



Gobierno de la  
República Dominicana

**SALUD PÚBLICA**

# PROTOCOLO DE MANEJO DE LINFOMAS NO HODGKIN DE ESTIRPE B EN ADULTOS

SANTO DOMINGO  
REPÚBLICA DOMINICANA



# **PROTOCOLO DE MANEJO DE LINFOMAS NO HODGKIN DE ESTIRPE B EN ADULTOS**

República Dominicana  
Julio 2023



GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA

**SALUD PÚBLICA**

® **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social**

**Título original**

Protocolo de Manejo de Linfomas No Hodgkin de Estirpe B en Adultos

**Coordinación editorial**

Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Formato gráfico y diagramación**

Enmanuel Trinidad, Dirección de Normas, Guías y Protocolos, MISPAS

**ISBN**

978-9945-644-23-4

**Primera Edición**

Julio 2023

Copyright © Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud, a través de la coordinación técnica y metodológica de la Dirección de Normas, Guías y Protocolos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.



## **AUTORIDADES**

**Dr. Daniel Enrique de Jesús Rivera Reyes**

Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

**Dr. José Antonio Matos Pérez**

Viceministro de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Dr. Eladio Radhamés Pérez Antonio**

Viceministro de Salud Colectiva

**Lic. Miguel Antonio Rodríguez Viñas**

Viceministro de Fortalecimiento y Desarrollo del Sector Salud

**Lic. Raysa Bello Arias de Peña**

Viceministra de Asistencia Social

**Dr. Fernando José Ureña González**

Viceministro de Salud Pública y Asistencia Social

## **EQUIPO RESPONSABLE**

**Dra. Altagracia Milagros Peña González.** Directora de Normas, Guías y Protocolos.

**Lcda. Yessica Rondón Díaz.** Encargada de Documentos Técnicos Sanitarios.

## **EQUIPO ELABORADOR**

### **Sociedad Dominicana de Hematología**

**Dra. Mayra Pimentel.** Internista-Hematólogo. Gerente del Servicio de Hematología del Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART).

**Dra. Evelin Mena.** Médico Hematólogo Internista adjunto.

**Dra. Yehey Calderón.** Médico Hematólogo en Clínica Dr. Perozo, Red Oncológica Dominicana y Grupo Médico Libertad.

**Dra. Franlina Fernández.** Médico Hematólogo. Clínica Dr. Bonilla. Clínica HEMMI. RODI Santiago. Centro Diagnóstico de Navarrete. Docente de la Cátedra de Hematología, UTESA.

**Dra. Jandery Espinal.** Médico Hematólogo Internista. Clínica Corominas. RODI Santiago.

**Dra. Yayra Pichardo.** Médico Hematólogo. Clínica Universitaria Unión Médica. Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez.

**Dra. Denisse Fermín.** Médico Hematólogo. Clínica Dr. Bonilla.

**Dra. Amaya Henríquez.** Médico Hematólogo-Internista. ONCOSERV Santo Domingo.

## **REVISORES EXTERNOS**

**Dra. Ondina De Fátima Espinal Jáquez.** Médico Hematólogo. Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez. Clínica Corominas.

