

REPUBLICA DEL PERU



RESOLUCION JEFATURAL

Surquillo, 29 de Mayo del 2015.

VISTOS: El Informe N° 072-A-2015-DNCC-DICON/INEN de fecha 09 de mayo de 2015, emitido por la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, mediante el cual solicita y sustenta la aprobación de los documentos técnicos normativos denominados: Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de los Linfomas de Células B; Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica y Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Melanoma Cutáneo y el Informe N° 110-A-2015-DOM-DIMED/INEN de fecha 05 de mayo de 2015, emitido por el Departamento de Oncología Médica de la Dirección de Medicina; y,

CONSIDERANDO:

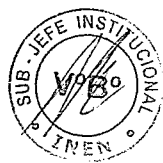
Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), con personería jurídica de derecho público interno con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud; calificado posteriormente como Organismo Público Ejecutor, en concordancia con la Ley Orgánica del Poder Ejecutivo;

Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial El Peruano con fecha 11 de enero del 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, las funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones de sus diferentes Órganos y Unidades Orgánicas;

Que, el artículo 6° -literal i- del Reglamento de Organización y Funciones del INEN (ROF-INEN), señala que una de las funciones rectoras del INEN es: "Normar, planificar, organizar, conducir, difundir y evaluar la investigación oncológica, en el ámbito nacional, en coordinación con las entidades públicas y privadas, nacionales e internacionales, que fomentan y/o participan en la investigación científica de la salud y campos relacionados";

Que, el mismo artículo 6°, literal g- del Reglamento de Organización y Funciones del INEN (ROF-INEN), contempla otras de las funciones del INEN, como es: "Innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico";



Que, el artículo 31° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN (ROF-INEN), al referirse al Departamento de Oncología Médica, precisa que: "El Departamento de Oncología Médica es la unidad orgánica encargada de prestar atención especializada en oncología médica a pacientes con enfermedades neoplásicas, en el marco del tratamiento multidisciplinario del cáncer, de lograr la innovación, actualización y difusión de los conocimientos, métodos, técnicas y procedimientos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento médico oncológico, de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer, en los diferentes niveles de atención y complejidad, así como de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios";



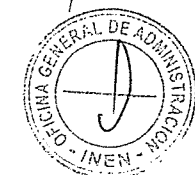
Que, el inciso i) del mismo artículo, al abordar el tema de la dependencia funcional y funciones de dicho Departamento, señala que: "(....) Depende de la Dirección de Medicina y tiene asignadas las siguientes funciones: i) Formular y proponer, en coordinación con las unidades orgánicas de la Dirección de Control del Cáncer, las normas técnicas de oncología médica para la formulación de las normas técnicas de manejo multidisciplinario de los diferentes tipos de cáncer que deben desarrollar los Comités o instancias funcionales correspondientes en los que debe participar, según sea pertinente, en concordancia con la formalidad prescrita por el Sector";



Que, mediante los documentos de vistos se ha verificado que los instrumentos técnicos normativos denominados: "Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de los Linfomas de Células B"; "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica" y "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Melanoma Cutáneo", han sido elaborados por el Departamento de Oncología Médica y revisados y validados tanto por el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, como por la Dirección General de Control del Cáncer; contando además con una estructura válidamente definida en concordancia con los requisitos y condiciones previstas en la Resolución Ministerial N° 526-2011/MINSA del 11 de julio de 2011, por el cual se aprueban las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", siendo de aplicación para el caso específico el artículo 6° -inc. 1.3- de dicho cuerpo normativo, lo cual da cuenta de su procedencia y autoriza su aprobación;



Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Secretaría General, de la Dirección General de Control del Cáncer, de la Dirección General de Medicina, de la Dirección General de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Dirección General de la Oficina General de Administración, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, del Departamento de Oncología Médica y de la Oficina de Asesoría Jurídica;



De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, concordante con el literal g) del artículo 6° del mismo cuerpo normativo;



SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR los documentos técnicos normativos denominados: "Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de los Linfomas de Células B"; "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica" y "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Melanoma Cutáneo", las mismas que como anexos forman parte integrante de la presente Resolución.



ARTÍCULO SEGUNDO: ENCARGAR el cumplimiento y la difusión de los documentos normativos aprobados a través de la presente Resolución a la Dirección de Medicina, en



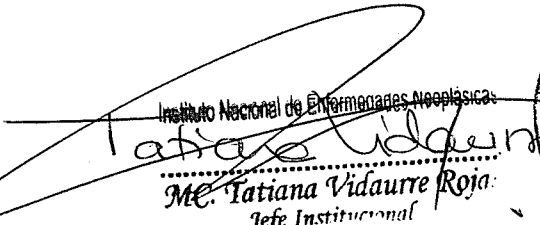
coordinación con la Dirección de Control del Cáncer, en el marco de sus respectivas competencias.

ARTÍCULO TERCERO: ENCARGAR su publicación en el Portal Web Institucional a la Oficina Ejecutiva de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN.

ARTÍCULO CUARTO: DÉJESE sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE.




Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
M.C. Tatiana Vidaurre Roja
Jefe Institucional





PERÚ

**Ministerio de
Salud**

**Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS DE CELULAS B

**DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**



LIMA-PERÚ

2015

Dra. Tatiana Vidaurre Rojas

Jefe Institucional

Mg. Julio Abugattas Saba

Sub Jefe Institucional

Dr. Carlos Santos Ortiz

Dirección de Control del Cáncer

Dr. Henry Gómez Moreno

Dirección de Medicina

Autores

- QUINTANA TRUYENQUE, SHIRLEY
- VILLENA LAZO, MARCO JESUS
- LOPEZ CHAVEZ, LOURDES
- VASQUEZ CHAVEZ, JULE
- PACHECO ROMERO CRISTIAN
- ALCARRAZ MOLINA, CINDY
- MALLMA SOTO VICTOR IVAN
- MAS LOPEZ, LUIS



Revisión y Validación

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

M.C. Roxana Regalado Rafael

M.C. Carmela Barrantes Serrano



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS DE CELULAS B

I.- FINALIDAD

Uniformizar los criterios de diagnóstico y de tratamiento de los pacientes que son diagnosticados de linfomas de células B.

II.- OBJETIVO

- 2.1 Describir las diferentes entidades clínicas de presentación de los linfomas de células B.
- 2.2 Determinar los procedimientos para establecer el diagnóstico de linfomas de células B.
- 2.3 Describir las recomendaciones de tratamiento de los diferentes tipos de linfomas de células B.

III.- AMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Institutos Regionales y Hospitales a nivel nacional que cuenten con servicios oncológicos y que puedan aplicarla o citarla como referencia.

IV.- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LINFOMA NO HODGKIN

4.1.- NOMBRE Y CODIGO

LINFOMA NO HODGKIN CODIGO CIE-10 ⁽¹⁾

C82 Linfoma no Hodgkin folicular (nodular)

- C82.0 Linfoma no Hodgkin de células pequeñas hendidas, folicular
- C82.1 Linfoma no Hodgkin mixto, de pequeñas células hendidas y de células grandes.
- C82.2 Linfoma no Hodgkin de células grandes, folicular
- C82.7 Otros tipos especificados de linfoma no Hodgkin folicular
- C82.9 Linfoma no Hodgkin folicular, sin otra especificación

C83 Linfoma no Hodgkin difuso

- C83.0 Linfoma no Hodgkin de células pequeñas (difuso)
- C83.1 Linfoma no Hodgkin de células pequeñas hendidas (difuso)
- C83.2 Linfoma no Hodgkin mixto, de células pequeñas y grandes (difuso)
- C83.3 Linfoma no Hodgkin de células grandes (difuso)
- C83.4 Linfoma no Hodgkin inmunoblástico (difuso)
- C83.5 Linfoma no Hodgkin linfoblástico (difuso)
- C83.6 Linfoma no Hodgkin indiferenciado (difuso)
- C83.7 Tumor de Burkitt
- C83.8 Otros tipos especificados de linfoma no Hodgkin difuso
- C83.9 Linfoma no Hodgkin difuso, sin otra especificación

C85 Linfoma no Hodgkin de otro tipo y el no especificado

- C85.0 Linfoma no Hodgkin de otro tipo y el no especificado
- C85.1 Linfoma de células B, sin otra especificación
- C85.7 Otros tipos especificados de linfoma no Hodgkin
- C85.9 Linfoma no Hodgkin, no especificado



V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

Son neoplasias derivadas de las células B maduras que se desarrollan en las diferentes etapas de maduración de las células B y son clasificadas de acuerdo a su contraparte normal de maduración.

Grupo diverso de neoplasias malignas derivadas de los ganglios linfáticos o del tejido linfoide. Son más frecuentes en adultos que en niños y tienen un incremento gradual con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. La edad promedio al diagnóstico es de los 45 a 55 años. En los adultos, predominan a nivel ganglionar y el curso clínico es variable.

El origen del Linfoma depende del grado de maduración de las células; el linfoma se puede originar a partir de células precursoras en los órganos linfáticos primarios como la médula ósea y el timo o de las células linfoides maduras, que fisiológicamente se encuentran en los órganos linfoides periféricos como los ganglios linfáticos, bazo, placas de Peyer.⁽²⁾

La cuarta edición de la clasificación de las neoplasias de los tejidos hematopoyéticos y linfoides de la OMS publicado en 2008 comprende 6 grupos principales de neoplasias linfoides: neoplasias de células B precursoras y neoplasias linfoides de células T/NK, neoplasias de células B maduras; neoplasias de células T/NK maduras, trastornos linfoproliferativos postrasplante, Linfoma de Hodgkin y los tumores de células dendríticas y de histiocitos. La clasificación de la OMS/REAL² define las siguientes entidades clínicas de las neoplasias de células B periféricas.

Tabla 1: Entidades clínicas de las neoplasias de células B periféricas según la clasificación de la OMS/REAL.

Tejido linfoide central	Tejido linfoide periférico		
Células B precursoras	Células B Maduras (periféricas)		
Médula ósea	Área interfolicular	Área folicular	Área perifolicular
Células B progenitora Células Pre-B Células B inmadura	Células B Nativas Blastos B extrafoliculares Cel. Plasmática de vida corta	Células del manto Centroblasto Centrocyto	Células plasmática Células B de memoria zona marginal
Neoplasias de células B precursoras	Neoplasias pre centro germinales	Neoplasias centro germinales	Neoplasias post centro germinales
Leucemia / Linfoma Linfoblástico de células B	Linfoma de células del manto	Linfoma folicular Linfoma de Burkitt Linfoma Difuso Linfoma de Hodgkin	Linfoma de la zona marginal Linfomas MALT LLC / LLP LCGBD Mieloma



Tabla 2 Clasificación REAL/WHO ⁽²⁾

Neoplasias de células B maduras	ICD-O
Leucemia linfática crónica / linfoma de linfocitos pequeños	9823/3
Leucemia prolinfocítica de células B	9833/3
Linfoma de la zona marginal esplénico	9689/3
Leucemia a células vellosas	9940/3
o <i>*Linfoma/leucemia esplénico no clasificable</i>	9591/3
o <i>Linfoma de células B pequeñas esplénico difuso de la pulpa roja *</i>	9591/3
o <i>Variante de leucemia de células vellosas *</i>	9591/3
Linfoma linfoplasmocítico	9671/3
o Macroglobulinemia de Waldenström	9761/3
Enfermedad de cadenas pesadas	9762/3
o Enfermedad de cadenas pesadas Alfa	
o Enfermedad de cadenas pesadas Gamma	
o Enfermedad de cadenas pesadas Mu	
Mieloma de células plasmáticas	9732/3
Plasmocitoma óseo solitario	9731/3
Plasmocitoma extra óseo	9734/3
Linfoma de la zona marginal extra ganglionar asociado a tejido linfoide de mucosa (tipo MALT)	9699/3
Linfoma de la zona marginal ganglionar	9699/3
o <i>Linfoma de la zona marginal ganglionar pediátrico *</i>	9699/3
Linfoma folicular	9690/3
o <i>Linfoma folicular pediátrico *</i>	9690/3
Linfoma centro folicular primario cutáneo	9597/3
Linfoma de células del Manto	9673/3
Linfoma de células grandes B difuso (DLBCL), NOS	9680/3
Linfoma de células grandes B difuso rico en células T /histiocítico	9688/3
Linfoma de células grandes B difuso primario del SNC	9680/3
Linfoma de células grandes B difuso primario cutáneo, tipo pierna	9680/3
Linfoma de células grandes B difuso <i>EBV (+) del anciano *</i>	9680/3
Linfoma de células grandes B difuso asociado con inflamación crónica	9680/3
Granulomatosis linfomatoide	9766/1
Linfoma de células grandes B primario mediastinal/Tímico	9679/3
Linfoma de células grandes B primario intravascular	9712/3
Linfoma de células grandes B ALK-positivo	9737/3
Linfoma plasmablastico	9735/3
Linfoma de células grandes B que desarrolla en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada HHV8	9738/3
Linfoma primario de efusión	9678/3
Linfoma de Burkitt	9687/3
Linfoma de células B no clasificable con características intermedias entre Linfoma difuso de células grandes B difuso y Linfoma de Burkitt	9680/3
Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre Linfoma de células grandes B difuso y Linfoma de Hodgkin clásico	9596/3

5.2. ETIOLOGIA

5.2.1. Linfoma de la Zona Marginal Extraganglionar o Linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)

Definición ⁽¹⁾

Linfoma extraganglionar que se puede originar en órganos como el estómago, glándulas salivales, pulmón, intestino delgado y tiroides.

Patogenia

El Linfoma de la zona marginal extra ganglionar tiene su origen en las células B de memoria post-centro germinales con capacidad de diferenciarse en células de la zona marginal y células plasmáticas.

Se han identificado 4 translocaciones cromosómicas recurrentes: t(11;18) (q21;q21), t(14;18)(q32;q21), t(1;14)(p22;q32), t(3;14)(p13;q32).

En el MALT gástrico, su origen en la expansión clonal de las células B que acompaña a la gastritis crónica en la presencia de *Helicobacter Pylori* (HP). La gastritis inducida por HP primero lleva a la acumulación de linfocitos CD4+ y células B maduras en la lámina propia de la mucosa gástrica. Los antígenos derivados de HP dirigen la activación de células B y T, la proliferación de células B y la formación de folículos linfoides.⁽³⁾

5.2.2. Linfoma de la zona marginal ganglionar

Definición

Linfoma primario ganglionar con características idénticas al linfoma marginal extra ganglionar. Se postula que se origina en las células monocitoides ganglionares o en las células B de la zona marginal.

