

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Referencia Rápida

SEDENA

SEMAR

Linfomas No Hodgkin en el Adulto

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catalogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-174-09



CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

**C820,C821,C822,C827,C829,C82x,C830C831,C832,C833,C834,C835
C836,C837, C838,C839,C83X,C851,C857, Linfoma No Hodgkin**

GPC

Linfomas No Hodgkin en el Adulto.

ISBN en trámite

DEFINICIÓN

Linfoma es el nombre general para un grupo de tipos de cáncer que afectan el sistema linfático. Los dos tipos principales de linfoma son el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin.

Estos tumores constituyen un grupo de neoplasias del tejido linfoide, derivadas de los linfocitos B o T, con variantes histológicas que de forma inicial determinaron la existencia de sistemas de clasificación. Estos sistemas relacionan su histopatología con el curso clínico de los pacientes y fueron muy útiles para correlacionar su respuesta a la quimioterapia, con su variante histopatológica.

Tratamiento. El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década, pasando a ser una neoplasia con altas tasas de curación gracias al uso de terapias dirigidas, particularmente del rituximab.

Supervivencia. La tasa de supervivencia relativa a un año (porcentaje de pacientes que sobrevive al menos un año una vez detectado el cáncer, excluidos aquellos que mueren por otras enfermedades) de pacientes con linfoma no Hodgkin asciende al 79%. Las tasas de supervivencia relativa a los cinco años y a los diez años son del 63% y del 51%, respectivamente.

FACTORES DE RIESGO

Factores predisponentes para desarrollar LNH son: Genéticos, inmunodeficiencia congénita o adquirida y con inmunosupresión farmacológica crónica. Existe una mayor incidencia en personas con inmunosupresión congénita o adquirida, enfermedades autoinmunes (Sjogren, tiroiditis, enfermedad Celíaca), asociada a infecciones virales (Ebstein Barr, HTVL-1) o Helicobacter pylori. Los estudios clínicos han documentado que la población de más de 60 años, así como la exposición ocupacional a agentes tóxicos, además de infecciones como VIH y Helicobacter Pylori incrementan la incidencia de Linfoma no Hodgkin

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico se basa en la presencia de fiebre, diaforesis, pérdida de peso, síndrome infiltrativo (por ejem. adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia, etc). La mayoría se presenta con adenopatías de crecimiento progresivo, indoloras, cervicales, axilares o inguinales, pero un 20% puede presentarse en sitios extraganglionares, cuya ubicación más frecuente es digestiva.

Puede haber síntomas (B) : fiebre, sudoración o baja de peso. Síntomas GI: en linfoma primario digestivo, mas frecuentemente gástrico. Compromiso primario o secundario de otros órganos extranodales: piel, vía aérea alta, amígdalas, SNC, óseo, tiroides. En caso de afectación al SNC pueden existir síntomas neurológicos o bien datos clínicos por compresión medular (parestesias, paraparesia).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Efectuar biopsia representativa de la zona tumoral o revisión del material disponible siempre y cuando sea adecuado para diagnóstico histopatológico idealmente por patólogo experimentado. Posteriormente estudio de inmunohistoquímica.

Los exámenes de laboratorio que deberán de ser realizados son: Biometría hemática completa que incluya la adecuada lectura morfológica para identificación de células de linfoma, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, beta 2 microglobulina, electrolitos séricos, exámen general de orina.

Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso (uni o bilateral), en casos seleccionados estudio de inmunofenotipo y genético.

Los exámenes de gabinete necesarios para el diagnóstico son: Radiografía de tórax, tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis. En casos seleccionados se puede emplear TAC de cuello, y macizo facial, así como PET CT.

El PET CT se puede efectuar inicialmente en caso de duda en estadios tempranos.

Es útil para evaluar respuesta a tratamiento.