**Dra. Tamayra Indira Cumba.** Médico Hematólogo. Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART).

**Dra. Elizabeth Tapia Valentín.** Médico, especialista en metodología GRADE

**Dra. Miriam Mirella Mejía Matos.** Médico

## **ASESORÍA METODOLÓGICA**

### **Dirección de Normas, Guías y Protocolos**

**Lcda. Anel Payero González.** Coordinadora técnico legal.

**Dra. Ibsen Veloz Suárez.** Encargada de Reglamentación Sanitaria.

**Dr. Olmar E. Reyes Uribe.** Analista de Documentación Sanitaria.

**Dra. Judhy Arlene Astacio.** Analista de Documentación Sanitaria.

**Lcda. Dayanara Lara Vittini.** Analista de Documentación Sanitaria.

**Resolución Núm.0013-2023**

**Que aprueba y pone en vigencia los documentos normativos y técnicos sanitarios para diversos eventos clínicos.**

El **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**, institución del Estado Dominicano, organizada de acuerdo con la Ley Orgánica de Administración Pública Núm. 247, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012), y la Ley General de Salud Núm. 42-01, de fecha ocho (8) del mes de marzo del año dos mil uno (2001), inscrita bajo el número de Registro Nacional del Contribuyente (RNC) 4-01-00733-9, con domicilio social y oficina principal situado en la Avenida Héctor Homero Hernández esquina Avenida Tiradentes, Ensanche la Fe de esta ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana; debidamente representada por su señor Ministro, el **DR. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**, dominicano, mayor de edad, casado, titular de la Cédula de Identidad y Electoral Núm. 031-0096377-0, médico de profesión, con domicilio y residencia en la ciudad de Santiago de los Caballeros, ciudad de la República Dominicana.

**Considerando (1):** Que la Constitución de la República, dispone que: *“El Estado garantizará, mediante legislaciones y políticas públicas, el ejercicio de los derechos económicos y sociales de la población de menores ingresos y, en consecuencia, prestará su protección y asistencia a los grupos y sectores vulnerables; combatirá los vicios sociales con las medidas adecuadas y con el auxilio de las convenciones y las organizaciones internacionales”.*

**Considerando (2):** Que la salud es un bien de orden público y de interés social, un factor básico para el desarrollo de la persona, que constituye un derecho humano e inalienable que debe ser promovido y satisfecho por el Estado, en base a los principios y estrategias de universalidad, equidad, solidaridad, eficiencia y eficacia.

**Considerando (3):** Que el Estado debe garantizar el derecho a la salud integral de la persona, cuya protección será mediante la inclusión de medios para la prevención y tratamiento de todas las enfermedades.

**Considerando (4):** Que los ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instrucciones del Poder Ejecutivo.

**Considerando (5):** Que la Ley General de Salud Núm. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social Núm. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico de la función de Rectoría del Sistema Nacional de Salud, atribución que queda a cargo de Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

**Considerando (6):** Que, desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana, a través de la mejora continua y la satisfacción de las



necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

**Considerando (7):** Que una de la función Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como rector del Sistema Nacional de Salud, establecida por la Ley General de Salud Núm. 42-01, en la letra g del artículo 14, es la de *“formular todas las medidas, normas y procedimientos que, conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competen al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes”*.

**Considerando (8):** Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades, la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

**Considerando (9):** Que, es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud, realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada, con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

**Considerando (10):** Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de los resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes, programas, servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

**Considerando (11):** Que el Ministerio de Salud Pública ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

**Considerando (12):** Que la implantación y apego a reglamentos, guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

**Vista:** La Constitución de la República Dominicana, de fecha trece (13) del mes de junio de del año dos mil quince (2015).

**Vista:** La Ley Orgánica de la Administración Pública, Núm. 247-1 2, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012).

**Vista:** La Ley General de Salud, Núm. 42-01, de fecha ocho (08) del mes de marzo del año dos mil uno (2001).



**Vista:** La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, Núm. 87-01, de fecha ocho (8) del mes de mayo del año dos mil uno (2001) y sus reglamentos de aplicación.

**Vista:** La Ley de Estrategia Nacional de Desarrollo, Núm. 1 -1 2, de fecha veinticinco (25) del mes de enero del año dos mil doce (2012).

**Vista:** La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, Núm. 166-12, de fecha diecinueve (19) del mes de junio del año dos mil doce (2012).

**Vista:** La Ley que crea el Servicio Nacional de Salud, Núm. 123-15, de fecha dieciséis (16) del mes de julio del año dos mil quince (2015).

**Visto:** El Decreto que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas, Núm. 434-07, de fecha dieciocho (18) del mes de agosto del año dos mil siete (2007).