5.2.3. Linfoma de la zona marginal esplénico

Definición

El linfoma de la zona marginal esplénico tiene su origen en las células B de memoria de tipo esplénico post centro-germinales. Los genes sobre-expresados en esta enfermedad incluyen a aquellos implicados en la señalización del receptor de células B, del factor de necrosis tumoral (TNF) y de la activación del NF-KB. Estudios epidemiológicos han identificado una asociación entre el LZME y la infección con virus como el de la hepatitis C y el herpes virus del Sarcoma de Kaposi.⁽⁴⁾

5.2.4. Linfoma Folicular

Definición

El Linfoma Folicular (LF) es una entidad clínico patológica heterogénea que incluye tumores derivados del centro germinal B, tanto de los centrocitos (células foliculares pequeñas hendidas) como de los centroblastos (células foliculares grandes no hendidas).

Patogenia

La patogenia del linfoma folicular no se comprende de manera completa. Aproximadamente un 85% de los pacientes con LF tienen t(14;18) lo que resulta en la sobreexpresión del oncogen BCL2 (B-cell leukemia/lymphoma 2), lo cual bloquea la muerte celular (apoptosis) con la consecuente supervivencia celular prolongada.⁽⁵⁾ No obstante, está claro que se requieren de múltiples eventos genéticos para el desarrollo del LF, dado que la t(14;18) se puede identificar en individuos normales y en pacientes con LCBGD. El tratamiento dirigido a erradicar el HP resulta en la regresión de la mayoría de lesiones tempranas y se ha vuelto el tratamiento de elección para la mayoría de pacientes.⁽⁶⁾ Más del 90% de los pacientes con MALT gástrico tienen positividad para HP.

5.2.5. Linfoma del Manto

Definición

El linfoma de células del manto (MCL) es una neoplasia de células B maduras de comportamiento por lo general agresivo.

Patogenia

La célula maligna del Linfoma del Manto deriva por lo general de las células B nativas pre-germinales de la zona del manto. El origen pre-germinal de la mayoría de los Linfomas del manto se confirma con la ausencia de mutaciones somáticas en el gen de



la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgVH), lo cual sirve como un marcador del tránsito por el centro germinal.⁽⁷⁾

El desarrollo de la mayoría de Linfoma del Manto depende de la expresión del gen de la ciclina D1 (CCDN1) localizado en 11q13, que codifica la proteína ciclina D1.⁽⁸⁾

5.2.6. Linfoma de Células B Grandes Difuso

Definición

El Linfoma de Células B Grandes Difuso (LCBGD) constituye el subtipo histológico más frecuente de LNH. Es un grupo de neoplasias heterogéneo en términos de morfología, genética y comportamiento biológico.

Se han reconocido varias entidades clínico-patológicas que son lo suficientemente distintas como para ser consideradas como diagnósticos separados y son las siguientes: Linfoma de células B grandes rico en histiocitos/células T, Linfoma Intravascular, Granulomatosis Linfomatoide (linfoma de células B grandes EBV positivo).⁽⁹⁾

Patogenia

El LCBGD se origina de células B germinales o post-centro germinales (también llamadas células B activadas). Los eventos oncogénicos mejor caracterizados son las lesiones genéticas adquiridas (reordenamientos del BCL-6, BCL-2 y MYC). La mayoría de estos linfomas tienen sobreexpresión del gen BCL-6 que codifica un represor transcripcional. La expresión o sobreexpresión persistente del BCL-6 resulta en la regulación negativa (down-regulation) de muchos otros genes, incluyendo el gen supresor de tumor p53 que permite a las células con DNA dañado, escapar del tránsito normal hacia la apoptosis.⁽¹⁰⁾ Adicionalmente el LCBGD se puede originar a partir de la transformación de linfomas B de bajo grado, que incluyen LLC (transformación de Richter), linfoma linfoplasmacítico, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal (MALT) y linfoma de la zona marginal esplénico.

5.2.7. Linfoma de Burkitt

Definición

El Linfoma de Burkitt (LB) es un linfoma de células B altamente agresivo que se caracteriza por la translocación y desregulación del gen c-MYC en el cromosoma 8. Se reconocen 3 formas clínicas distintas; endémica o africana, esporádica o no endémica y la forma asociada a inmunosupresión.

Patogenia

Deriva de las células B germinales o post-centro germinales. El desarrollo del LB depende de la expresión constitutiva del proto-oncogen c-MYC que se encuentra localizado en el cromosoma 8q24, que codifica el factor de transcripción del MYC. Este factor de transcripción modula la expresión de genes blanco que regulan numerosos procesos celulares que incluyen el crecimiento, división celular y muerte.⁽¹¹⁾

5.2.8. Linfoma de Células B asociado a VIH

Definición

Los pacientes que son seropositivos para el VIH tienen un riesgo incrementado de desarrollar cáncer. Entre el 25 y 40% de los pacientes VIH positivos desarrollaran alguna neoplasia y alrededor del 10% desarrollaran un LNH. De éstos, entre el 70 y 90%, serán altamente agresivos. Los LNH asociados a VIH se pueden dividir de



manera general en 3 categorías⁽¹²⁾ ; LNH sistémico (>80%), Linfoma Primario del SNC (15%), Linfoma de primario de la efusión (<5%). Los subtipos de LNH sistémicos asociados a VIH son el LB (25%), LCBGD (75%), Linfoma plasmablastico (<1%) y Linfoma de células B indolente (<10%).

Patogenia

Los LNH asociados a VIH derivan frecuentemente de las células B. (13) El riesgo de desarrollar un LNH se incrementa directamente con el nivel de disfunción inmune. Se encuentra primariamente en los pacientes con infecciones más avanzadas, con un conteo de CD4 menor de 100 células/microl.⁽¹⁴⁾

El Linfoma de Burkitt, se presenta en pacientes más jóvenes con conteos más altos de CD4, típicamente mayor de 200 células/ μ l.⁽¹⁵⁾ Los niveles de mRNA de VIH por encima de 100,000 copias/ml, incrementan el riesgo de manera significativa en comparación con los que tiene carga viral controlada.⁽¹⁶⁾

La desregulación inmune que lleva a la pérdida de control de los virus, tales como el EBV, juega a su vez, un rol sumamente importante. La patogenia se explica parcialmente por la alteración progresiva de función las células dendríticas que resulta en una desorganización funcional de los ganglios linfáticos que ocurre en la infección por VIH.⁽¹⁷⁾

Otro factor que implicado en la génesis, progresión y diseminación de los linfomas asociados a SIDA es el incremento de la capacidad de adhesión de los linfocitos neoplásicos a las células endoteliales que resulta de su propia infección por el VIH. Esto pone a las células neoplásicas en proximidad a los factores de crecimiento producidos por las células endoteliales y acelera la extravasación de las células malignas hacia los tejidos.⁽¹⁸⁾

5.2.9. Linfoma B Cutáneo

Definición

El linfoma primario cutáneo (LPC) se define como un LNH que se presenta en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico.

Deben ser distinguidos de los linfomas nodales o sistémicos que comprometen la piel secundariamente y que tienen un pronóstico diferente y requieren un enfoque terapéutico distinto. Los linfomas cutáneos de células B corresponden sólo al 20-25% de los linfomas cutáneos. Se distinguen tres tipos de LPC de células B.⁽¹⁹⁾ El linfoma primario cutáneo de la zona marginal, linfoma primario cutáneo folicular y linfoma primario cutáneo de células B grandes difuso tipo pierna.

Los de tipo folicular y de la zona marginal son de comportamiento indolente con una sobrevida de alrededor del 90% a los 10 años, mientras que el de células B grandes difuso es más agresivo con un sobrevida de 50% a los 5 años.

Patogenia

Se han descrito reordenamientos en los genes bcl-1, bcl-2 y bcl-6 reguladores de la apoptosis; en genes implicados en la síntesis de factores de transcripción como NF κ B2; en el gen codificante para el receptor Fas/CD95 vinculado con la activación extrínseca de la apoptosis y en algunos genes supresores de tumores.⁽²⁰⁾

Se especula sobre el papel de factores infecciosos, inmunológicos, cromosómicos y genéticos en la aparición de los LCCB. Agentes infecciosos como la Borrelia burgdorferi y los virus EBV, VHC y HTLV-1.⁽²¹⁾



5.3. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

De acuerdo a Globocan 2012,⁽²²⁾ cada año ocurren 451,691 casos de Linfomas en todo el mundo (14.6% corresponden a Linfoma de Hodgkin, LH). El Linfoma no Hodgkin (LNH) tiene una tasa de incidencia estandarizada (TEE) de 5.1 por 100,000 habitantes, mientras que para LH es 0.9 por 100,000. El 56.7% del total de casos de Linfoma ocurren en varones. El 51.5% de los casos registrados se producen en los países en desarrollo (232 mil casos aproximadamente).

Las tasas de incidencia de LNH varían en aproximadamente doce veces entre las regiones del mundo,⁽²³⁾ desde 1.6 hasta 18.9 casos por 100 mil habitantes: las tasas más altas están ocurren en Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia; las tasas más bajas ocurren países del África y del Asia.

En cuanto a mortalidad tenemos un estimado de 225 mil muertes por Linfomas en el año 2012 a nivel mundial. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en países del Oriente Medio, del África; la letalidad, es decir la relación entre incidencia y mortalidad, es menor en las regiones más desarrolladas.

En América Latina y el Caribe⁽²⁴⁾, los Linfomas representan el 3.3% de todas las neoplasias malignas en ambos sexos, con 35,308 casos en el 2012, haciendo una TEE de 4.7 casos por 100,000 habitantes para LNH y de 1.0 para LH.

En el Perú, de acuerdo también a Globocan 2012, se ha estimado que en el año 2012 habían ocurrido 1,613 casos nuevos de LNH y 177 casos de LH. En Lima Metropolitana, para el período 2004-2005, el LNH presentó una tasa de incidencia de 9.4 casos por 100 mil habitantes, un promedio de 767 casos por año; y el LH tuvo 0.8 casos por 100,000.

La casuística del INEN⁽²⁵⁾ revela que entre los años 2003 y 2012 se han recibido un promedio de 592 casos de Linfomas por año (69 LH y 523 LNH). La distribución por grupos edad muestra que los menores de 15 años representan el 8.7% del total de casos y que el grupo de 50 a más años representa 57.2%. Aunque en el total de casos predomina el sexo masculino (53.5%), se observa que el predominio es mayor en niños y adultos jóvenes; mientras que a partir de los cincuenta años la frecuencia de casos es similar entre hombres y mujeres. El 42.8% de los casos de Linfoma que acuden al INEN tienen la presentación extraganglionar, siendo los órganos mayormente comprometidos: estómago, anillo de Waldeyer, fosas nasales, piel, intestino delgado, entre otros.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLINICO

Los cuadros clínicos de presentación son variados y diversos, no existe un patrón clínico de presentación único y las descripciones son sugerentes de algún tipo en especial de linfoma.

6.1.1. SIGNOS Y SINTOMAS

6.1.1.1 Linfoma Folicular⁽²⁶⁾

Los pacientes con linfoma folicular generalmente se presentan con ganglios linfáticos superficiales de pequeño a mediano tamaños, a veces indoloros y que pasan desapercibidos por los pacientes durante un período de tiempo prolongado.

La edad media de presentación es de aproximadamente 60 años. Sólo el 15-20% presentan enfermedad en estadio I o II. Más del 40% de los pacientes tienen enfermedad en estadio IV al momento del diagnóstico. Muchos de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico.



En algunos pacientes, los primeros síntomas son más insidiosos y están relacionados con el lento crecimiento de los ganglios linfáticos en las zonas profundas, por lo general en los territorios infradiaphragmáticos como el retroperitoneo, el mesenterio o las áreas ilíacas. El compromiso mediastinal es poco común, así como la esplenomegalia. El estado general del paciente por lo general se conserva, con algunos pacientes que presentan síntomas B o un estado funcional alterado. El compromiso primario de las áreas extraganglionares es poco común. El compromiso de la médula ósea es de un 50% a 60% de los casos.⁽²⁷⁾

6.1.1.2. Linfomas de la zona marginal: Gástrico / no Gástrico⁽²⁸⁾

Es una neoplasia de los adultos con una media de 60 años y con una proporción ligeramente mayor en mujeres que en hombres.

Los síntomas de presentación generalmente están relacionados con la localización primaria de la enfermedad.

El linfoma MALT suele permanecer localizado por un período prolongado dentro del tejido de origen, pero puede diseminarse a múltiples sitios y se ha descrito hasta en una cuarta parte de los casos, ya sea por el compromiso sincrónico o metacrónico de múltiples sitios de la mucosa o compromiso de la médula ósea (20% de los casos), el bazo o el hígado.

Los ganglios linfáticos regionales también pueden estar comprometidos. El estómago es la localización más frecuente (1/3 de los casos). Otros sitios típicos de presentación incluyen la piel (8-10%), las glándulas salivales (16%), la órbita (10-12%), la tiroides (4%) y los pulmones (6-10%).

Dentro del estómago, el linfoma MALT es a menudo multifocal, esto posiblemente explique los informes de las recaídas en el muñón gástrico después de la escisión quirúrgica. El linfoma MALT gástrico a menudo se puede diseminar hasta el intestino delgado y por la zona marginal esplénica.

El compromiso gastrointestinal (GI) y el compromiso no GI se pueden detectar en aproximadamente el 10% de los casos. La enfermedad diseminada parece ser más común en los linfomas MALT no GI (1/4 de pacientes).

6.1.1.3. Linfoma ganglionar de la zona marginal⁽²⁸⁾

La edad media de estos pacientes es de 50 a 62 años, con un ligero predominio femenino. La gran mayoría de los pacientes preferencialmente se presentan con enfermedad diseminada, compromiso ganglionar periférico y visceral, el compromiso de la médula ósea se observa en menos de la mitad de los pacientes.