En caso de sospecha y/o riesgo de infiltración de sistema nervioso central se recomienda realizar punción lumbar, citoquímico con DHL, citológico y citometría de flujo. Además de Tomografía Computada de Cráneo y/o Resonancia Magnética Nuclear.

FACTORES DE RIESGO

En el grupo de LNH agresivos debe establecerse el Índice Pronóstico Internacional (IPI) que valora: edad, etapa de Ann Arbor, desempeño físico (ECOG), DHL y sitios de infiltración extranodal. En el grupo de LNH indolentes debe establecerse el Índice Pronóstico Internacional para linfoma folicular (FLIPI) que valora: edad, etapa de Ann Arbor, desempeño físico (ECOG), Hb y número de sitios ganglionares. En caso de estar accesible realizar expresión de bcl-2, bcl-6 y/o bcl-2/IgH.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A. Tratamiento de Linfomas Indolentes.

- Los pacientes con Estadio I-II sin enfermedad voluminosa y sin factores de riesgo, dar radioterapia locoregional u observación en casos seleccionados.
- Los pacientes con Estadio I-II sin enfermedad voluminosa y con factores de riesgo: proporcionar quimioterapia con o sin Inmunoterapia o quimioterapia más radioterapia.
- Los pacientes con Estadios II con enfermedad voluminosa o Estadios III-IV, administrar R-CHOP o R-CVP o FR o R-FMD o R (monoterapia) o Clorambucil (este último en casos seleccionados).
- Linfomas indolentes en remisión completa: La terapia de consolidación esta justificada bajo estudios clínicos (incluyendo TCPH, inmunoterapia, etc.).
- Linfomas Indolentes: El mantenimiento con rituximab esta indicado bajo estudios clínicos.
- El mantenimiento con Interferon alfa tres veces a la semana por un año, cuando no se disponga de rituximab.
- Los pacientes con Linfoma Folicular en remisión parcial y completa deben recibir mantenimiento con rituximab por uno o dos años dependiendo del esquema de mantenimiento elegido o ser incluidos en un estudio clínico.

B. Tratamiento de Linfomas Agresivos.

- Pacientes en Estadios I y II sin enfermedad voluminosa y sin otros factores de riesgo: Inducción R-CHOP x 3 ciclos más radioterapia locoregional (30–36Gy) ó R-CHOP x 6-8 ciclos cuando la Radioterapia esta contraindicada o no disponible.
- Estadios III y IV + IPI ajustado a edad: R-CHOP 6-8 ciclos o esquemas intensificados (R-CHOP 14, R-CHOEP o R-CHOP Intensificado).
- En pacientes con IPI de riesgo bajo con enfermedad voluminosa:
- R-CHOP vs CHOP disminuye el riesgo pero no lo elimina en Sobrevida libre de enfermedad (SLE) 84.6% vs 57.4% (p=0.047) y la Sobrevida Global (SG) 94.6% vs 81.6%.
- Linfomas agresivos en remisión completa: La terapia de consolidación esta justificada bajo estudios clínicos (incluyendo trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, inmunoterapia, etc.).
- En pacientes mayores de 60 años se compara: R-CHOP 21 x 8 vs CHOP 21 x 8 ciclos: RC 76% vs 63%, SLP a 7 años 52% vs 29% y SG de 53% vs 36% . El beneficio fue mayor en pacientes con IPI de riesgo bajo.
- El otro estudio en pacientes de más de 60 años es el RICOVER 60 con R-CHOP14 x 6 vs CHOP14 x 6 ciclos [En el grupo de R-CHOP se mantuvieron 8 dosis de rituximab]: RC 73% vs 82%, SG 67.7% vs 78.1%.

REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Referencia a Segundo Nivel de atención:

Paciente con crecimiento ganglionar de más de 3 semanas de evolución (con o sin síntomas B) y sin evidencia de proceso infeccioso asociado.

Enviar a Medicina Interna, Cirugía General, Oncología o Hematología ante la sospecha de LNH.

