un 25% de complicaciones infecciosas severas¹⁸.

Por ultimo, el uso de quimioterapia de mantenimiento para pacientes parece lograr una respuesta completa y algunos con respuesta parcial ha mostrado beneficio, en algunos casos alcanza la remisión completa y prolonga la sobrevida total y libre de enfermedad¹⁹.

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 Clínica ²⁰. Cuando no exista evidencia científica de calidad, se recurrirá a métodos de consenso de expertos para generar las recomendaciones. Esta Guía referirá, actualizará, adaptará y ampliará la base de recomendaciones de Guías publicadas anteriormente, evaluaciones de tecnología y otras disponibles que se considere apropiado tener en cuenta. 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 que son susceptibles de ser evaluadas económicamente, se llevara 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 Guía.

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 mayores de 18 años.
- Pacientes con sospecha de Linfoma Folicular
- Pacientes con diagnóstico confirmado de Linfoma Folicular en cualquier estado de la enfermedad.

5.1.2. Grupos que no se toman en consideración:

- Pacientes con otros diagnósticos.



- Pacientes en estado de gestación
- Pacientes con diagnóstico de VIH

5.2. Ámbito asistencial:

La presente Guía proporcionará recomendaciones para el manejo de pacientes con Linfoma Folicular por parte del personal de salud involucrado en la atención de estos pacientes: médicos generales, 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 instancias administrativas, empresas aseguradoras 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 se referirá a los métodos de diagnóstico, y tratamiento de pacientes con linfoma folicular y abordará los siguientes aspectos del manejo clínico:

- 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 auditoría en la Guía

La Guía incorporará criterios de revisión e indicadores de 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 las recomendaciones de la Guía empezará en Junio de 2013.



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: Preliminar Versión 1.0

5. Grupo desarrollador

Dr. Leonardo José Enciso Olivera

Líder Guía De Atención Integral (Gai) Para La Detección, Tratamiento Y Seguimiento De Leucemias Linfoides Y Mieloides Y Linfomas Hodgkin Y 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 Subguía Linfoma No Hodgkin en población mayor de 18 años.

Dr. Carlos Daniel Bermudez Silva

Líder de la subguía de linfomas

Dr. Carlos Daniel Bermudez Silva

Líder guía de Linfoma Folicular

Dr. Mario Alberto Pereira (Hematólogo)

Dr. William Castellanos (Hematólogo)

Dra. Aura Bibiana Martínez Mayorga (Patóloga)

Bc. Marian Jaime

MSc Giancarlo Buitrago Gutierrez (Epidemiólogo)

Bibliografía

- 1 Ferlay J, S. H., Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 2 National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda. (2009).
- 3 Instituto Nacional de Cancerología. *Anuario estadístico*, Disponible en: http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario_Estadistico/2010/Anuario_Impreso_2010.pdf. (2010).
- 4 Solal-Celigny, P. *et al.* Follicular Lymphoma International Prognostic Index. In *Blood* Vol. 104 1258-1265 (2004).
- 5 Marcus, R. *et al.* CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. in *Blood* Vol. 105 1417-1423 (2005).
- 6 Hiddemann, W. *et al.* Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. In *Blood* Vol. 106 3725-3732 (2005).



- 7 Herold, M. *et al.* Randomized phase III study for the treatment of advanced indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) and mantle cell lymphoma: chemotherapy versus chemotherapy plus rituximab. *Ann Hematol* **82**, 77-79, doi:10.1007/s00277-002-0581-1 (2003).
- 8 Herold, M. *et al.* in *J Clin Oncol* Vol. 25 1986-1992 (2007).
- 9 Marcus, R. *et al.* Phase III Study of R-CVP Compared With Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Alone in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma 4579-4586 (2008).
- 10 Fisher, R. I. *et al.* New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. in *J Clin Oncol* Vol. 23 8447-8452 (2005).
- 11 Hiddemann W, H. E., Buske C, et al. Rituximab is the essential treatment modality that underlies the significant improvement in short and long term outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma: a 10 year analysis of GLSG trials 108:147a. (Blood, 2006).
- 12 Marcus, R. & Hagenbeek, A. The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Lymphoma. J Clin Oncol* in *J Clin Oncol* Vol. 26 in *Eur J Haematol Suppl* 5-14 (2007).
- 13 Montoto, S. *et al.* in *Haematologica* Vol. 93 207-214 (2008).
- 14 Dana, B. W. *et al.* Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *J Clin Oncol* **11**, 644-651 (1993).
- 15 Peterson, B. A. *et al.* Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* **21**, 5-15 (2003).
- 16 Luminari, S. & Federico, M. The role of anthracyclines in follicular lymphomas. *Leukemia & Lymphoma* .in *Leuk Lymphoma* Vol. 47 2267-2268 (2006).
- 17 Hainsworth, J. D. *et al.* Rituximab Plus Short-Duration Chemotherapy As First-Line Treatment for Follicular Non- Hodgkin's Lymphoma: A Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network in *J Clin Oncol* Vol. 23 1500-1506 (2005).
- 18 Bermudez et al. . Frontline Therapy with Low Risk Chemotherapy (R-CVP/R-CHOP) in Follicular B-Cell Lymphoma Recently Diagnosed. Clinical Experience in Two Centers of Bogota, Colombia Vol. 120 4893 (ASH Annual Meeting Abstracts 2012 2012).
- 19 Salles, G. *et al.* in *Lancet* Vol. 377 42-51 (A 2011 Elsevier Ltd, 2011).
- 20 Ministerio de la Protección Social. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica.(2010).