La evolución de los pacientes con MZL ganglionar es similar a la de los pacientes con MZL esplénico. La mediana del tiempo hasta la progresión estimado es de entre 1 y 2 años. En el momento de la recaída, generalmente el compromiso es ganglionar pero puede producirse compromiso esplénico o extraganglionar.

6.1.1.4. Linfoma de la zona marginal primario esplénico⁽²⁸⁾

El linfoma de la zona marginal primario esplénico (MZL) es un trastorno muy raro, que comprende menos de 1% de todos los linfomas. Hasta dos tercios de los pacientes tienen linfocitos circulantes vellosos con proyecciones de citoplasma polares finos con corta características. Cuando se trata de más de 20% de la cuenta de los linfocitos, se denomina "linfoma esplénico con linfocitos vellosos".



HCV parece estar implicado en linfoma-génesis de una parte de los casos. También se ha descrito una asociación con la malaria y con infección por el virus Epstein - Barr (EBV).

La mayoría de los pacientes con MZL primario esplénico son mayores de 50 años, con una incidencia similar en hombres y mujeres. La enfermedad por lo general se presenta con esplenomegalia masiva, que produce malestar abdominal y dolor. La linfadenopatía es generalmente poca o ausente.

6.1.1.5. Linfoma de células del Manto ⁽²⁹⁾

Presentación Clínica

El Linfoma de células del Manto (MCL) se presenta típicamente en fase avanzada; más del 90% de los pacientes se encuentran en estadio III - IV al momento del diagnóstico, y con frecuencia presentan síntomas B. La esplenomegalia se ve en la mitad o más de los pacientes, a menudo en asociación con una fase leucémica. En algunos pacientes la enfermedad es en gran parte no nodal y confinado a la sangre, la médula ósea y el bazo; estas personas pueden experimentar un curso clínico más indolente que aquellos con enfermedad predominantemente nodal. El sitio extraganglionar más común para la enfermedad es el tracto gastrointestinal (GI), incluyendo poliposis colónica. El compromiso de la mucosa gástrica o colónica se ha informado en la mayoría de los pacientes en biopsias endoscópicas, incluso en ausencia de pólipos o anomalías de la mucosa.

Este tropismo para el tracto GI no está totalmente explicado, pero pueden estar relacionadas con la expresión de moléculas de adhesión tales como el receptor de localización de mucosa $\alpha 4\beta 7$.

Se puede observar compromiso de la región genitourinaria, pulmonar, tejidos blandos que incluyendo la cabeza, el cuello o regiones periorbitales. El compromiso del sistema nervioso central (SNC), ya sea del parénquima o leptomeninge, es inusual, pero posteriormente pueden desarrollarse en asociación con la progresión de la enfermedad o como un lugar aislado de la recaída en un pequeño porcentaje de pacientes, sobre todo con variantes blastoides. Las recaídas en el SNC pueden aumentar debido a que la sobrevida de los pacientes mejora después de terapias sistémicas más eficaces. Como resultado, el papel de la profilaxis del SNC está siendo investigada en ensayos clínicos.

6.1.1.6. Linfoma de células grandes B difuso ⁽³⁰⁾

Presentación Clínica

La presentación clínica del linfoma de células grandes B difuso (LGCBD), al igual que con otros tipos de Linfoma No-Hodgkin (NHL), es más comúnmente con adenopatías indoloras. Aproximadamente el 25% de los pacientes se presentan con enfermedad en estadio anatómico limitado (estadio clínico I o III), con el 75% tienen enfermedad más avanzada restante (estadio voluminosos II o III o IV). Muchos pacientes incluso experimentan síntomas constitucionales o síntomas B, que incluyen sudoración nocturna profusa, fiebres inexplicables, y pérdida de peso inexplicable de más del 10% del peso corporal.

Dado que la enfermedad extranodal es relativamente común en LGCBD, y casi cualquier órgano puede ser afectado por esta enfermedad, los síntomas de presentación pueden parecerse a muchas otras enfermedades. Por ejemplo, los pacientes con linfoma de células grandes B primario mediastinal pueden presentar molestias en el pecho, obstrucción respiratoria, y síndrome de obstrucción de la vena cava superior. Los pacientes con enfermedad extraganglionar en el tracto gastrointestinal (GI) pueden presentar malestar abdominal, sangrado gastrointestinal, o



evidencia de obstrucción intestinal. Por lo tanto, los pacientes con LGCBD se pueden diagnosticar a través de muchas subespecialidades diferentes. ⁽²⁰⁾

6.1.1.7. Linfoma de Burkitt ⁽³¹⁾

Presentación Clínica

El Linfoma de Burkitt (LB) es una enfermedad muy agresiva con una historia natural y presentación clínica distinta. Este linfoma se produce sobre todo en las dos primeras décadas de la vida y representa el 1-2% de todos los linfomas. Se reconocen 3 variantes clínicas:

1. LB endémica, que se encuentra principalmente en África ecuatorial
2. LB esporádica, que se presenta en todo el mundo, pero es el tipo más común en los países occidentales.
3. LB asociado a la inmunodeficiencia, que está asociado con infección por VIH.

Existen importantes diferencias clínicas en las siguientes variantes, con LB endémica involucra la mandíbula, la órbita, y regiones paravertebrales en la mitad de los casos, así como el mesenterio y las gónadas, mientras el LB esporádico implica sobre todo el íleon distal, ciego, y / o mesenterio, y rara vez la mandíbula.

Cuando la enfermedad es voluminosa o se encuentra diseminada, el compromiso extranodal de los ovarios, los riñones, los senos y/o del SNC puede ser visto. El LB se presenta con poca frecuencia en los adultos y no ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con infección por VIH. ⁽²⁰⁾

6.1.1.8. Linfoma de células B primario cutáneo ⁽³⁰⁾

Presentación Clínica

El linfoma primario cutáneo de células B (LPCCB) es una proliferación neoplásica de linfocitos de inmunofenotipo B que, típicamente, se presenta como una neoformación de localización cutánea exclusiva, no dolorosa y de buen pronóstico, pese a que su incidencia, clasificación y origen celular son controvertidos.

Se desconocen los mecanismos implicados en la presentación y persistencia de células B malignas en la dermis. En contados casos se ha relacionado con una estimulación antigénica persistente secundaria a la acción de agentes infecciosos, incluidos virus (herpes humano tipo 8 [VHH-8]; inmunodeficiencia humana [VIH]; hepatitis C [VHC]), bacterias (*Borrelia burgdorferi*) y en el contexto de enfermedades autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico).

LPCCB constituye cerca de 20 a 25% de todos los linfomas primarios de piel, siendo los más comunes las variedades "B" centrofoliculares y de zona marginal.

La clínica de estos linfomas llamados indolentes, está constituido por nódulos o placas infiltradas, solitarias o múltiples, localizadas a menudo en el tronco o zona proximal de extremidades, no dolorosas, de buen pronóstico. En general no suelen desarrollar diseminación extracutánea.

6.1.2. ESTADIAJE Y PRONÓSTICO

6.1.2.1 Linfoma Folicular

Dado que el tratamiento depende sustancialmente de la etapa de la enfermedad, el estadiaje inicial debe ser exhaustivo, en particular en la pequeña proporción de pacientes con estadios tempranos (I-II: 10% -15%).

El estadiaje se lleva a cabo según el sistema de clasificación de Ann Arbor, con mención de la enfermedad voluminosa > 7 cm cuando sea apropiado.



Tabla 3: Clasificación por estadios de Ann Arbor

Estadio clínico	Características y áreas afectadas.
Estadio I	Afectación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE).
Estadio II	Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE).
Estadio III	Afectación de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) que también puede ir acompañada de la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE), de la complicación del bazo (IIIS), o de ambos, (IIIS+E).
Estadio IV	Afectación diseminada de uno o más sitios extralinfáticos asociada de ganglio linfático o sin ella, o con afectación aislada de un órgano extralinfático y complicación ganglionar distante (no regional).
La designación E se usa cuando las malignidades linfoides extraganglionares surgen en tejidos separados, pero cercanos, de los conglomerados linfáticos principales. Puede sub-clasificarse como A o B dependiendo de la existencia de síntomas B.	

Para fines de pronósticos, el "índice pronóstico internacional para linfoma folicular" (FLIPI) se ha establecido. El FLIPI 2 fue revisado y se incluyeron $\beta 2$ -microglobulina, diámetro más grande de los ganglios linfáticos, el compromiso de la médula ósea y el nivel de hemoglobina.

Tabla 4: Clasificación del Linfoma Folicular, según grados histológicos

Grado	Descripción
1	≤ 5 blastos/ campos de alta resolución
2	6 – 15 blastos/ campos de alta resolución
3A	> 15 blastos/ campos de alta resolución, centroblastos con centrocitos entremezclados
3B	> 15 blastos/ campos de alta resolución, hojas puras de blastos

Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi59-63.

Tabla 5: Clasificación GELF (Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires)^a

Compromiso ganglionar ≥ 3 , cada uno con un diametro ≥ 3 cm
Cualquier ganglio o tumor extranodal con un diametro ≥ 7 cm
Síntomas B
Esplenomegalía
Efusión pleural o Ascitis
Citopenia (leucocitos $<1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<100 \times 10^9/L$)
Leucemia ($>5.0 \times 10^9/L$ células malignas)
• Esta clasificación provee información útil para el pronóstico y terapia adecuada.

NCCN Guidelines Version 1.2014 - Non-Hodgkin's Lymphomas



Tabla 6: Índice pronóstico internacional para Linfoma Folicular (FLIPI)

Parámetros	Definición de factores de riesgo	
	FLIPI 1	FLIPI 2
Sítios nodales	> de 4 regiones ganglionares	diámetro mayor del ganglio linfático: > 6cm
Edad	por encima de 60 años	por encima de los 60 años
Marcador Sérico	DHL elevada	β2-microglobulina
Estadio	Avanzado (III-IV según la clasificación Ann Arbor	compromiso de la médula ósea
Hemoglobina	< 12g/dl	< 12g/dl
Con 0-1 factores de riesgo: Bajo riesgo - 2, Riesgo Intermedio - 3-5, Alto Riesgo		
DHL: Lactato Deshidrogenasa		

Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:vi59-63.

6.1.2.2. Linfomas de la zona marginal: Gástrico / no Gástrico

Gástrico

Escoger el mejor sistema para el estadiaje del linfoma MALT gástrico es motivo de controversia. El 'sistema de estadiaje - Lugano' ha sido ampliamente utilizado en las últimas dos décadas, pero se han propuesto sistemas más modernos, como el 'sistema de estadiaje de Paris', que describe con mayor precisión la profundidad del compromiso de la pared gástrica, un parámetro que puede predecir la respuesta del linfoma a la erradicación de H. pylori. Los procedimientos iniciales de estadiaje deben incluir una endoscopia alta completa con múltiples biopsias tomadas de cada región del estómago, el duodeno y la unión gastroesofágica y desde cualquier sitio con una apariencia anormal.

Tabla 7: Estadiaje de Linfoma Gástrico MALT: Comparación de Diferentes Sistemas

Sistema de Estadiaje Lugano para Linfomas Gastrointestinal		Estadio Ann Arbor	TNM adaptado para Linfoma Gástrico	Extensión del Tumor
Estadio IE	Confinado al Tracto GI ^a			
	IE1= Mucosa, submucosa	IE	T1 N0 M0	Mucosa, submucosa
	IE2= Muscular propia, serosa	IE	T2 N0 M0	Muscular propia
		IE	T3 N0 M0	Serosa
Estadio IIE	Se extiende en el abdomen			
	IIE1= Compromiso ganglionar local	IIE	T1-3 N1 M0	Ganglios linfáticos perigástricos
	IIE2= Compromiso ganglionar distante	IIE	T1-3 N2 M0	Ganglios linfáticos regionales distantes
Estadio IIE	Penetración de la serosa con compromiso de órganos y tejidos adyacentes	IIE	T4 N0 M0	Invasión de estructuras adyacentes



Sistema de Estadaje Lugano para Linfomas Gastrointestinal	Estadio Ann Arbor	TNM adaptado para Linfoma Gástrico	Extensión del Tumor	Sistema de Estadaje Lugano para Linfomas Gastrointestinal
Estadio IV ^a	Compromiso extranodal diseminado o compromiso ganglionar supradiaphragmática concomitante	IIIE	T1-4 N3 M0	Ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma - metástasis a distancia (por ejemplo, médula ósea o sitios extranodales adicionales)
		IV	T1-4 N0-3 M1	

^a Primario simple o múltiple, no contiguo

^b El compromiso de múltiples sitios extraganglionares en el linfoma MALT parece ser biológicamente diferente del compromiso extraganglionar múltiple en otros linfomas, y estos pacientes pueden ser manejados por el tratamiento de cada sitio por separado con escisión o RT. En contraste, los casos con compromiso ganglionar diseminado parecen comportarse más como linfoma nodal de la zona marginal o como linfoma folicular diseminado

NCCN Guidelines Version 1.2014 - Non-Hodgkin's Lymphomas

No Gástrico

La presentación con múltiples localizaciones en el linfoma MALT no gástrico es más frecuente y un cuidadoso estadiaje inicial, es importante, se utiliza el sistema de estadificación de Ann Arbor.