Coordinación con otro especialista para el tratamiento transdisciplinario en el caso de no contar con un hematólogo en el segundo nivel de atención.

Referencia a Tercer Nivel de atención:

Deberá de ser enviado todo paciente con diagnóstico confirmado de LNH sin tratamiento previo. Aquellos segundos niveles que cuenten con hematólogo, deberán de iniciar el tratamiento del paciente con LNH si cuenta con el apoyo de tratamiento y sostén. Los pacientes de riesgo alto con indicación de trasplante de médula ósea alogénico deben de ser referidos en primera remisión completa y con candidatos HLA compatibles.

ESCALAS

Sistema de Estadificación de los Linfomas No Hodgkin de acuerdo a Ann Arbor.

ESTADIO	DEFINICION
I	Involucro de una sola región ganglionar o un sólo órgano o sitio extranodal (E).
II	Involucro de 2 ó más regiones ganglionares a un solo lado del diafragma ó involucro de un sitio extranodal y uno o más regiones linfoides a un sólo lado del diafragma (IIE).
III	Involucro de regiones de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma el cual puede ser acompañado por involucro localizado de un sitio u órgano extranodal (IIIE) o bazo (IIIS) o ambos (IIIES)
IV	Involucro difuso o diseminado de uno o más órganos extranodales a distancia con o sin involucro de ganglios linfáticos.

Cancer Res 1971;31: 1860-61

- a) En presencia de uno o más síntomas sistémicos (Fiebre mayor 38 C, sudoraciones nocturnas y/o pérdida de peso mayor del 10% en los últimos 6 meses), se agrega B a la clasificación. De no existir ninguno se agrega A.
- b) El bazo de considera nodal.

Índice Pronóstico Internacional (IPI) en LNH.

Num. Factores de riesgo	Categoría IPI
0-1	Bajo
2	Bajo Intermedio
3	Alto intermedio
4 ó 5	Alto