**En el ejercicio de las atribuciones que me confiere la Ley Núm. 42-01, General de Salud dicto la siguiente:**

**Resolución:**

**Primero:** Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de Reglamentos, Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención, para los principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

**Segundo:** Se ordena la puesta en vigencia los siguientes documentos normativos y técnicos sanitarios:

1. Reglamento Técnico para la Gestión de Expediente Clínico.
2. Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
3. Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus Comorbilidades Asociadas al VIH.
4. Guía para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la Malaria en la República Dominicana.
5. Guía Práctica Clínica de las Enfermedades de Transmisión Sexual.
6. Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Cólera.
7. Guía Uso de Fluoruros para Control y Prevención de Lesiones de Caries Dental.
8. Protocolo de Estudio y Seguimiento del Donante Vivo Renal.
9. Protocolo de Realización de Biopsia Renal del Receptor de Trasplante Renal y del Donante Renal Cadavérico.
10. Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple
11. Protocolo Linfoma No Hodgkin de Estirpe B en Adultos.
12. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Pediátricos.
13. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Adultos.



14. Protocolo de Manejo de Anemia Aplásica.
15. Protocolo Manejo Nutricional e Integral del Adulto Mayor.
16. Directrices Operativas para la Prevención y Control de Cólera en la República Dominicana.
17. Resumen de Recomendaciones Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
18. Plan Estratégico Institucional 2021-2024.
19. Evaluación y Fortalecimiento de las Funciones Esenciales de Salud Pública en República Dominicana, Periodo 2021- 2023
20. Evaluación de la capacidad de tecnología de apoyo de la República Dominicana, 2020-2021

**Tercero:** El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de los Reglamentos Técnicos, las Guías de Práctica Clínica y los Protocolos de Atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud, la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de Salud, en tanto a los representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

**Cuarto:** Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

**Quinto:** Se instruye remitir copia íntegra de la presente resolución, para fines de cumplimiento y ejecución, de los documentos puestos en vigencia en la presente a los siguientes: Superintendencia de Salud y Riesgos laborales (SISALRIL), Aseguradoras de Riesgo de Salud (ARS), Aseguradoras de Riesgos Laborales (ARL), Asociación Nacional de Clínicas y Hospitales Privados (ANDECLIP), Servicio Nacional de Salud (SNS) y demás prestadores privados y ONG.

**Sexto:** Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información publicar en el portal web institucional el contenido de la presente disposición.

Dada, en la ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana, firmada y sellada a los veintinueve (29) días del mes de agosto del año dos mil veintitrés (2023).

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)



## CONTENIDO

SIGLAS .....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	3
2. OBJETIVO.....	4
3. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS .....	4
4. USUARIOS DEL PROTOCOLO .....	4
5. POBLACIÓN DIANA .....	4
6. DEFINICIÓN .....	4
7. HISTORIA CLÍNICA.....	4
7.1 Manifestaciones y presentación clínica .....	5
7.2 Clasificación según la agresividad clínica.....	5
7.3 Factores de riesgo .....	5
7.4 Examen Físico .....	6
8. DIAGNÓSTICO.....	6
8.1 Medios de diagnóstico .....	6
8.2 Análisis de sangre.....	8
8.3 Pruebas para estadiaje (imágenes).....	8
8.4 Escala ECOG.....	9
8.5 Escala geriátrica y de comorbilidad. Índice de comorbilidad de Charlson .....	10
8.6 Criterios de respuesta de Cheson.....	11
8.7 Linfoma B Difuso de Células Grandes.....	14
8.8 Linfoma Folicular .....	16
8.9 Linfoma de Células del Manto .....	18
8.10 Linfoma de Burkitt .....	20
9. TRATAMIENTO .....	21
9.1. Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG).....	22
9.2. Linfoma Folicular .....	25
9.3 Linfoma de células del manto.....	26
9.4 Linfoma de Burkitt .....	27
10. SEGUIMIENTO .....	28
11. CRITERIOS DE INGRESO.....	29

12.	ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA.....	29
12.1	Síntomas .....	29
12.2	Asistencia nutricional .....	30
13.	CRITERIOS DE EGRESO.....	31
14.	INDICADORES .....	31
15.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	32
16.	ANEXOS .....	36
	Anexo A. Flujograma de diagnóstico de Linfoma agresivo de células B maduras.....	36
	Anexo B. Algoritmo de tratamiento de Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) ...	37
	Anexo C. Algoritmo de tratamiento de Linfomas Foliculares .....	38
	Anexo D. Algoritmo de tratamiento Linfomas de Células del Manto.....	39