6.1.2.3. Linfoma ganglionar de la zona marginal

Para el estadiaje utiliza el sistema de estadificación Ann Arbor ⁽²⁸⁾

6.1.2.4. Linfoma de la zona marginal primario esplénico

Para el estadiaje se utiliza el sistema de estadificación Ann Arbor ⁽²⁸⁾

6.1.2.5. Linfoma de células del Manto

Se utiliza el sistema de estadificación Ann Arbor y el índice pronóstico internacional para Linfoma de células del Manto (MIPI). ⁽²⁹⁾

Tabla 8: Índice Pronóstico Internacional para Linfoma de Células del Manto (MIPI)

Se asigna un punto por cada una de las características	
0 puntos	Edad <50 años, ECOG de 0-1, DHL < 0,67 del límite superior de la normalidad o conteo de leucocitos <6.700 células/mcl
1 punto	Edad: 50 - 59, DHL 0,67-0,99 del límite superior de la normalidad, conteo de leucocitos 6700 a 9999 células / mcl
2 puntos	Edad: 60 - 69, ECOG de 2-4, DHL 1-1,49 veces el límite superior de la normalidad, o conteo de leucocitos 10,000-14,000 células / mcl
3 puntos	Edad 70 o mayor, LDH 1,5 veces el límite superior de lo normal o mayor, y CMB de 15.000 células / mcl o mayor
La suma de los puntos asignados se correlaciona con los siguientes grupos de riesgo:	
Bajo riesgo (0 - 3 puntos) - Mediana de Sobrevida no alcanzada	
Riesgo intermedio (4 - 5 puntos) - Mediana de Sobrevida de 51 meses	
Riesgo Alto (6 - 11 puntos) - Mediana de Sobrevida 29 meses	

NCCN Guidelines Version 1.2014 - Non-Hodgkin's Lymphomas



6.1.2.6. Linfoma de células grandes B difuso⁽³⁰⁾

Para determinar el estadiaje se utiliza el sistema de estadificación Ann Arbor y y pronóstico de este tipo de Linfoma B se utiliza el índice pronóstico internacional (IPI); señalado a continuación:

Tabla 9: Índice Pronóstico Internacional (IPI) para linfoma de células Grandes B

Se asigna un punto por cada una de las características
Edad mayor de 60 años
Estadio Clínico III o IV
DHL Elevado
ECOG/Zubrod, estado funcional: 2,3 o 4
Más de un grupo ganglionar
La suma de los puntos asignados se correlaciona con los siguientes grupos de riesgo:
Bajo riesgo (0-1 punto) - Sobrevida a 5 años: 73%
Riesgo intermedio - bajo (2 puntos) - Sobrevida a 5 años: 51%
Riesgo intermedio - alto (3 puntos) - Sobrevida a 5 años: 43%
Riesgo Alto (4-5 puntos) - Sobrevida a 5 años: 26%

NCCN Guidelines Version 1.2014 - Non-Hodgkin's Lymphomas

Tabla 10: Índice Pronóstico Internacional ajustado a la edad para Linfoma de células Grandes B

Un índice simplificado podrá utilizarse cuando se comparan los pacientes dentro de un grupo de edad (es decir, 60 o más joven, o más de 60) e incluye sólo 3 de los factores:
Estadio Clínico
DHL
Estado funcional: ECOG/Zubrod
La suma de los puntos asignados se correlaciona con los siguientes grupos de riesgo:
Bajo riesgo (0 punto) - Sobrevida a 5 años: 83%
Riesgo intermedio - bajo (1 puntos) - Sobrevida a 5 años: 69%
Riesgo intermedio - alto (2 puntos) - Sobrevida a 5 años: 46%
Riesgo Alto (3 puntos) - Sobrevida a 5 años: 32%

NCCN Guidelines Version 1.2014 - Non-Hodgkin's Lymphomas

6.1.2.7. Linfoma de Burkitt⁽³¹⁾

El sistema que más se utiliza es el sistema de estadificación Ann Arbor, también puede utilizarse el sistema de estadiaje de Murphy.



Tabla 11: Sistema de Estadiaje Murphy - Linfoma de Burkitt

Estadio I	Sitio nodular o extranodal único excluyendo el mediastino o el abdomen
Estadio II	Tumor extraganglionar único con afectación ganglionar regional; Dos tumores extranodales a un lado del diafragma; Tumor gastrointestinal primario con o sin ganglios mesentéricos asociados; Dos o más zonas nodales a un lado del diafragma
Estadio IIR	Enfermedad intraabdominal completamente resecado
Estadio III	Dos tumores extranodales únicos en lados opuestos del diafragma; Todos los tumores intratorácicos primarios; Todos los tumores paraespinal o epidural; Todo enfermedad extensa intraabdominal primaria; Dos o más área nodal en lados opuestos del diafragma
Estadio IIIA	Localizada, enfermedad abdominal no resecable
Estadio IIIB	Enfermedad abdominal multiorgánica generalizada
Estadio IV	Compromiso inicial del CNS o de la médula ósea (<25%)

Robert Marcus, King's College London. Lymphoma: Pathology, Diagnosis and Treatment – January 2014.

6.1.2.8. Linfoma de células B primario cutáneo (30)

Tabla 12: Clasificación TNM de Linfoma Cutáneo

Clasificación TNM del Linfoma Cutáneo Distintas de MF/SS (Micosis Fungoides /Síndrome de Sesary)	
T	
T1	Compromiso de piel solitaria
	T1a: una lesión solitaria <5 cm de diámetro
	T1b: una solitaria > 5 cm de diámetro
T2	Compromiso regional de la piel: lesiones múltiples limitados a 1 región del cuerpo o 2 regiones corporales contiguas^b
	T2a: Todas las enfermedades que abarca en un área circular de diámetro <15 cm
	T2b: Todas las enfermedades que abarca en un área circular de diámetro >15 y <30 cm
	T2c: Todas las enfermedades que abarca en un área circular de diámetro >30 cm
T3	Compromiso cutánea generalizada
	T3a: múltiples lesiones que afectan a 2 regiones del cuerpo no contiguas ^b
	T3b: múltiples lesiones que afectan a ≥3 regiones del cuerpo ^b

Clasificación TNM del Linfoma Cutáneo Distintos de MF/SS (Micosis Fungoides /Síndrome de Sesary)	
N	
N0	Sin compromiso ganglionar clínica o patológica
N1	Compromiso de 1 región del nódulo linfático periférico ^c que drena un área de compromiso actual o anterior de la piel
N2	Compromiso de 2 o más regiones de ganglios linfáticos periféricos ^c o el compromiso de todas las regiones de los ganglios linfáticos que no drena un área de compromiso actual o anterior de la piel
N3	Compromiso de los ganglios linfáticos centrales
M	
M0	Sin evidencia de enfermedad ganglionar no extracutánea
M1	Enfermedad ganglionar no extracutánea actual

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

- Historia clínica completa
- Examen físico completo
- Estado de actividad funcional
- Determinación de la presencia de síntomas B
- Revisar todas las láminas de patología y contar con al menos un bloque de parafina representativo del tumor, el material debe ser revisado por un Médico Patólogo especialista.
- Una biopsia por aguja generalmente no es adecuado para el diagnóstico inicial de un linfoma. Salvo en determinadas circunstancias como: cuando un ganglio linfático no es de fácil acceso para la biopsia por escisión o incisión.
- Re-biopsiar si el material no es suficiente para el diagnóstico.
- Se debe establecer la inmuno-tipificación adecuada para el diagnóstico de cada una de las condiciones clínicas.

6.3. EXAMENES AUXILIARES

6.3.1. DE PATOLOGIA CLÍNICA

- Perfil hematológico completo.
- Evaluación de la función renal: creatinina, electrolitos séricos, calcio, beta-2-microglobulina.
- Deshidrogenasa Láctica
- Serología para hepatitis A – B – C
- Serología para Sífilis
- Serología para VIH - HTLV-1
- Test de embarazo en mujeres en edad fértil.
- Aspirado de médula ósea
- Biopsia de hueso márgenes adicionales de estar indicado
- Discusión con respecto a fertilidad y banco de esperma
- Inmunofijación en suero (si se detecta incremento de inmunoglobulinas o proteinograma electroforético positivo)
- Crioglobulinas
- Test de Coombs directo



6.3.2. DE IMÁGENES

- Tomografía axial computarizada de Tórax, abdomen y pelvis
- Tomografía axial computarizada de las zonas comprometidas
- Ecocardiografía – estudio de Fracción de Eyección Ventricular
- PET/CT

6.3.3. EXAMENES COMPLEMENTARIOS ESPECIALES

La clasificación de las neoplasias linfoides se basa en el uso de toda la información disponible para definir las entidades clínicas. La combinación de la morfología e inmunofenotipo es suficiente en la mayoría de las veces para el diagnóstico. No existe un marcador específico de una neoplasia y la combinación de la morfología y un panel de marcadores de antígenos son necesarios para el correcto diagnóstico.

6.3.3.1 Linfoma Folicular

Inmunofenotipo:

CD10+, BCL2+, CD23+/-, CD43-, CD5-, CD20+, ciclina D1, BCL6+.

Algunos casos poco frecuentes de linfoma folicular pueden ser CD10-, BCL2-.

Citogenética:

t (14;18); reordenamientos BCL6.

6.3.3.2 Linfoma de la zona marginal extranodal o Linfoma MALT

Gástrico

Inmunofenotipo:

CD10-, CD5-, CD20+, folículos BCL2.

Citogenética:

t(1;14), t(3;14), t(11;14), t(11;18), t(14;18).

No Gástrico

Inmunofenotipo: CD10-, CD5-, CD20+, CD23-/+ , CD43-/+ , folículos BCL2.

6.3.3.3 Linfoma Nodal de la Zona Marginal

Inmunofenotipo

Panel IHQ: CD20, CD5, CD3, CD10, BCL2, CD21, CD23, kappa/lambda, ciclina D1.

Análisis de marcadores de la superficie celular por citometría de flujo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.

6.3.3.4 Linfoma de la zona Marginal Esplénico

Inmunofenotipo:

CD10-, CD5-, CD20+, CD23-/+ , CD43-/+ , ciclina D1, folículos BCL2, CD103- (distinción de leucemia de células vellosas) con expresión de IgM e IgD.

Citogenética:

Panel de LLC; t (11; 18), t (11; 14), del (7q).

FISH o PCR: t (14; 18).

6.3.3.5 Linfoma de células del Manto

Inmunofenotipo:

CD5+, CD20+, CD43+, CD23-/+ , ciclina D1+, CD10-/+ . Nota: algunos casos de LCM pueden ser CD5- o CD23+.

Citogenética:

t(11;14), t(14;18), panel para LLC.



6.3.3.6 Linfoma de células B grandes difuso

Inmunofenotipo:

Inmunotipificación adecuada para el diagnóstico y para establecer origen centro germinal (GCB) vs no centro germinal (non-GCB):

Panel IHQ: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67, IRF4/MUM1, MYC.

Estudios de IHQ adicionales para establecer el subtipo de linfoma: ciclina D1, kappa/lambda, CD30, CD138, EBER-ISH, ALK, HHV8.

Citogenética:

t(11;14), t(3;v), t(8;14), t(8;v).

6.3.3.7 Linfoma de Burkitt

Inmunofenotipo:

slg+, CD10+, CD 20+, TdT-, Ki-67+ (95%), BCL2-, BCL6+.

Citogenética:

t(8;14) o variaciones, MYC.

Hibridización in situ para virus del Epstein-Barr (EBER-ISH)

6.3.3.8 Linfoma de células B asociado a VIH

Se debe establecer la inmuno-tipificación adecuada para el diagnóstico:

Panel IHQ: CD45 (LCA), CD20, CD3, CD10, Ki-67, BCL2, BCL6, CD138, kappa/lambda, HHV8.

Análisis de marcadores de la superficie celular por citometría de flujo:

kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20.

Hibridización in situ para virus del Epstein-Barr (EBER-ISH).

Evaluaciones útiles en situaciones especiales:

Estudios adicionales inmunohistoquímicos para establecer el subtipo de linfoma: células grandes B difuso, Burkitt, plasmablastico, linfoma de efusión primaria (LEP): CD10, BCL2, Ki-67, BCL6, CD138, CD30 para PEL.

Análisis molecular para detectar: reordenamientos del gen del receptor del antígeno; reordenamientos de BCL2, BCL6, MYC.

Citogenética o FISH: reordenamientos de BCL2; BCL6; MYC.

6.3.3.9 Linfoma de células B primario cutáneo

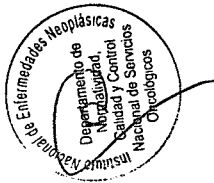
Se debe establecer la inmuno-tipificación adecuada para el diagnóstico:

Panel IHQ: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, IRF4/MUM1.

Estudios adicionales de inmunohistoquímica para establecer el subtipo de linfoma:

Panel IHQ: Ki-67, CD43, CD21, CD23. Ciclina D1, kappa/lambda. Evaluación de la expresión de IgM e IgD.





6.3.4. CARACTERÍSTICAS INMUNOFENOTÍPICAS DE LAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS.

TABLA 13: Características inmunofenotípicas de las Neoplasias de Células B maduras

TIPO DE LINFOMA DE CEL B/ INMUNOFENOTIPO	Ig superficie	Ig citoplasma	CD5	CD10	CD23	CD43	CD103	BCL6	IRF4/MUM1	Ciclina D1	ANXA1
LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICO	+	-/+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL EXTRANODAL (MALT)	+	+/-	-	-	-/+	-/+	-	-	+	-	-
LINFOMA FOLICULAR	+	-	-	+/-	-/+	-	-	+	-/+ #	-	-
LINFOMA DEL MANTO	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-
LINFOMA DE CÉLULAS B GRANDES DIFUSO	+/-	-/+	***	-/+ ##	NA	-/+	NA	+/- ##	+/- **	-	-
LINFOMA DE BURKITT	+	-	-	+	-	+/-	NA	+	-/+	-	-

+: > 90% de los casos +; +/-: >50% de los casos, +: <50% de los casos, -: <10% de los casos + PC, centros proliferativos; *: células plasmáticas con componente positivo, #: algunos de grado 3ª o 3b, ##: Linfoma de células B grandes difuso tipo centro germinal que expresa CD10 – BCL6; **: Linfoma de células B grandes difuso tipo activado expresa típicamente IRF4/MUM1; ***: algunos Linfoma de células B grandes difuso son CD5+; NA: no aplica.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. TRATAMIENTO

6.4.1.1. Linfoma folicular (grados 1 – 3A)

ESTADIOS CLÍNICOS I Y II LOCALIZADO

Primera línea de tratamiento

RT 4-30 Gy (Radioterapia sobre las zonas involucradas)

ESTADIOS CLÍNICOS II CON MASA BULKY (MAYOR DE 7 CM), III, IV (CON CRITERIOS DE TRATAMIENTO)

Primera línea de tratamiento en menores de 80 años sin comorbilidades

R CHOP ⁽³²⁾ (Rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona)

Droga	Dosis (mg/m2)	Vía de administración	Día de Aplicación	Dosis Máxima
Rituximab	375	EV	1	
Ciclofosfamida	750	EV	1	
Doxorrubicina	50	EV	1	
Vincristina	1.4	EV	1	2mg
Prednisona	100	VO	1-5	

Cada 21 días por 6 ciclos

Toxicidad: Mielosupresión grado 3-4, 63% para R-CHOP; los no-hematológicos más frecuentes: alopecia (60%), náuseas y vómitos (5%).