Un punto por cada una de las variantes siguientes

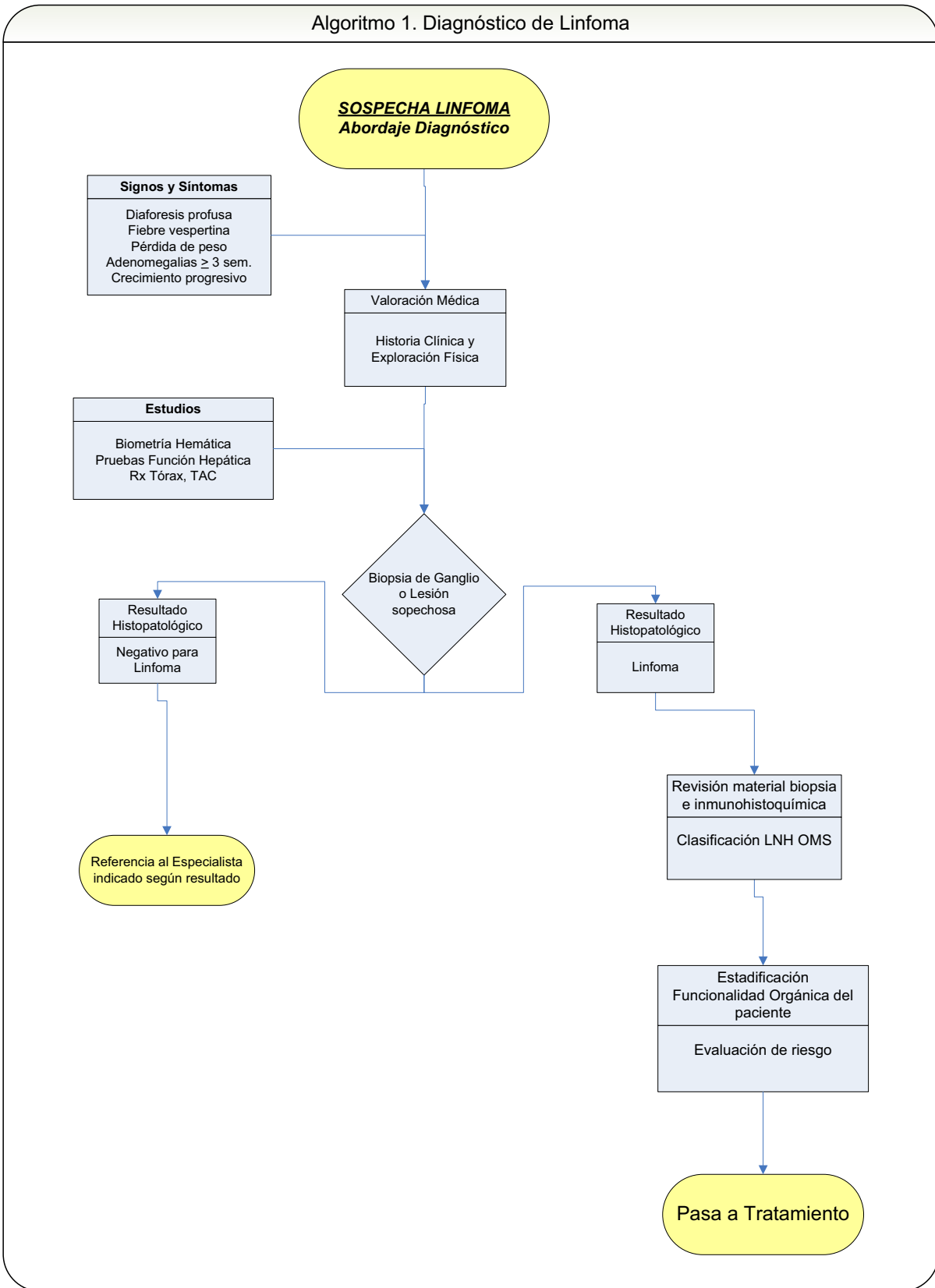
1. Edad mayor de 60 años
2. ECOG 2 o más
3. Estadio III ó IV (Ann Arbor)
4. Sitios extranodales (Mas de 1)
5. DHL elevada

Esquemas de quimioterapia.