## SIGLAS

<b>ABC</b>	Subtipo de células B activadas ( <i>Activated B-cell</i> )
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>B-R</b>	Bendamustina-Rituximab
<b>CIRS</b>	Escala de Valoración Acumulativa de Enfermedades ( <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> )
<b>COO</b>	Células de origen ( <i>Cell of origin</i> )
<b>DHL</b>	Deshidrogenasa láctica
<b>DHAOx</b>	Dexametasona, alta dosis de Citarabina (Arabinósido de Citocina) y Oxaliplatino
<b>EBV</b>	Virus Epstein-Barr ( <i>Epstein-Barr virus</i> )
<b>ECOG</b>	Escala del <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> para medir la calidad de vida del paciente oncológico
<b>EMR</b>	Enfermedad mínima residual
<b>ESMO</b>	Sociedad Europea de Oncología Médica ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FFPE</b>	Fijado con formalina e incluido en parafina ( <i>formalin-fixed, paraffin-embedded</i> )
<b>FLIPI</b>	Índice Internacional Pronóstico del Linfoma Folicular ( <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> )
<b>GCB</b>	Células B del centro germinal ( <i>Germinal center B-cell</i> )
<b>GEP</b>	Perfil de expresión genética ( <i>Gene Imisión11 profiling</i> )
<b>GGT</b>	Gamma-glutamil transferasa
<b>GLSG</b>	Grupo Alemán para el estudio del Linfoma de Bajo Grado ( <i>German Low Grade Lymphoma Study Group</i> )
<b>Globocan</b>	Base de datos del Observatorio Global del Cáncer
<b>Hyper-CVAD</b>	Híper-Ciclofosfamida-Vincristina-Doxorrubicina (Adriamicina)-Dexametasona. “Híper” se refiere a la naturaleza hiperfraccionada de la quimioterapia, en dosis más pequeñas, con mayor frecuencia.
<b>HTLV-I</b>	Virus linfotrópico T humano tipo I ( <i>Human T-lymphotropic virus 1</i> )
<b>IPI</b>	Índice Pronóstico Internacional
<b>LBDCG</b>	Linfoma B difuso de células grandes
<b>LBDCG NOS</b>	Linfoma B difuso de células grandes sin otra especificación
<b>LCM</b>	Linfoma de células del manto
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>LNH</b>	Linfoma no Hodgkin
<b>mDOR</b>	Media de duración de la respuesta ( <i>Median Duration of Response</i> )
<b>MIPI</b>	Pronóstico internacional para la sobrevida global de LCM ( <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i> )
<b>MUGA</b>	Ventriculografía isotópica ( <i>multigated acquisition scan</i> )
<b>MTX</b>	Metotrexato
<b>NCCN</b>	Red Nacional Integral del Cáncer de Estados Unidos ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NGS</b>	Secuenciación de Nueva Generación ( <i>Next Generation Sequencing</i> )
<b>NF-KB</b>	Factor nuclear kappa B ( <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> )
<b>NK</b>	Asesinos naturales ( <i>Natural killer</i> )
<b>NPT</b>	Nutrición parenteral