Primera línea de tratamiento en pacientes frágiles

R CVP ⁽³³⁾ (Rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona)

Droga	Dosis (mg/m2)	Vía de administración	Día de Aplicación	Dosis Máxima
Rituximab	375	EV	1	
Ciclofosfamida	750	EV	1	
Vincristina	1.4	EV	1	2mg
Prednisona	40	VO	1-5	

Cada 21 días por 6 ciclos

Toxicidad: Mielosupresión, neutropenia grados 3-4 en 24%.

Mantenimiento

Rituximab ⁽³⁴⁾ 375 mg/m2 cada 8 ss x 12 dosis

Droga	Dosis (mg/m2)	Vía de administración	Día de aplicación
Rituximab	375	EV	1

cada 8 semanas por 12 dosis (2 años)



Segunda línea de tratamiento ⁽³⁵⁾ (dependiendo de la 1° línea utilizada y del tiempo de remisión)

R CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)
R CVP (Rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) (en pacientes frágiles)

En aquellos que NO fueron expuestos a Rituximab mantenimiento, luego de la primera línea de tratamiento, se debe discutir el uso de Rituximab de mantenimiento posterior a la segunda línea ⁽³⁶⁾.

Luego de la segunda línea (pacientes que logran respuesta a 2° línea) considerar TAMO^{1*}

6.4.1.2. Linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosa (LINFOMA MALT)

LINFOMA MALT GÁSTRICO

Estadio clínico I E1, I E2 o IIE H. pylori positivo
 Tratamiento antibiótico aceptado para H. pylori

Estadio I E1, I E2 o IIE H. pylori negativo
 RT
 R CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)

Estadio clínico III E/IV con indicaciones de tratamiento
Primera línea de tratamiento ⁽³⁷⁾ ⁽³⁵⁾
 R CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)
 R CVP (Rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) (en pacientes frágiles)

Seguido de tratamiento individualizado

LINFOMA MALT NO GÁSTRICO/ NO CUTÁNEO

Estadio clínico I y II
 RT (preferido)

Estadio clínico III/IV con enfermedad extranodal y múltiples sitios extranodales
Primera línea de tratamiento ⁽³⁷⁾ ⁽³⁵⁾

R CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)
 R CVP (Rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) (en pacientes frágiles)
 R mini CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)
 (Pacientes mayores de 80 años con comorbilidades)

Seguido de tratamiento individualizado



¹ * Pacientes candidatos a trasplante de medula seguirán las recomendaciones la guía de trasplante de células progenitoras de la institución

6.4.1.3 Linfoma de células del Manto

Linfoma del Manto sin indicación de Trasplante

Primera línea de tratamiento

RCHOP^{(38) (39)} (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)
Seguido de Rituximab mantenimiento^{(37) (39)} 375 mg/m² cada 8 semanas hasta la progresión.

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de Aplicación	Dosis Máx
Rituximab	375	EV	1	
Ciclofosfamida	750	EV	1	
Doxorrubicina	50	EV	1	
Vincristina	1.4	EV	1	2mg
Prednisona	100	VO	1-5	

Cada 21 días por 6 ciclos
Rituximab mantenimiento 375 mg/m² cada 8 ss hasta la progresión

Toxicidad

Hematológicos: neutropenia 83%, neutropenia severa 63%, Reacciones alérgicas sólo (7%), predominantemente luego de la primera infusión.

Linfoma del Manto con criterios de trasplante

Primera línea de tratamiento

R CHOP⁽³⁹⁾ (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)

R HyperCVAD⁽⁴⁰⁾ (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Dexametasona, Metotrexato, Leucovorina, Citarabina) (en variedad blastoide)

Parte A

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de aplicación
Rituximab	375	EV	0
Ciclofosfamida	300 c/12h	EV	1-3
Doxorrubicina	25	EV	4-5
Vincristina	2 mg/d	EV	4 y 11
Dexametasona	40 mg/d	VO	1-5

Parte B

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de aplicación
Rituximab	375	EV	0
Metotrexato	1000 (200 bolo y 800 continua)	EV	1
Leucovorina	50 y 15 c/6 h x 8 dosis	VO	24 h después de finalizado MTX.
Citarabina	3000c/12h	EV	2-3

Repetir cada 6 ss en la secuencia ABABABAB

Luego considerar TAMO* a la remisión



Segunda línea de tratamiento

R ESHAP (Rituximab, Etoposido, Cisplatino, Citarabina, Dexametasona)

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de aplicación
Rituximab	375	EV	1
Etoposido	40	EV	1-2
Cisplatino	25	EV	1-2
Citarabina	2000	EV	3
Dexametasona	40 mg (dosis única)	EV	1-4
Cada 21 días por 6 ciclos			

Seguido de TAMO* a la remisión

6.4.1.4. Linfoma de células Grandes B difuso

Primera línea de tratamiento

R CHOP ⁽⁴¹⁾ (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) +- RT

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de Aplicación	Dosis Máxima
Rituximab	375	EV	1	
Ciclofosfamida	750	EV	1	
Doxorubicina	50	EV	1	
Vincristina	1.4	EV	1	2mg
Prednisona	100	VO	1-5	
Cada 21 días por 6 ciclos				

R DA-EPOCH ⁽⁴²⁾ (Linfoma CGBD Doble Hit) + TAMO*

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de aplicación	Dosis Máxima
Rituximab	375	EV	1	
etoposido	50	EV	1-4	
Doxorubicina	10	EV	1-4	
Vincristina	0.4	EV	1-4	2 mg
ciclofosfamida	750	EV	5	
Prednisona	0.4	VO	1-5	
Filgastrim	5 mcg/kg/d	SC	6 →	
Cada 21 días por 6 ciclos				

R mini CHOP ⁽⁴³⁾ (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) (Pacientes mayores de 80 años con comorbilidades) +- RT

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de Aplicación
Rituximab	375	EV	1
Ciclofosfamida	400	EV	1
Doxorubicina	25	EV	1
Vincristina	1	EV	1
Prednisona	100	VO	1-5
Cada 21 días por 6 ciclos			

Toxicidad: Neutropenia G 3-4 (6%), toxicidad cardiaca 2%.



Segunda línea de tratamiento (candidatos a QT altas dosis)

GDP⁽⁴⁴⁾ (Gemcitabina, cisplatino)+- Rituximab

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de aplicación
Rituximab	375	EV	1
Gemcitabina	1000	EV	1 y 8
Cisplatino	75	EV	1
Dexametasona	40 mg/d	VO	1-4
Cada 21 días por 6 ciclos			

ESHAP⁽⁴⁵⁾ (Etoposido, cisplatino, citarabina, dexametasona) +- Rituximab

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de aplicación
Rituximab	375	EV	1
Etoposido	40	EV	1-2
Cisplatino	25	EV	1-2
Citarabina	2000	EV	3
Dexametasona	40 mg (dosis única)	EV	1-4
Cada 21 días por 6 ciclos			

ICE⁽⁴⁶⁾ (Ifosfamida, carboplatino y etoposido)+- Rituximab

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de Aplicación
Rituximab	375	EV	1
Ifosfamida	1660	EV	1-3
Dexametasona	20	VO	1-5
Carboplatino	5AUC	EV	1
Etoposido	100	EV	1-3
Filgastrim	5mcg/kg/día	SC	5-12
Cada 21 días por 6 ciclos			

Seguido de TAMO* a la remisión.

6.4.1.5 Linfoma de Burkitt

Primera línea

CODOX –M IVAC (alternante en pacientes de alto riesgo)⁽⁴⁷⁾ +- Rituximab

Droga (ciclos 1 y 3)	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de aplicación
Ciclofosfamida	800	EV	1-2
Doxorrubicina	50	EV	1
Vincristina	1.5	EV	4 y 8
Metotrexato	3000	EV	10
Leucovorina	200	EV	11
Leucovorina	15 c/6h	VO	11 hasta nivel de MTX menor 0.1 Mmol/l
Incluye QTIT días 1 y 3			



Droga (ciclos 1 y 3)	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de aplicación
Ifosfamida	1500	EV	1-5
Mesna	1500	EV	1-5
Etoposido	60	EV	1-5
Citarabina	2000 c/12h	EV	1-2
Incluye QTIT día 5			

Toxicidad: Neutropenia G 3-4 (90%), plaquetopenia G 4 (58%), Mucositis (17%)

DA EPOCH⁽⁴⁸⁾ (dosis ajustada de Etoposido, Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida y Prednisona) +/- Rituximab

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de aplicación
Rituximab	375	EV	1
Etoposido	50	EV	1-4
Doxorrubicina	10	EV	1-4
Vincristina	0.4	EV	1-4
Ciclofosfamida	750	EV	5
Prednisona	0.4	VO	1-5
Filgastrim	5 mcg/kg/d	SC	6 →

R HyperCVAD⁽⁴⁹⁾ (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Dexametasona, Metotrexato, Leucovorina, Citarabina) +/- Rituximab

Parte A

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de aplicación
Rituximab	375	EV	0
ciclofosfamida	300 c/12h	EV	1 - 3
Doxorrubicina	25	EV	4 - 5
Vincristina	2 mg/d	EV	4 y 11
Dexametasona	40 mg/d	VO	1-5

Parte B

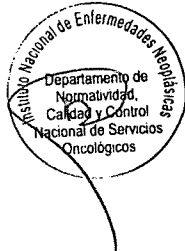
Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de aplicación
Rituximab	375	EV	0
Metotrexato	1000 (200 bolo y 800 continua)	EV	1
Leucovorina	50 y 15 c/6 h x 8 dosis	VO	24 h después de finalizado MTX.
Citarabina	3000c/12h	EV	2-3
Repetir cada 6 ss en la secuencia ABABABAB			

Segunda línea

DA EPOCH (dosis ajustada de etoposido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona) (sino fue utilizado en primera línea)

ICE⁽⁵⁰⁾ (Ifosfamide, carboplatino y etoposido) +/- Rituximab

Seguido de TAMO* a la remisión.



6.4.1.6. Linfoma asociado a HIV

DA EPOCH⁽⁵¹⁾ (dosis ajustada de Etoposido, Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida y Prednisona) +- Rituximab

Droga	Dosis (mg/m ²)	Vía de administración	Día de Aplicación
Rituximab	375	EV	1
Etoposido	50	EV	1-4
Doxorubicina	10	EV	1-4
Vincristina	0.4	EV	1-4
Ciclofosfamida	750	EV	5
Prednisona	60	PO - BID	1-5
Filgastrim	5mcg/kg/día	SC	6 →

Cada 21 días por 6 ciclos

Toxicidad: Neutropenia febril 16% de los ciclos, Síndrome de lisis tumoral.

En pacientes en tratamiento Antiretroviral, conteos de CD4 menores de 100/μl puede estar asociado con menor respuesta y sobrevida. Si este conteo es menor de 50/μcl ha sido asociado con incremento de muertes relacionadas al tratamiento.

6.4.2. CRITERIOS DE ALTA

De acuerdo al criterio médico durante la evaluación del tratamiento.

6.4.3. SEGUIMIENTO⁽⁵²⁾

Evaluación clínica y laboratorio: cada 3-6 meses por 5 años y luego anualmente o según su condición clínica.

Evaluación imagenológica: hasta 2 año, no más que semestral; a partir de los años no más que anual.

6.5. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

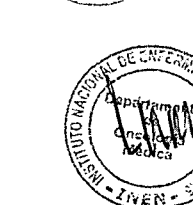
La referencia y contra-referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018- MINSA / DGSP-V.04: "Norma técnica del sistema de referencia y contra-referencia de los establecimientos del Ministerio de Salud"

6.5.1. REFERENCIA

Los pacientes con diagnóstico de linfoma deben ser referidos a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el diagnóstico y tratamiento de esta patología.

6.5.2. CONTRA-REFERENCIA

Culminado el tratamiento el paciente debe ser contra-referido a su centro hospitalario de origen con un documento de resumen de todas las medidas de tratamiento instaladas.



VII. BIBLIOGRAFIA

1. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). [Online].; 2010 [cited 2014 agosto 31. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/>.
2. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993; 342(8871): 575-7.
3. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993; 342(8871): 571-4.
4. MINSA.. "norma técnica del sistema de referencia y contra-referencia de los establecimientos del Ministerio de Salud.. 2001..
5. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, for the Methods Work Group. Third U.S. Preventive Services. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001; 20(3S): 21-35.
6. Ruiz-ballesteros E, Mollejo M, Rodriguez A, et al. Splenic marginal zone lymphoma: proposal of new diagnostic and prognostic markers identified after tissue and cDNA microarray analysis. *Blood*. 2005; 106(5): 1831-8.
7. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347(2): 89-94.
8. Cossman J, Neckers LM, Hsu S, Longo D, Jaffe ES. Low-grade lymphomas. Expression of developmentally regulated B-cell antigens. *Am J Pathol*. 1984; 115(1): 117-24.
9. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993; 342(8871): 575-7.
10. Walsh SH, Thorsélius M, Johnson A, et al. Mutated VH genes and preferential VH3-21 use define new subsets of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2003; 101(10): p. 4047-54.
11. WHO. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Swerdlow SH CEHNea(, editor. Lyon : IARC Press; 2008.
12. Phan RT, Dalla-favera R. The BCL6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-centre B cells. *Nature*. 2004; 432(7017): 635-9.
13. Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000; 18(21): 3707-21.
14. Coté TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 1997; 73(5): 645-50.
15. Gormley RP, Madan R, Dulau AE, et al. Germinal center and activated b-cell profiles separate Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in AIDS and non-AIDS cases. *Am J Clin Pathol*. 2005; 124(5): 790-8.
16. Gormley RP, Madan R, Dulau AE, et al. Germinal center and activated b-cell profiles separate Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in AIDS and non-AIDS cases. *Am J Clin Pathol*. 2005; 124(5): 790-8.
17. Guech-ongey M, Simard EP, Anderson WF, et al. AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology?. *Blood*. 2010; 116(25): 5600-4.
18. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009; 10(12): 1152-9.
19. Shearer GM. HIV-induced immunopathogenesis. *Immunity*. 1998; 9(5): 587-93.
20. Chirivi RG, Tarabozetti G, Bani MR, et al. Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-Tat protein promotes migration of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma cells



and enhances their adhesion to endothelial cells. Blood. 1999; 94(5): 1747-54.

21. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. Blood. 2008; 112: 1600–1609.
22. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F.. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Online].; 2013 [cited 2014 agosto 29. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
23. Curado MP et al.. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX 160. ISPN, editor. Lyon, France.: International Agency for Cancer Research (WHO) and International Association for Cancer Registries; 2007.
24. Garatti SA, Roscetti E, Trecca D, Fracchiolla NS, et al. Bcl-1, bcl-2, p53, c-myc, and lyt-10 analysis in cutaneous lymphomas. Recent Results Cancer Res. 1995; 139: 249-61.
25. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 2004-2005. Informe ejecutivo. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Epidemiología y Estadística; 2011.
26. Salles GA. Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007; 216-25.
27. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011; 22(6): 59-63.
28. Zucca E, Copie-bergman C, Ricardi U, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24(6): 144-8.
29. King's College London.. Lymphoma: Pathology, Diagnosis and Treatment Marcus R, editor. London; 2014.
30. A. BARTHE AZA, T. SOLER SÁNCHEZ.. Linfomas cutáneos primarios de células B. Vol. 4, Núm. 7. A. BARTHE AZA TSS, editor.; 2001.
31. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
32. Czuczman M, Weaver R, Alkuzweny B. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin Lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9 year follow-up. J Clin Oncol. 2004; 22: 4711-4716.
33. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P. Phase III study of R CVP compared with Cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2008; 26: 4579 - 4586.
34. Hainsworth J, Litchy S, Burris HA I. Rituximab as first line and maintenance therapy for patients with indolent non hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2002; 20: 4261-4267.
35. ESMO. Europa society for Medical Oncology. [Online].; 2014 [cited 2015 octubre 7. Available from: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>.
36. Van Oers M, Van Glabbeke M, Giurgea L. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010; 28(17): p. 2853-8.
37. National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network. [Online]. EE.UU: NCCN; 2015 [cited 2015 octubre 7. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
38. Lenz G, Dreyling M, Hoster E. Immunochemotherapy with Rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results. J Clin Oncol. 2005; 23: 1984-1992.



39. Kluin-Nelemans H, Hoster E, Hermine O. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012; 367: 520-531.
40. Romaguera J, Fayad L, Rodriguez M. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus HyperCVAD alternating with rituximab plus high dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7013-7023.
41. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E. Long term of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab- CHOP to standard CHOP Chemotherapy in DLBCL patients: a study by the groupe d eludes des lymphomes de ladulte. *Blood*. 2010; 116: 2040-2045.
42. Purroy N, Lopez A, Vallespi T. Dose adjusted EPOCH plus Rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor risk large B cell lymphoma: a phase 2 conducted by the spanish PETHEMA Group [abstract]. *Blood*. 2009; 114(Abtract 2701): 381: 1817-1826.
43. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C. Attenuated immunochemotherapy regimen (RminiCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large Bcell Lymphoma: a multicentre, single arm, phase 2 trial. *Lancet*. 2011; 12: 460-468.
44. Crump M, Baetz T, Couban S. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology Bcell non hodgkin lymphoma: a phase II tudy by the national cancer institute of canada clinical trials group (NCIC-CTG). *Cancer*. 2004; 101: 1835-1842.
45. Velasquez W, McLaughlin P, Tucker S. ESHAP-an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: A 4 year followup study. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 1169-1176.
46. Zelenetz A, Hamlin P, Kewalramani T. Ifosfamide, carboplatin, etoposido (ICE)-based second-line chemotherapy for the managment of relapsedd and refractory aggressive non hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2003; [suppl 1]: 5-10.
47. G.M.Mead, M.R.Sydes. An International Evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in Adult Burkitt's Lymphoma: Results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 Study. *Annals of Oncology*. 2002; 13: 1264-1274.
48. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M. low intensity therapy in adults with Burkitt lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1915-1925.
49. Thomas D, Faderl S, O' Brien S. Long term outcome after hyperCVAD and rituximab chemoinmunotherapy for burkit or burkit like lymphoma, leukemia/lymphoma and mature B cell acute lymphocytic leukemia (abstract). *Blood*. 2008; 106: 1569-1580.
50. Griffin T, Weitzman S, Weinstein H. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD 20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 177-181.
51. Stefan K. Barta, Jeannette Y. Lee. Pooled Analysis of AIDS Malignancy Consortium Trials Evaluating Rituximab Plus CHOP or Infusional EPOCH Chemotherapy in HIV-Associated Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer*. 2012; 118: 3977-3983.
52. NCCN. Chronic myeloid leukemia NCCN V1.2016. In NCCN Guidelines. 2015; EE.UU.





PERÚ

**Ministerio de
Salud**

**Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

**DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**



LIMA-PERÚ

2015

Dra. Tatiana Vidaurre Rojas

Jefe Institucional

Mg. Julio Abugattas Saba

Sub Jefe Institucional

Dr. Carlos Santos Ortiz

Dirección de Control del Cáncer

Dr. Henry Gómez Moreno

Dirección de Medicina

Autores

- QUINTANA TRUYENQUE, SHIRLEY
- VILLENA LAZO, MARCO JESUS
- LOPEZ CHAVEZ, LOURDES
- VASQUEZ CHAVEZ, JULE
- PACHECO ROMERO CRISTIAN
- ALCARRAZ MOLINA, CINDY
- MALLMA SOTO VICTOR IVAN
- MAS LOPEZ, LUIS



Revisión y Validación

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

M.C. Roxana Regalado Rafael

M.C. Carmela Barrantes Serrano



GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

I.- FINALIDAD

Uniformizar los criterios para el diagnóstico y tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

II.- OBJETIVO

2.1 Describir las indicaciones de tratamiento para la LMC.

2.2 Describir las recomendaciones terapéuticas estándar para el tratamiento de la LMC.

III.- AMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Institutos Regionales y Hospitales a nivel nacional que cuenten con servicios oncológicos y que puedan aplicarla o citarla como referencia.

IV.- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

4.1.- NOMBRE Y CODIGO

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CODIGO CIE-10⁽¹⁾ C92.2

V.- CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN⁽²⁾

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal, que resulta en un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de maduración. Fue la primera enfermedad maligna en que se demostró una anomalía genética adquirida y es en la actualidad el modelo molecular de leucemia mejor estudiado.

5.2. ETIOLOGÍA

La causa de la LMC es desconocida. No hay evidencia de que tenga relación con fármacos o infecciones; los estudios de los efectos de las bombas atómicas y de los supervivientes del accidente nuclear de Chernobil demuestran que sólo grandes dosis de radiación pueden inducir la aparición de una LMC.

5.3. FISIOPATOLOGÍA⁽³⁾

La LMC es una enfermedad de la célula madre hematopoyética, lo clásico de la LMC es el cromosoma Philadelphia, una translocación recíproca entre el brazo largo del cromosoma 9 y 22 [t (9; 22)]. La translocación resulta entre el gen Ableson (ABL) del cromosoma 9 con el área denominado punto de ruptura del cromosoma 22, resultando el gen de fusión BCR/ABL. Esta fusión codifica una proteína quimérica con actividad tirosina quinasa que juega un rol en la patogénesis de la LMC. La proteína de fusión



varía de acuerdo al punto de ruptura del cromosoma. Más del 90% de pacientes con LMC expresan la oncoproteína de 210 KDa, mientras que menos del 10% expresa la oncoproteína de 190 kDa o 230kDa. La fase blástica está caracterizada por múltiples anormalidades cromosómicas y anormalidades moleculares, tales como cromosoma Philadelphia duplicado o trisomías.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS ⁽⁴⁾

Representa el 15% de las leucemias de los adultos. La edad media al diagnóstico es de 45 a 55 años, sin embargo ocurre en todos los grupos de edad. Aproximadamente 30% de los pacientes son mayores de 60 años. Es más frecuente en varones que en mujeres.

VI.- CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO ⁽⁵⁾

6.1.1 Fase crónica

Dura unos 4 a 5 años, aunque puede precederse de una fase previa asintomática, caracterizada sólo por la alteración genética.

El 80-85% de los pacientes son diagnosticados en esta fase.

Puede ser asintomática y detectarse en pruebas analíticas rutinarias, o presentar los siguientes síntomas:

Síntomas de hipoxia tisular (astenia, decaimiento, palidez, pérdida de peso) resultantes de la hiperviscosidad producida por el aumento de la masa celular total de la sangre.

Síntomas derivados de la esplenomegalia: pesadez postprandial, la saciedad precoz o fenómenos compresivos abdominales (típicamente en el hipocondrio izquierdo). Está en relación con las cifras leucocitarias, pero suele detectarse de forma más precoz.

Síntomas de hipercatabolismo celular (generalmente sólo en casos más avanzados): hiperuricemia, hiperkalemia, insuficiencia renal.

No suele haber adenomegalias.

6.1.2 Fase acelerada

Dura unos 6 u 8 meses.

No se conocen bien los factores que promueven la transición a las siguientes fases de la enfermedad, pero los estudios citogenéticos y moleculares muestran nuevas alteraciones: la aparición de un segundo cromosoma Filadelfia, de una trisomía del cromosoma 8 o de una delección p17.

El enfermo presenta fiebre, aumento de la anemia y sus consecuencias, dolores óseos.

En las pruebas analíticas aparece aumento de los basófilos (por aumento de blastos), hipereosinofilia, anemia y trombocitopenia.

Como consecuencia, aparecen infecciones, trombosis y/o hemorragias.

6.1.3 Fase Blástica

El 80% de los casos evolucionan a leucemia mieloblástica aguda (LMA), y el 20% a leucemia linfoblástica aguda (LLA), con mejor pronóstico.

La clínica es de curso tormentoso, con anemia severa, infecciones de repetición, hemorragias y trombos, alteraciones multiorgánicas por infiltración linfocítica, signos de leucostasia.



La clínica es indistinguible de leucemia aguda, y hay que hacer el diagnóstico diferencial por técnicas de biología molecular. La proteína resultante del gen híbrido presenta diferentes tamaños según la patología (190 KDa en la LLA; 210 KDa en la crisis blástica de la LMC).

6.2. DIAGNÓSTICO ⁽⁶⁾

6.2.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Fase crónica

En sangre periférica se ve leucocitosis, con menos de un 2% de blastos y en médula ósea proliferación de granulocitos, con disminución del tamaño de los precursores eritroides y megacariocíticos.

Fase acelerada

Definida por cualquiera de los siguientes criterios (OMS):

Blastos del 10 al 19% de leucocitos en sangre periférica y/o células de médula ósea nucleada.

Basófilos en sangre periférica $\geq 20\%$.

Trombocitopenia persistente ($<100 \times 10^9/L$) no relacionada a la terapia, o

trombocitosis persistente ($>1000 \times 10^9/L$) que no responde a tratamiento.

Incremento del tamaño del bazo y no respuesta a la terapia.

Evidencia citogenética de evolución clonal.

Fase blástica

Definido por cualquiera de los siguientes criterios (OMS)

Blastos $\geq 20\%$ de leucocitos en sangre periférica o células de médula ósea nucleada.

Proliferación blástica extramedular.

Focos grandes o grupos de blastos en biopsia de médula ósea.

6.2.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen condiciones asociadas que afectan la presencia de emésis, estos son:

- Reacción Leucemoide
- Leucemia Mielomonocítica Juvenil
- Leucemia Mielomonocítica Crónica
- Leucemia Mieloide Crónica Atípica
- Leucemia Eosinofílica Crónica

6.3. EXAMENES AUXILIARES

6.3.1. DE PATOLOGÍA CLÍNICA

El frotis de sangre periférica muestra leucocitosis con recuento de aproximadamente 100,000/ml. La fórmula leucocitaria suele mostrar prácticamente todas las células de la serie neutrofílica, de mieloblastos a neutrófilos maduros. Los blastos son generalmente menos de 2%. Aunque los neutrófilos son morfológicamente normales, son citoquímicamente anormales (la fosfatasa alcalina leucocitaria es baja). Una baja fosfatasa alcalina leucocitaria excluye una leucocitosis reactiva o reacción leucemoide y policitemia vera. Una basofilia absoluta es universalmente encontrada en sangre periférica de los pacientes con LMC y una eosinofilia absoluta es observada en un 90% de casos.



La monocitosis absoluta es infrecuente, aunque el porcentaje de monocitos es típicamente bajo (<3%).

La cuenta de plaquetas puede ser normal o elevada.

Biopsia de hueso muestra una hiperplasia granulocítica con un patrón de maduración que refleja lo visto en sangre periférica, otros no específicos encuentros incluye una fibrosis reticular.

Hay frecuentemente un área de neutrófilos inmaduros en la zona paratravascular y neutrófilos maduros en la zona intertrabecular.

6.3.2. DE IMÁGENES

De acuerdo a la condición clínica del paciente. Puede ser necesario el descartar patología clínica asociada por lo cual deben solicitarse los estudios de imágenes correspondientes en cada condición clínica.

6.3.3. DE EXAMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

- Plan de trabajo.
- Historia clínica: Anamnesis y examen físico (evaluar el tamaño del bazo).
- Recuento de leucocitos con fórmula diferencial y recuento de plaquetas.
- Perfil bioquímico.
- HLA, si se considera trasplante alogénico.
- AMO: morfología y Citogenética: cromosoma Filadelfia; t (9; 22) (en un 95% de los casos). A partir de la fase acelerada se pueden detectar, asimismo, trisomías 8 y 9.
- FISH.
- PCR-TR cuantitativo (sangre periférico o médula ósea).

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

Dado el origen desconocido de la leucemia mieloide crónica, pese a la relación probada con la mutación del cromosoma Philadelphia, no existen medidas preventivas contra ella, por lo que se recomienda valorar adecuadamente el cuadro clínico para la toma correcta de decisiones que guíen el diagnóstico temprano.

6.4.2. TERAPEÚTICA

TRATAMIENTO DE FASE CRÓNICA ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾

Imatinib 400mg por día ⁽⁸⁾

A pesar de estas informaciones alentadoras, cerca del 20 al 30% de los pacientes necesitarán de otros tratamientos, algunos debido a la intolerancia y otros, a la resistencia al Imatinib, causada por mutaciones en el dominio quinasa, las cuales interfieren con la unión al medicamento (entre 42% y 90% de los casos) o por otros mecanismos.