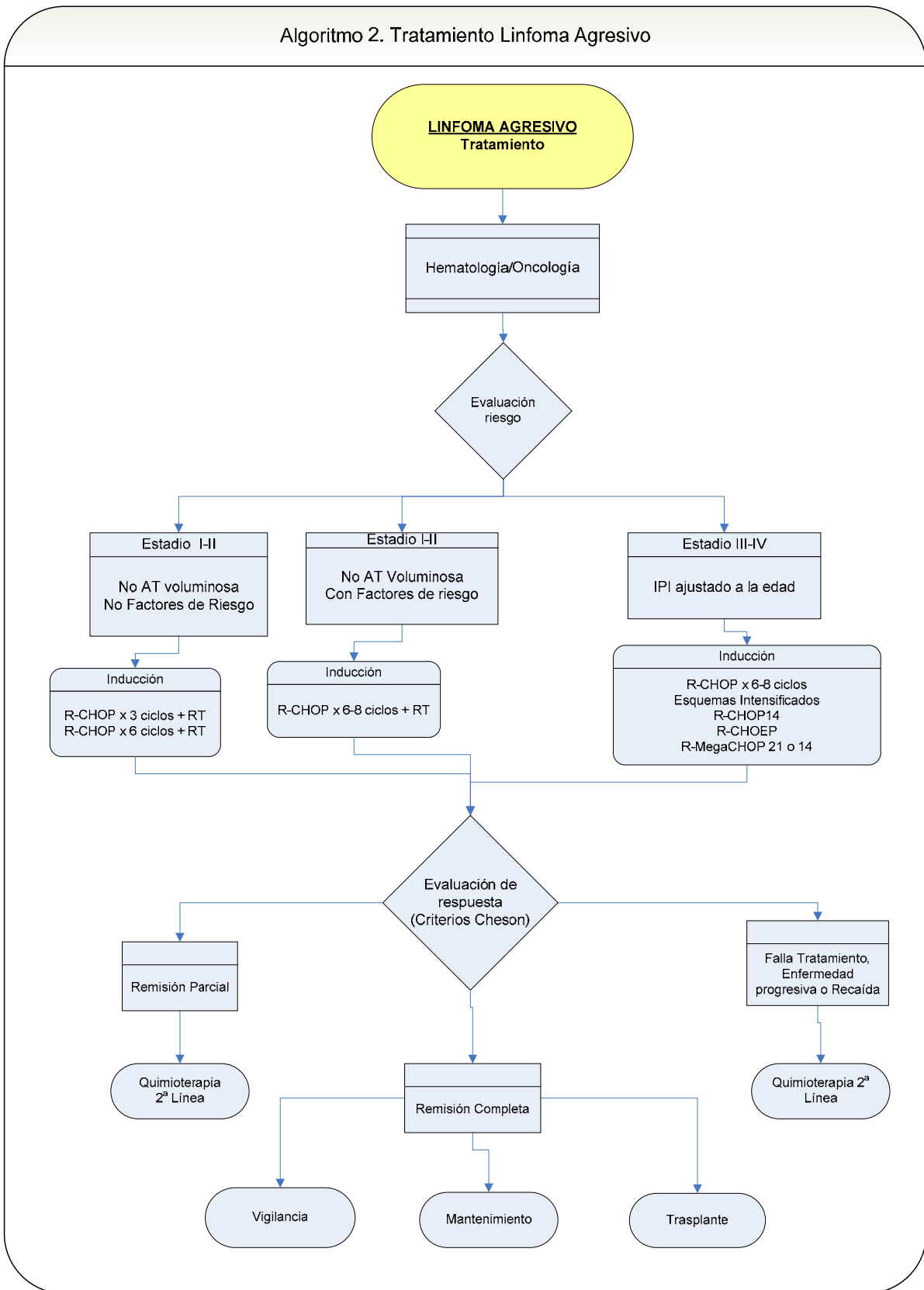
CHOP-R				
Fármaco	Dosis/m ² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Rituximab	375 mg	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia, premedicado con Difenhidramina 20mg DU Hidrocortisona 100mg DU	1
Ciclofosfamida	750 mg	IV	Infusión 1 hora	1
Doxorubicina	50 mg	IV	Infusión mínima 30 min.	1
Vincristina	1.4mg	IV	Bolo (dosis máxima 2mg)	1
Prednisona	100mg total	VO	Con alimentos	1 al 5
Dar ciclos cada 21 días o cada 14 días con apoyo FEC-G.				
<ul style="list-style-type: none"> • Coiffier B et al. NEJM 2002;346:235-242; • McKelvey EM et al. Cancer, 1976;38:1484-1493 				