<b>PCR</b>	Prueba de reacción en cadena de la polimerasa ( <i>polymerase chain reaction</i> )
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones ( <i>2misión2 2misión tomography</i> )
<b>PET-TC</b>	Tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada
<b>RAN</b>	Recuento absoluto de neutrófilos
<b>R-BAC</b>	Rituximab-Bendamustina, Citarabina (Arabinósido de Citocina)
<b>RC</b>	Respuesta completa
<b>R-CHOP</b>	Rituximab-Ciclofosfamida, Adriamicina (Hidroxidaunorrubicina), Vincristina (Oncovin) y Prednisona
<b>R-CEOP</b>	Rituximab-Ciclofosfamida, Etopósido, Vincristina (Oncovin) y Prednisona
<b>R-CVP</b>	Rituximab-Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona
<b>R-DHAP</b>	Rituximab-Dexametasona, Citarabina y Cisplatino
<b>R-EPOCH</b>	Rituximab- Etopósido, Prednisona, Vincristina (Oncovin), Ciclofosfamida y Doxorubicina (Hidroxidaunorrubicina)
<b>R-DA-EPOCH</b>	R-EPOCH dosis ajustada
<b>R-ESHAP</b>	Rituximab-Etopósido, Metilprednisolona (Solu-Medrone), Citarabina (Arabinósido de Citocina) y Cisplatino
<b>RFC</b>	Rituximab, Fludarabina, Ciclofosfamida
<b>R-GDP</b>	Rituximab-Gemcitabina, Dexametasona, Cisplatino
<b>R-GemOX</b>	Rituximab-Gemcitabina, Oxaliplatino, Dexametasona
<b>RICE</b>	Rituximab, Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido
<b>RIVAC</b>	Rituximab, Ifosfamida, Etopósido (Vepesid), Citarabina (Arabinósido de Citocina)
<b>RMI</b>	Resonancia magnética
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SIDA</b>	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
<b>SLE</b>	Sobrevida libre de eventos
<b>SLP</b>	Sobrevida libre de progresión
<b>SMD</b>	Síndrome Mielodisplásico
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SWOG</b>	Estudio del <i>South Western Oncology Group</i>
<b>TAC o TC</b>	Tomografía Axial Computarizada
<b>TASPE</b>	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
<b>TGO(AST)</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>TPG (ALT)</b>	Alanina aminotransferasa
<b>UNFIT</b>	Pacientes frágiles, corresponde a los ancianos dependientes, comorbilidad severa y síndromes geriátricos
<b>VIH</b>	Virus de Inmunodeficiencia Humana
<b>VHB</b>	Virus de la Hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de la Hepatitis C
<b>MALT</b>	Tejido linfoide asociado a mucosas ( <i>Mucosa-associated lymphoid tissue</i> )

## 1. INTRODUCCIÓN

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son neoplasias linfoides malignas de origen de células B o T. Estos comprenden un grupo de más de 80 entidades clínicas según la clasificación más reciente de la OMS, que difieren según la célula de origen, presentación clínica y pronóstico.<sup>(1)</sup> Entre los diferentes subtipos de LNH, cada uno presenta diferencias en su epidemiología, etiología, características (morfológicas, inmunofenotípicas, genéticas y clínicas) y respuestas a la terapia.<sup>(2)</sup>

Los LNH son más frecuentes en adultos que en niños y tienen un incremento gradual con la edad. En adultos tienen una alta incidencia con predominio nodal.<sup>(3)</sup> Entre el 70 al 90% de los pacientes con LNH tienen un linfoma de células B, el cual presenta un curso clínico variable y una tasa de curación de alrededor del 30%.<sup>(3)</sup> En la población inmunodeprimida (pacientes trasplantados, tratamiento inmunosupresor y VIH/SIDA) y en pacientes con enfermedades autoinmunes (Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Psoriasis, Síndrome de Sjogren y Enfermedad Celíaca) la incidencia LNH es alta.<sup>(4)</sup> Asimismo, la inclusión de la inmunoterapia al tratamiento tradicional con quimioterapia ha mejorado significativamente el pronóstico de casi todas las neoplasias malignas de células B.<sup>(1)</sup>

De acuerdo con las estimaciones del registro del Observatorio Global del Cáncer (Globocan), en la República Dominicana, el recuento de casos nuevos de cáncer fue de 19,816 de los distintos tipos en el 2020, con 12,107 muertes. En el caso de los Linfomas No Hodgkin, se estimaron 352 casos nuevos para 2020, una incidencia de 9.27 casos por 100.000 habitantes y 198 muertes por ese grupo de enfermedades.<sup>(5)</sup> Por su parte, según los datos de defunciones del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS) se registraron 51 muertes en personas mayores de 18 años por LNH en el país, durante el año 2019.<sup>(6)</sup>

En cuanto a la mortalidad, ocupa el décimo primer puesto como causa de muerte por tumor en ambos sexos, representando un 1.6% del total de muertes por cáncer. Se estima, además, que la prevalencia de estos tumores ha aumentado a 1,006 casos, lo que significa que la sobrevivencia a 5 años se ha incrementado, un fenómeno que se nota desde finales de los años noventa y que refleja una mejora clara en la eficacia de los tratamientos.<sup>(6)</sup>



## **2. OBJETIVO**

Establecer las medidas de soporte destinadas a evitar y disminuir la aparición de complicaciones asociadas a los Linfomas No Hodgkin y a su tratamiento, contribuyendo a reducir la mortalidad, las recaídas, la toxicidad y la tasa de abandono, además de mejorar la estratificación de los pacientes con el fin de brindar terapias dirigidas.

