



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 B difuso de célula grande en pacientes adultos.

2. Objetivos clínicos:

- Determinar los métodos diagnósticos más apropiados en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG).
- Establecer las líneas de tratamiento en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG).
- Mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global pacientes adultos con Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG).
- Evaluar los factores pronósticos y su impacto en terapia ajustada a riesgo en pacientes con Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG).

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

Los linfomas son un grupo de enfermedades heterogéneas las cuales son generadas por la proliferación neoplásica de células de los tejidos linfoides. El tejido linfoides se encuentra principalmente en los ganglios linfáticos, por lo que los linfomas se caracterizan generalmente por la presencia de ganglios linfáticos de tamaño aumentado, cabe anotar que las células linfoides se encuentran en todo el organismo, por tal motivo dicha afección puede comprometer cualquier órgano como el tracto gastrointestinal, bazo, médula ósea, cerebro, riñones etc^{1,2}



El linfoma B difuso de célula grande es el tipo más común de linfoma no Hodgkin, con aproximadamente un 31% de todos los casos de acuerdo con un estudio internacional multicéntrico³. No existen diferencias en la incidencia de este linfoma en los diversos tipos raciales y étnicos⁴, excepto ciertos subtipos específicos de linfoma B difuso de célula grande. En algunas poblaciones como en los asiáticos puede llegar a ser tan alto como un 40% de los casos^{5,6}. La mediana de edad de los pacientes es de 64 años, pero pacientes de cualquier edad pueden ser afectados⁴. **Existe un ligero predominio de valores con una relación de 1.2:1⁷.**

Existe un incremento en la incidencia durante los últimos años, posiblemente asociado a infección por HIV y SIDA. Se ha estimado para **Estados Unidos** en 19 x 100.000 x año con una tasa de mortalidad y supervivencia de 8,4 x 100.000. La tasa de supervivencia a 5 años depende de subtipo histológico: Bajo Grado (Linfoma Linfocítico de Célula Pequeña; Linfoma Folicular); Grado Intermedio (Linfoma B difuso de células grandes); Alto Grado (Linfoma de Burkitt; Sistema Nervioso Central, Inmunoblástico). La incidencia de linfoma es más baja en los países de Asia y África, intermedio en países europeos y alta en norte América y Australia⁴⁻⁷.

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 período de estudio la supervivencia general a los 5 años fue de 68,2%⁸. 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 habitantes⁹.

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 período¹⁰.

El linfoma B difuso de célula grande típicamente se presenta como masa de crecimiento rápido, con agrandamiento nodal en cuello y abdomen. Puede ser sitio único o múltiple, nodal o extra nodal, los síntomas B (presencia de febrículas, pérdida de peso y diaforesis nocturna) están presentes en el 30% de los casos. La mayoría de los pacientes se diagnostican en estadio I o II, generalmente asintomáticos. Cuando se presentan los síntomas son altamente dependientes del sitio de compromiso. Los pacientes pueden presentar la enfermedad ganglionar o extra ganglionar. Hasta un 40% en un principio se limita a sitios extra ganglionares siendo el más común el compromiso del tubo digestivo (estómago o de la región ileocecal), pero prácticamente cualquier lugar extra nodal puede ser un sitio primario, incluida la piel, el



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



Versión: Preliminar Versión 1.0

sistema nervioso central (SNC), los huesos, testículos, tejidos blandos, las glándulas salivales, el tracto genital de la mujer, pulmón, riñón, hígado, anillo de Waldeyer, y el bazo. La presentación primaria de la médula ósea y / o compromiso de sangre periférica es poco frecuente¹¹

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) es un fuerte predictor de resultados, pudiendo ayudar a establecer el comportamiento de la enfermedad y orientar la mejor estrategia para tratamiento¹².

La adición de rituximab al anticuerpo anti-CD20 monoclonal a la quimioterapia basada en antraciclinas (CHOP) ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes DLBCL. En un estudio de una sola institución, Sehn y sus colegas también demostraron que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 2 años aumentó de 51% a 69% y la supervivencia global a 2 años aumentó de 52% a 78% en R-CHOP¹³. Basándose en estos hallazgos, una versión revisada del IPI (R-IPI) se ha definido que puede proporcionar una predicción más clínicamente útil de los resultados para los pacientes tratados con R-CHOP, ya que identifica 3 grupos distintos de pronóstico, **La recaída después de 4 años rara vez**, pero más frecuentes en el subgrupo de alto riesgo¹⁴.