TRATAMIENTO DE LA FASE ACELERADA Y BLÁSTICA

Imatinib 600mg por día (u otro TKI si recibieron Imatinib en la fase crónica).

Si progresaron durante Imatinib: **Dasatinib 140mg al día** ⁽⁹⁾, Nilotinib 400mg dos veces por día (de no detectarse la mutación T315I) o quimioterapia de inducción seguida por TAMO *

QT de inducción:

Crisis Blástica mieloide: FLAG

Crisis Blástica linfóide: Hyper-CVAD o ECOG

Luego de quimioterapia de inducción TAMO *.

TRATAMIENTO EN PACIENTES INTOLERANTES A IMATINIB

Dasatinib 140 mg VO diario ⁽¹⁰⁾

Tabla 1.- Opciones de tratamiento basado en el estado mutacional del dominio kinase BCR-ABL

Mutación	Recomendación de tratamiento
T315I	Trasplante o ensayo clínico u omacetaxina
V299L	Considera nilotinib u omacetaxina mejor que dasatinib o bosutinib.
T315A	Considerar nilotinib, imatinib, bosutinib u omacetaxina mejor que dasatinib
F317L/V/I/C	Considerar nilotinib, imatinib u omacetaxina mejor que dasatinib.
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Considerar dasatinib, bosutinib u omacetaxina mejor que nilotinib.
Cualquier otra mutación	Considerar imatinib a altas dosis, dasatinib, nilotinib, bosutinib u omacetaxina.

6.4.3. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES CON EL TRATAMIENTO.

TOXICIDAD POR IMATINIB

Hematológica:

En fase crónica: Neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $< 50\,000/mm^3$.

Fase acelerada y fase blástica: Neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $< 10\,000/mm^3$.

No hematológico: Bilirrubinas $> 3 \times$ límite superior normal (LSN) o transaminasas hepáticas $> 5 \times$ LSN; Depuración de creatinina 20-29 ml/min.

Retención de fluidos (efusión pleural, efusión pericárdica, edema y ascitis), calambres musculares y Rash.

* Pacientes candidatos a trasplante de medula seguirán las recomendaciones la guía de trasplante de células progenitoras de la institución



TOXICIDAD POR DASATINIB

Hematológica:

En fase crónica: Neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $< 50\,000/mm^3$.

Fase acelerada y fase blástica: Neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $< 10\,000/mm^3$.

No hematológico: Hipertensión arterial pulmonar, retención de fluidos (efusión pleural, efusión pericárdica, edema y ascitis), calambres musculares y Rash.

6.4.4. CRITERIOS DE ALTA

De acuerdo al criterio médico durante la evaluación del tratamiento.

6.4.5. PRONÓSTICO ⁽¹¹⁾

Tabla 2.- Tipos de calificación de Riesgo

Estudio	Cálculo	Definición de Riesgo por cálculo
Sokal et al, 1984 ⁽¹²⁾	$\text{Exp } 0,0116 \times (\text{edad en años} - 43.4) + (\text{bazo} - 7,51) + 0,188 \times ((\text{conteo de plaquetas} / 700) - 2) - 0,563 + 0,0887 \times (\text{blastos} - 2.10)$	Bajo $< 0,8$ Intermedio $0,8 - 1,2$ Alto $> 1,2$
Hasford et al, 1998 ⁽¹³⁾	$0,666$ cuando la edad es ≥ 50 años + $(0,042 \times \text{bazo}) + 1,0956$ cuando el recuento de plaquetas $> 1500\,000$ + $(0,0584 \times \text{blastos}) + 0,20399$ cuando los basófilos son $> 3\%$ + $(0,0412 \times \text{eosinófilos}) \times 100$.	Bajo ≤ 780 Intermedio $781-1480$ Alto > 1480

6.5. COMPLICACIONES ⁽¹⁴⁾

Complicaciones por Imatinib y manejo.

Hematológicos

Neutropenia Grado 3-4: (RAN $< 1000/mm^3$): suspender la droga hasta RAN $\geq 1500/mm^3$, luego reiniciar Imatinib a la dosis de inicio de 400mg. Si hay recurrencia de RAN $< 1000/mm^3$, suspender la droga hasta RAN $\geq 1500/mm^3$, luego reiniciar Imatinib a la dosis reducida de 300mg.

Trombocitopenia grado 3-4: (recuento de plaquetas $< 50\,000/mm^3$): suspender la droga hasta un recuento $\geq 75000/mm^3$, luego reiniciar a la dosis de inicio de

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

400mg. Si hay recurrencia de recuento de plaquetas $< 50\,000$, suspender la droga hasta conteo $\geq 75\,000/\text{mm}^3$, luego reiniciar a la dosis reducida de 300mg.

Fase blástica y fase acelerada: si la citopenia no está relacionada a la enfermedad, reducir la dosis a 400mg. Si la citopenia persiste 2 semanas, reducir la dosis para 4 semanas, parar Imatinib hasta $\text{RAN} \geq 1000/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $\geq 20\,000/\text{mm}^3$ y luego reiniciar a 300 mg.

El FEC puede ser usado en combinación con Imatinib para pacientes con neutropenia resistente.

No hematológico

Grado 2-3: usar intervenciones específicas, si no responde al tratamiento sintomático tratar como grado 4.

Grado 4: Suspender la droga hasta grado 1 o mejor, luego reiniciar la dosis a 25-33% de dosis reducida, no menos de 300mg. Considerar cambiar a dasatinib, nilotinib o ensayo clínico.

No hematológico - hepático

Grado 2: suspender la droga hasta grado 1. Reiniciar al 25 o 33% de la dosis reducida (no menos de 300mg). Evaluar por otras drogas hepatotóxicas que puedan ser contribuyentes para toxicidad, incluido paracetamol. Considerar cambiar a dasatinib, nilotinib o ensayo clínico.

Grado 3-4: Considerar cambios a dasatinib, nilotinib o ensayo clínico.

Intervenciones específicas.

Diarrea: cuidado de soporte.

Edema: diuréticos, cuidados de soporte.

Retención de fluidos: diuréticos, apoyo de soporte.

Calambres: suplemento de calcio.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

La referencia y contra-referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018- MINSA / DGSP-V.04: "norma técnica del sistema de referencia y contra-referencia de los establecimientos del Ministerio de Salud"

6.6.1. REFERENCIA

Los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica deben ser referidos para su tratamiento a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el tratamiento de la patología referida.

6.6.2. CONTRA-REFERENCIA

Los pacientes luego de completar el tratamiento deben ser referidos a su lugar de origen con una hoja de contra-referencia donde se indica los procedimientos y tratamiento indicados en cada paciente.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10). [Online]; 2010 [cited 2014 Junio 1. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/>.
2. Goldman J. Chronic myeloid leukaemia. Br Med J. 1997; 314(7081): 657-660.
3. Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic. Blood. 2009; 113: 1619–1630.
4. Björkholm M, Ohm L. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. Clin Oncol. 2011; 29: 2514–2520.
5. Vardiman J, Melo J. Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 positive. In Swerdlowsh. et al (eds). WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon: IARC. Lyon: IARC;:32-37.
6. Baccarani M, Cortes J, Pane F. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009; 27: 6041–6051.
7. O'Brien S, Guilhot F, Larson R. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2003; 348: 994-1004.
8. Kantarjian H, Sawyers C. Hematologic and cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med. 2002; 346: 645-652.
9. Shah N, Guilhot F. long – term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic – phase chronic myeloid leukemia: follow – up of phase 3 study. Blood. 2014; 123: 2317-2324.
10. Rogers G, Hoyle M. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2012; 16(22): 1-410.
11. Sokal J, Cox. Prognostic discrimination in 'good-risk' chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984; 63: 789–799.
12. Sokal J, Cox E, Baccarani M. Prognostic discrimination in good- risk chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984; 63: 789-799.
13. Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing committee for the collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 850-858.
14. NCCN. Chronic myeloid leukemia NCCN V1.2016. In NCCN Guidelines; 2015; EE.UU.





PERÚ

**Ministerio de
Salud**

**Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MELANOMA CUTÁNEO

**DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

LIMA-PERÚ

2015



Dra. Tatiana Vidaurre Rojas

Jefe Institucional

Mg. Julio Abugattas Saba

Sub Jefe Institucional

Dr. Carlos Santos Ortiz

Dirección de Control del Cáncer

Dr. Henry Gómez Moreno

Dirección de Medicina

Autores

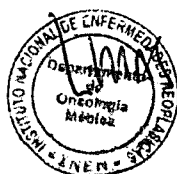
- NECIOSUP DELGADO, SILVIA
- FUENTES RIVERA, HUGO
- MUNIVE HUARI, CARLOS
- MUÑANTE LUNA, BRUNO
- CALDERON ANTICONA, MONICA
- ALCARRAZ MOLINA, CINDY
- MAS LOPEZ, LUIS

Revisión y Validación

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

M.C. Roxana Regalado Rafael

M.C. Carmela Barrantes Serrano



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MELANOMA CUTÁNEO

I.- FINALIDAD

Uniformizar los criterios de diagnóstico y tratamiento de melanoma maligno cutáneo.

II.- OBJETIVOS

- 2.1 Describir las indicaciones de tratamiento de melanoma cutáneo.
- 2.2 Describir las recomendaciones terapéuticas estándar para el tratamiento de melanoma cutáneo.

III.- AMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía es aplicable a todos los establecimientos públicos dependientes del Ministerio de Salud en donde se administren tratamientos médicos contra el cáncer.

IV.- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO

4.1.- NOMBRE Y CÓDIGO¹

Melanoma Maligno Cutáneo CIE-10 C43

- C43.0 Melanoma maligno del labio
- C43.1 Melanoma maligno del párpado, incluida la comisura palpebral
- C43.2 Melanoma maligno de la oreja y del conducto auditivo externo
- C43.3 Melanoma maligno de las otras partes y las no especificadas de la cara
- C43.4 Melanoma maligno del cuero cabelludo y del cuello
- C43.5 Melanoma maligno del tronco
- C43.6 Melanoma maligno del miembro superior, incluido el hombro
- C43.7 Melanoma maligno del miembro inferior, incluida la cadera
- C43.8 Melanoma maligno de sitios contiguos de la piel
- C43.9 Melanoma maligno de piel, sitio no especificado

V.- CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN²

Comprende un grupo de neoplasias que se originan a partir del melanocito (células derivadas de la cresta neural).

5.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO³

- Edad avanzada.
- Historia familiar: Aproximadamente el 10% de los melanoma son familiares.
- Inmunosupresión.
- Exposición solar o radiación ultravioleta.
- Xeroderma pigmentoso, como lesión pre maligna.
- Exposición ocupacional: La exposición a arsénico, radium y otras sustancias, incrementan el riesgo de desarrollar melanoma.



5.3. FISIOPATOLOGÍA⁴

La evolución biológica del melanoma maligno involucra una serie de etapas que pueden ser sintetizadas en la progresión multi-pasos del proceso neoplásico. Estos eventos reflejan las alteraciones genéticas que guían al proceso de transformación progresiva, partiendo de su fase incipiente, cuando el melanocito se encuentra localizado en su nicho epidérmico (unidad melanocítica epidérmica), en franca armonía con sus homónimos y con los queratinocitos, sus células vecinas. Luego pasa por una serie de eventos fisiopatológicos que incluyen la intervención de las moléculas de adhesión con funciones alteradas (caderina-E, caderina-N, cateninas, etc), de interconexión (conexinas), asociadas a la interrupción o inhibición de las uniones intercelulares (uniones GAP), intervención de factores de crecimiento relacionados con el estroma y con la inducción neoplásica (b-FGF, PDGF, VEGF) y aquellos relacionados con la inducción de la linfangiogenesis (VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D), los cuales juegan un papel importante en la progresión tumoral y en la metástasis factores que median la respuesta inmune.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Cada año aparecen en el mundo 160 000 casos nuevos lo que ha provocado que se duplique cada 10 a 20 años desde la segunda mitad del siglo XX. En el año 2002 se registraron en el mundo 160 177 casos nuevos de melanoma maligno, representando el 1.47% de todos los casos de cáncer registrados en ese año⁵. La mayor incidencia fue observada en mujeres con 81 134 casos nuevos, respecto a los varones que presentaron una incidencia de 79 043 casos nuevos (relación varón/mujer 0.97). En el Perú al igual que muchos países latinoamericanos la verdadera incidencia de esta patología es desconocida, sin embargo el Registro de Cáncer de Lima encontró en el periodo de 1990-1997, 758 casos de melanoma lo cual representó el 1.15% de total de neoplasias registradas es ese periodo de estudio⁶.

VI.- CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO⁷

El melanoma cutáneo puede suceder en cualquier parte del cuerpo, especialmente en extremidades inferiores en el sexo masculino, y el tronco en el sexo femenino.

Los signos clásicos de la lesión cutánea son:

- Asimetría.
- Bordes irregulares.
- Color es heterogéneo.
- Cambios progresivos en lesiones previas en cuanto a tamaño, nodularidad, ulceración o sangrado.

6.2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe establecerse a través de biopsia de la lesión sospechosa, de preferencia escisional, idealmente con márgenes de 1 a 3 mm.⁸

6.3. EXAMENES AUXILIARES

Historia clínica y examen físico completo: examinar áreas de drenaje linfático y buscar satélites.

Hematológicos.

Bioquímica renal, hepática, DHL.

Tomografía de tórax y abdomen superior ó Rx de tórax y ecografía abdominal.

Tomografía del sistema nervioso central si existe evidencia de alteraciones al examen físico.



Gammagrafía ósea: fuertemente recomendada en pacientes con sintomatología sugerente de compromiso óseo.

6.3.1 PATOLOGÍA

Los subtipos histológicos más frecuentes de melanoma maligno son:

1. Melanoma superficial.
2. Melanoma nodular.
3. Melanoma lentigo maligno.
4. Melanoma lentiginoso acral.
5. Melanoma desmoplásico.