## **3. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS**

- Albarrán Severo B, Caballero Barrigón MD, Caberzudo Moreno M, Cabo López E, Cidoncha Morcillo B, Díaz Gálvez FJ, et al. Guía de Linfomas 2020 [Internet]. Madrid: Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia; 2020.
- Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines<sup>®</sup> Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2021;19(11):1218-1230.
- Cacchione R, Rodríguez A. (eds.) Linfomas. En: Milovic V, Shanley C, Márquez M, Korín J. (eds.) Guías de Diagnóstico y Tratamiento [Internet]. Edición 2019. Sociedad Argentina de Hematología; 2019. P.481-623.

## **4. USUARIOS DEL PROTOCOLO**

El abordaje del LNH debe realizarlo un equipo multidisciplinario que incluye a médicos hematólogos, radioterapeuta, anatomopatólogo, radiólogo, cirujano oncólogo, cirujano general, médico internista.

## **5. POBLACIÓN DIANA**

Pacientes con diagnóstico de LNH con edad mayor o igual a 18 años.

## **6. DEFINICIÓN**

Los LNH son un grupo heterogéneo de trastornos que involucran la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios linforreticulares, y se manifiestan predominantemente como linfadenopatía o tumor sólido, y difieren según la célula de origen, presentación clínica y pronóstico. <sup>(1,7,10)</sup>

## **7. HISTORIA CLÍNICA**

Las manifestaciones clínicas, factores de riesgo y examen físico se describen a continuación.

## 7.1 Manifestaciones y presentación clínica

La presentación clínica del LNH varía según el subtipo histológico y los sitios de afectación.<sup>(8)</sup>

El LNH suele presentarse con linfadenopatía usualmente indolora, esplenomegalia o como un tumor extraganglionar sólido que puede simular otras formas de cáncer. También pueden presentarse síntomas sistémicos como fiebre, sudoración profusa y pérdida de peso (síntomas B).<sup>(7)</sup> Otros síntomas menos frecuentes son el prurito, cansancio, anorexia, malestar general, hipersensibilidad a picaduras de insectos, cefalea, tos, dificultad para respirar, dolor óseo, hinchazón y dolor abdominal.<sup>(8-10)</sup> A su vez, otros síntomas atípicos que pueden presentarse son la fatiga generalizada, fiebre de origen desconocido, ascitis o derrames que pueden acompañar al LNH nodal o extraganglionar o, en raras ocasiones, puede ser la única manifestación de un linfoma.<sup>(8)</sup>

## 7.2 Clasificación según la agresividad clínica

En la práctica clínica los LNH pueden ser de alto o de bajo grado.

- **Los linfomas agresivos o muy agresivos (de alto grado):** se presentan de forma subaguda o aguda con una masa de rápido crecimiento; síntomas constitucionales de fiebre, sudores nocturnos o pérdida de peso; y/o síndrome de lisis tumoral. En este grupo se incluyen: linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt, leucemia/linfoma linfoblástico precursor B y T, leucemia/linfoma de células T adultas y algunos otros linfomas periféricos de células T.<sup>(8)</sup> Ver *Anexo A*.
- **Los linfomas indolentes (de bajo grado):** se presentan con linfadenopatía de crecimiento lento o con aumento y disminución durante meses o años, hepatomegalia, esplenomegalia y/o citopenias. En este grupo se encuentran: linfoma folicular (LF), leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño y linfoma de zona marginal esplénica.<sup>(8,38)</sup>

Una minoría de pacientes presenta inicialmente linfoma extraganglionar (LNH extraganglionar primario), pero muchos más pacientes desarrollan enfermedad extraganglionar en el curso de su enfermedad (LNH extraganglionar secundario).