Al respecto del tratamiento, los linfomas B difusos de célula grande son agresivos, pero potencialmente curables con quimioterapia combinada. El régimen de quimioterapia CHOP ha sido el pilar de la terapia durante varias décadas. Mientras que los intentos de mejorar los resultados con la quimioterapia más intensiva logró demostrar el beneficio adicional de la adición de rituximab al anticuerpo monoclonal anti-CD20 con el CHOP (R-CHOP) ha dado lugar a una notable mejora en la supervivencia¹³. La recaída de la enfermedad es alta, es por eso que se encuentra en estudio la utilidad de otras medicaciones con el fin de brindar terapia a largo plazo como mantenimiento. Por otro lado el diagnóstico temprano y pacientes diagnosticados cada vez más jóvenes han mostrado aumento de recaídas de la enfermedad, siendo necesario uso de 2 y hasta 3 líneas de quimioterapia como rescate con posibilidad de consolidación de respuesta con trasplante de médula ósea o uso de radioinmunoterapia, esta es la importancia de definir lineamientos claros sobre diagnóstico y tratamiento. Sin embargo los costos inherentes a los mismos son altos y es deber de todos tratar de administrar adecuadamente los recursos con el fin de beneficiar a la mayor cantidad de población afectada sin deteriorar la calidad de la atención prestada.

Es necesario establecer directrices para el diagnóstico y manejo de enfermedades, esto con el fin de unificar criterios, tratando de ofrecer la mejor terapéutica disponible basados en la evidencia y poder ser aplicada de forma metódica a los pacientes independientemente del lugar del país en que se encuentre, se hace necesario disponer de una guía para orientar el manejo sin pretender ser obligatorio para el médico, que en ultimas se enfrenta a cada caso, que debe ser individualizado, brindando así un apoyo sobre las decisiones tomadas.

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 Clínica¹⁵. 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.



Aún 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 LBDCG
- Pacientes con diagnóstico confirmado de LBDCG 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 B difuso de célula grande 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 abordará los siguientes aspectos del manejo clínico de pacientes con Linfoma B difuso de célula grande:

- Diagnóstico
- Tratamiento



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

5.3.2. Aspectos clínicos NO abordados por la Guía:

- No se abordaran aspectos relacionados con pronóstico y seguimiento .
- No se abordaran 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 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 Mayo de 2013.

5.5.3. Grupo desarrollador

5.5.3 Grupo desarrollador

Dr. Leonardo José Enciso Olivera

Lider Guía De Atención Integral (Gai) Para La Detección, Tratamiento Y Seguimiento De Leucemias Linfoide Y Mieloide 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

Dra. Carmen Rosales

Líder guía de Linfoma Folicular



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

Dr. Leonardo Enciso
Dr José Alejandro Ospina
Dra. Angela Peña
Dra. Mónica Londoño
Ms Edgar Hernández

Bibliografía

- 1 Lennert, K. High Grade Malignant Lymphoma of B-Cell Type. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphoma. 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag (1990).
- 2 The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project Writing Committee : National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 49:2112-2135 (1982).
- 3 Harris, N. L. *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84, 1361-1392 (1994).
- 4 Chuang, S. S., Lin, C. N. & Li, C. Y. in *Cancer* Vol. 89 1586-1592 (2000).
- 5 Anderson, J. R., Armitage, J. O. & Weisenburger, D. D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 9, 717-720 (1998).
- 6 Ko, Y. H. *et al.* REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. in *Cancer* Vol. 83 806-812 (1998).
- 7 Scherr *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma. In: Schottenfeld D, Fraumeni JJ (eds.) *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press (1996).
- 8 National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda.
- 9 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.
- 10 Instituto Nacional de Cancerología. *Anuario estadístico*. Disponible en [http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario Estadistico/2010/Anuario Impreso_2010.pdf](http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario_Estadistico/2010/Anuario_Impreso_2010.pdf) (2010).
- 11 Simmons A. Hematology: A Combined Theoretical and Technical Approach, 2nd ed. Chapter 22 – Diffuse Large B-Cell Lymphoma
- 12 A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329, 987-994, doi:10.1056/nejm199309303291402 (1993).
- 13 Sehn, L. H. *et al.* in *J Clin Oncol* Vol. 23 5027-5033 (2005).
- 14 Sehn, L. H. *et al.* in *Blood* Vol. 109 1857-1861 (2007).



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

- 15 Ministerio de la protección social.Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica (2010).