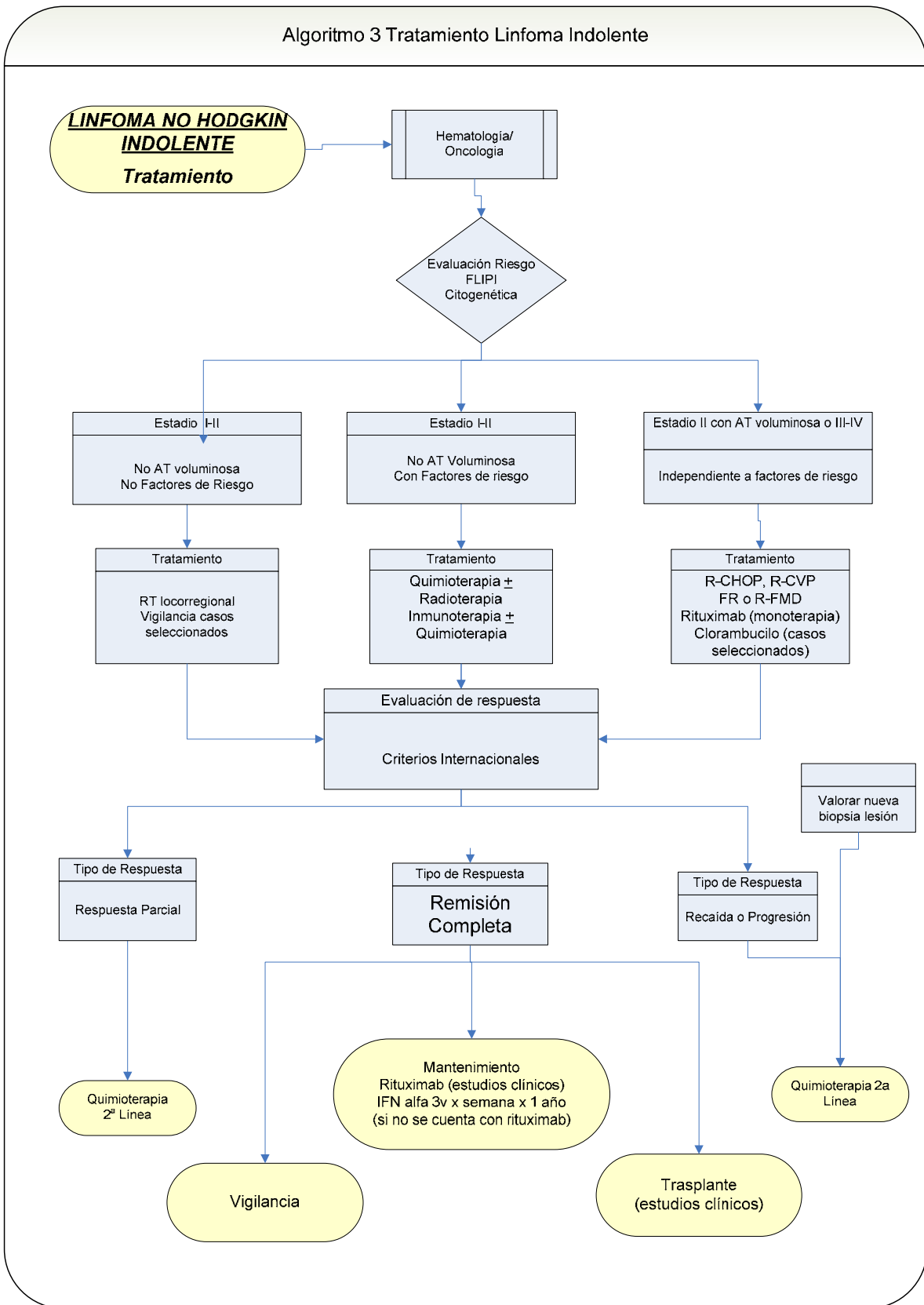
CHOEP-R				
Fármaco	Dosis/m ² SC	Vía	Modo de Uso	Días del ciclo
Rituximab	375mg	IV	Infusión mínima 4hrs o a tolerancia, premedicado con Difenhidramina 20mg DU Hidrocortisona 100mg DU	1
Ciclofosfamida	750mg	IV	Infusión 1 hora	1
Doxorubicina	50mg	IV	Infusión mínima 30 min.	1
Vincristina	1.4mg	IV	Bolo (dosis máxima 2mg)	1
Etopósido	100mg	IV	Infusión 30-60 min en sol. Salina 0.9% dilución 0.8mg/1ml sol.	1 al 3
Prednisona	100mg total	VO	Con alimentos	1 al 5
Dar ciclos cada 21 días o cada 14 días con apoyo FEC-G				

ALGORITMOS



Algoritmo 2. Tratamiento Linfoma Agresivo





Algoritmo 3. Criterios de Referencia y Contrarreferencia en pacientes con LNH