El reporte histopatológico debe incluir los siguientes criterios:

Tabla 1.-CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS

CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS	
1.	Tipo clínico patológico
2.	Espesor de Tumor (la profundidad de Breslow en mm).
3.	Presencia o ausencia de ulceración.
4.	Microsatélites
5.	Márgenes de escisión laterales y profundos.
6.	Numero de mitosis por el mm ²
7.	Crecimiento horizontal o vertical.
8.	Presencia o ausencia de regresión tumoral.
9.	Compromiso vascular o perineural

6.3.2 ESTADIAJE

Tabla 2.- SISTEMA DE ESTADIAJE AJCC - TNM 2009 (7ma edición)

SISTEMA DE ESTADIAJE AJCC - TNM 2009 (7ma edición)	
Tumor Primario (T)	
TX	Tumor primario no se puede evaluar.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Melanoma in situ.
T1	Grosor menor o igual 1mm a) Sin ulceración o mitosis < 1/mm ² b) Ulcerado o mitosis ≥ 1/mm ²
T2	Grosor 1.01-2.0mm a) No ulcerado b) Ulcerado
T3	Grosor 2.01-4.0mm a) No ulcerado b) Ulcerado



SISTEMA DE ESTADIAJE AJCC - TNM 2009 (7ma edición)	
T4	Grosor mayor 4mm a) No ulcerado b) Ulcerado
Ganglios Linfáticos Regionales (N)	
NX	Ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.
N0	No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales.
N1	1 ganglio comprometido a) Micrometástasis b) Macrometástasis
N2	2-3 ganglios comprometidos. a) Micrometástasis b) Macrometástasis
N3	4 o más ganglios comprometidos, o metástasis en tránsito o lesiones satélites con compromiso ganglionar.
Metástasis Distante (M)	
M0	No hay metástasis distante
M1	M1a: Piel, TCSC o ganglios a distancia M1b: Pulmón M1c: Otras regiones viscerales o cualquier metástasis con DHL elevada

Estadio Clínico	
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1a N0 M0
Estadio IB	T1b N0 M0 T2a N0 M0
Estadio IIA	T2b N0 M0 T3a N0 M0
Estadio IIB	T3b N0 M0 T4a N0 M0
Estadio IIC	T4b N0 M0
Estadio III	Cualquier T N1-3 M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N M1.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. TERAPÉUTICA

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

La escisión quirúrgica completa es el tratamiento primario del melanoma.



MARGENES QUIRÚRGICOS RECOMENDADOS⁹:

Tabla 3.- MARGENES QUIRÚRGICOS RECOMENDADOS

Grosor del tumor	Márgenes quirúrgicos recomendados
In situ	0.5 cm
≤ 1 mm	1 cm.
1.01 -2.0 mm.	1-2 cm.
2.01 – 4.0 mm.	2.0 cm.
> 4.0 mm	2.0 cm

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA Y SU IMPLICANCIA CLÍNICA¹⁰:

El ganglio centinela ha sido recientemente aceptado como uno de los factores pronósticos más importantes en melanoma maligno según la AJCC (American Joint Committee of Cancer).

La biopsia de ganglio centinela en melanoma con un tumor > 1mm de profundidad, es necesaria para precisar el estadiaje¹¹.

La positividad de la biopsia de ganglio centinela permite realizar linfadenectomía completa, aunque este procedimiento no ha mostrado efecto en la sobrevida global.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Después del tratamiento quirúrgico primario, existe una alta tasa de recaída por melanoma maligno (35-75%), muchos estudios bien diseñados han investigado el impacto de la terapia adyuvante en pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo (Stage IIB/C) o metástasis ganglionar completamente reseca (Stage III)¹².

El tratamiento con interferón como adyuvante (dosis baja, intermedia o alta) ha sido ampliamente estudiado, y resultó en la reducción significativa de la sobrevida libre de recurrencia (SLR) más no en la sobrevida global (SG), sin embargo un meta análisis que incluyó 14 estudios randomizados que investigo IFN adyuvante que involucro 8122 mostro mejoría en la SLP (HR 0.82) y SG (HR 0.89).

Además teniendo en cuenta el estadio clínico, ulceración, profundidad y compromiso de ganglios linfáticos, se han clasificado grupos de riesgo.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO:

TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA MELANOMA

INTERFERON ALFA-2B DOSIS ALTAS: Kirkwood¹³

Interferón alfa-2b: 20 millones de unidades/m²/dosis EV/SC 5 días/sem/4 sem, luego: 3días/sem/48 sem
(Nivel de evidencia I)

Efectos colaterales más frecuentes: fatiga (8-96%), depresión (3-40%), dolor torácico (<28%), hematológicas grado 4 (1%)



INTERFERON ALFA-2B DOSIS BAJAS¹⁴

Interferón alfa-2b: 3 millones de unidades / dosis SC 3 días/sem/18 meses
(Nivel de evidencia II)

INTERFERON ALFA – 2B PEGILADO¹⁵

Peg IFN-α: 6 µg/kg/dosis SC 1 semanal/8 semanas luego 3 µg/kg/ sem/2 años
(Nivel de evidencia II)

Efectos colaterales más frecuentes: fatiga (52-94%), fiebre (22-75%), depresión (29-59%), dermatológicas (<36%), hematológicas grado 4 (1%)

TRATAMIENTO DE MELANOMA METASTÁSICO

Las opciones de manejo para los pacientes portadores de Melanoma Maligno metastásico incluyen el manejo quirúrgico, quimioterapia, terapia biológica (Interferón alfa, Interleukina 2), bio-quimioterapia.

En caso de metástasis linfática única, se recomienda la opción quirúrgica, que incluya linfadenectomía regional, ya que la resección única del ganglio es insuficiente. Así mismo se puede considerar el tratamiento quirúrgico en caso de metástasis única a nivel visceral, que incluya el cerebro.

El melanoma metastásico tiene un pobre pronóstico. Aunque no exista un estándar de tratamiento, el uso de Dacarbazina (DTIC) como agente único, la combinación con otros agentes citostáticos o su asociación con agentes biológicos no ha demostrado tener mayor eficacia que la utilización como monodroga.

En caso de enfermedad metastásica agresiva se recomienda un régimen de poliquimioterapia como carboplatino - paclitaxel y dacarbazina, que producen tasa de respuesta parcial o estabilización de las lesiones en la mayoría de los pacientes, pero sin impacto en la sobrevida global.

Otra alternativa de tratamiento es la inmunoterapia con Interleukina 2.

QUIMIOTERAPIA PARA MELANOMA METASTÁSICO:**DACARBAZINA¹⁶:**

DTIC: 800-1000 mg/m² Endovenoso D 1
(Nivel de evidencia II)

Repetir cada 3 semanas hasta progresión de enfermedad y/o toxicidad.
Efectos colaterales más frecuentes: Trombocitopenia (8%), dolor (13%)

TEMOZOLOMIDA¹⁷:

Temozolomida: 200 mg/m² Vía oral D 1-5
(Nivel de evidencia II)

Repetir cada 4 semanas hasta progresión de enfermedad y/o toxicidad.
Efectos colaterales frecuentes: Dolor (7%), trombocitopenia (5%).

CARBOPLATINO-PACLITAXEL¹⁸:

Carboplatino: 2 AUC Endovenoso D 1-8-15 y 28
Paclitaxel: 100 mg/m² Endovenoso D 1-8-15 y 28
(Nivel de evidencia II)



Efectos colaterales más frecuentes: Neuropatía periférica, mielosupresión, diarrea.

PACLITAXEL ASOCIADA A ALBUMINA¹⁹

Paclitaxel: 100 mg./m² Endovenoso D 1-8-15 y 28
(Nivel de evidencia II)

CONSIDERACIONES PARA RADIOTERAPIA²⁰

El uso de radioterapia, no es un estándar en el manejo de Melanoma, sin embargo de deben tener en cuenta algunas consideraciones como:

- Parte del tratamiento adyuvante en los casos de márgenes inadecuadamente resecaados de los lentigos malignos²¹.
- En las resecciones R1 de los melanomas metastásica (cuando la cirugía no es viable) o después de la resección de enfermedad tipo bulky.
- Metástasis cerebral de melanoma.

Un ensayo prospectivo demostró que la radiación postoperatoria después de la disección ganglionar reduce el riesgo de relapso sobre la zona irradiada en aproximadamente 50 % pero no tiene impacto en la SG y SLR²².

CONSIDERACIONES PARA TRATAMIENTO TARGET

BRAF V600 MUTADO (MELANOMA METASTÁSICO):

Paciente clínicamente estable > 12 ss

Pembrolizumab²³
Nivolumab²⁴
Ipilimumab²⁵
Dabrafenib + trametinib
Altas dosis de IL-2²⁶

Paciente con deterioro clínico ≤ 12 ss

Dabrafenib + trametinib²⁷
Vemurafenib
Dabrafenib
Pembrolizumab
Nivolumab

BRAF V600 WILD TYPE (MELANOMA METASTÁSICO):

Paciente clínicamente estable > 12 ss

Pembrolizumab
Nivolumab²⁸
Ipilimumab
Altas dosis de IL-2

Paciente con deterioro clínico ≤ 12 ss

Pembrolizumab
Nivolumab
Agentes citotóxicos
Imatinib (para tumores con mutación del C-KIT)



6.4.2. CRITERIOS DE ALTA

De acuerdo al criterio médico durante la evaluación del tratamiento.

6.4.3. PRONÓSTICO

El sistema de Clasificación del AJCC, revisó la base de datos de pacientes y de 13 instituciones, y ha permitido definir grupos de riesgo teniendo en cuenta como factores pronósticos, el grosor tumoral vertical por el Sistema de Breslow, la ulceración y el número de ganglios comprometidos, y clasificando a los pacientes de la siguiente manera:

Tabla 4.- Grupos de Riesgo

RIESGO	CRITERIOS
BAJO	EC I - Grosor Tumoral <1mm
INTERMEDIO	EC IIA - Grosor Tumoral 1-2mm con ulceración - Grosor Tumoral 2-4mm sin ulceración
ALTO	EC IIB y IIC - Grosor Tumoral 2-4 mm con ulceración - Grosor Tumoral >4mm sin ulceración EC III - Compromiso ganglionar - Lesiones en tránsito o satélites

Bach CM, Buzaid A, Soongs S-J et al. Final Version of the AJCC system for cutaneous melanoma JCO 2001, 19: 3635-3648

Teniendo en cuenta la clasificación por riesgo, se podría recomendar el uso de interferón a dosis baja en las pacientes de riesgo intermedio (*nivel de evidencia II*), y a dosis altas en los pacientes de alto riesgo (*nivel de evidencia I*).

SEGUIMIENTO

Debido al bajo riesgo de recurrencia en los pacientes portadores de melanoma superficial, las técnicas de imagen no son necesarias.

En los pacientes con melanoma profundo, de alto riesgo, o que siguieron tratamiento por compromiso ganglionar, se recomienda estudios tomográficos, o PET Scan para diagnóstico temprano de enfermedad regional o recaída sistémica.

La elevación sérica de la proteína S 100 tiene mayor especificidad sobre progresión de enfermedad que la DHL.

6.5. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

La referencia y contra-referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018-MINSA / DGSP-V.01: "Norma técnica del sistema de referencia y contra-referencia de los establecimientos del Ministerio de Salud"

6.5.1. REFERENCIA

Los pacientes con diagnóstico de Melanoma cutáneo deben ser referidos para su tratamiento a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el tratamiento de la patología referida.



6.5.2. CONTRA-REFERENCIA

Los pacientes luego de completar el tratamiento deben ser referidos a su lugar de origen con una hoja de contra-referencia donde se indica los procedimientos y tratamiento indicados en cada paciente.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vademecum Remer [Internet]. CIE 10 clasificación internacional de las enfermedades neoplásicas. Citado el 15 de octubre del 2015. Disponible en: <http://www.proteccioncivil.org/catalogo/carpeta02/carpeta24/vademecum12/cie10/cie10C.htm>
2. Dummer R, Hauschild A. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015; 26: p. v126–v132.
3. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29: 257–263.
4. Arlo J. Miller, M.D., Ph.D., et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 51-65.
5. Cancer.Net Editorial Board. 2012 Jun 2012, nd. Melanoma – Statistics, National Comprehensive cancer network. [cited 2015 jun 3]. Available from: <http://www.cancer.net/cancer-types/melanoma/statistics>.
6. Solidorio A. Cáncer en el siglo XXI. *Acta Med Per*. 2006; 23(2):112-8.
7. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW et al. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13320.
8. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 879–897.
9. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365: 687–701.
10. Wong S, Balch C, Hurley P, et al. sentinel lymph node biopsy for melanoma: American society of clinical oncology and society of surgical oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012; 30 (23): 2912-8.
11. Han D, Zager JS, Shyr Y et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4387–4393.
12. Grob JJ, Bonerandi JJ. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998; 134: 103–104.
13. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al.: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14 (1): 7-17.
14. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al.: High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18 (12): 2444-58.
15. Eggermont Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial *The Lancet* 2008; 372 (9633): 117 – 126.
16. Serrone L, Zeli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 21-34.
17. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al, randomized phase iii study of temozolamide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 158-156.
18. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second – line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2006;106 (2): 375-382.
19. Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, et al. A Phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma: a north central cancer treatment group study, N057E (1). *Cancer* 2011; 117: 1704-1710.



20. Strom T, Caudell JJ, Han D, et al. Radiotherapy influences local control in patients with desmoplastic melanoma. *Cancer* 2014; 120: 1369-1378.
21. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1042-1046.
22. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 589-597.
23. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. anti- programmed –death –receptor – 1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab – refractory adaned melanoma: a randomized dose – comparison coort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384: 1109-1117.
24. Weber JS, Minor DR, D' Angelo SP, et al. Phase 3 randomized, open –label study of nivolumab (anti- PD-1; BMS-936558, ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma after prior anti-CTLA4 therapy [Abstract LBA 3-PRA]. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 4). Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_4/ndu438.34.abstract.
25. Hodi FS, O' Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEngJMed* 2010; 364: 2517-2526.
26. Smith FO, Downey SG, Klipper JA, et al. treatment of metastatic melanoma using interleukin -2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (17): 5610-5618.
27. Long DV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Eng J Med* 2014 Sep29. [Epub aheadof print].
28. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously intreated melanomawithout BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372; 320-330.