## 7.3 Factores de riesgo

El factor de riesgo más claro para LNH es la inmunosupresión asociada a la infección por VIH, HTLV-1, infecciones por EBV, VHC, *Borrelia burdorferi*, o a enfermedades del tejido conectivo como Lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, crioglobulinemia mixta y a determinadas enfermedades gastrointestinales como la enfermedad de Crohn o gastritis crónica por *Helicobacter pylori* y algunos tipos especiales de linfomas gástricos.<sup>(11)</sup>

También se considera factor de riesgo los medicamentos utilizados para prevenir el rechazo en el trasplante de órganos <sup>(12)</sup>, tratamiento de cáncer previo <sup>(9)</sup> (quimioterapia y radioterapia) y enfermedades autoinmunes, incluida la estimulación inmunitaria crónica asociada. <sup>(11)</sup>

Otros factores que aumentan el riesgo de LNH, pueden incluir exposiciones ocupacionales a pesticidas, herbicidas y dioxinas. <sup>(12)</sup>

## **7.4 Examen Físico**

Debe dirigirse a todos los sitios linfoides involucrados en busca de masas palpables o aumento de volumen de distintos órganos, estos incluyen: <sup>(4)</sup>

- Anillo de Waldeyer (amígdalas, base de la lengua, nasofaringe).
- Sitios de ganglios linfáticos más comunes (región cervical, supraclavicular, axilar, inguinal, femoral).
- Sitios ganglionares abdominales (mesentéricos, retroperitoneales).
- Sitios de ganglios linfáticos menos frecuentes (región occipital, preauricular, epitrocLEAR, poplíteo).
- Hígado y bazo.

El sitio más común de enfermedad extraganglionar primaria es el tracto gastrointestinal seguido de la piel. El LNH agresivo puede afectar testículo, hueso y SNC; en raras ocasiones también puede afectar los riñones, la próstata, la vejiga, el ovario, la órbita, el corazón, la mama, las glándulas salivales, la tiroides y las glándulas suprarrenales. <sup>(8)</sup>

## **8. DIAGNÓSTICO**

### **8.1 Medios de diagnóstico**

El diagnóstico de LNH se basa en una evaluación integral de estudios histológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares que se interpretan en el contexto del escenario clínico.

#### **8.1.1 Biopsia ganglionar**

Se requiere de biopsia para el diagnóstico y clasificación del LNH <sup>(8)</sup> y se realiza en tejido ganglionar o extraganglionar obtenido preferentemente por biopsia excisional. <sup>(3,13)</sup> Este procedimiento permite obtener material adecuado para inmunohistoquímica, citometría de flujo (si se recibe sin fijación), estudios de hibridación fluorescente in situ (FISH) y extracción de ácidos nucleicos para diagnóstico molecular. <sup>(46)</sup>

#### **8.1.2 Aspiración y biopsia de la médula ósea**

Esta biopsia suele realizarse en las crestas ilíacas. Permite obtener material histológico y evaluar la afectación de la médula ósea, aportando información crucial para la estadificación (ver 9.3.1). Además, puede ser útil para establecer el diagnóstico de LNH



si la evaluación de tejido extramedular resulta no conclusiva o su realización no es posible. <sup>(46,47)</sup>

### 8.1.3 Inmunofenotipo

Es importante para el diagnóstico y la subclasificación de la mayoría de las formas de LNH. <sup>(8)</sup> Se puede determinar mediante citometría de flujo e inmunohistoquímica en secciones de tejido. <sup>(3,8,9)</sup>

La citometría de flujo, en comparación con la inmunohistoquímica, permite la detección simultánea de múltiples marcadores (antígenos), respuesta rápida, cuantificación reproducible (es decir, niveles altos versus bajos de expresión de antígenos) y una sensibilidad sustancial para ciertos marcadores (por ejemplo: Cadenas ligeras de inmunoglobulina de superficie). <sup>(8)</sup>

A continuación, en la *Tabla 1* se mencionan los marcadores específicos para ciertos tipos de LNH: <sup>(3)</sup>

**Tabla 1. Marcadores específicos según tipo de LNH**

Tipo	Inmunohistoquímica
Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG)	CD20, CD3, CD5, CD-10, CD45, BCL-2, BCL-6, Ki 67, IRF4/MUM1, MYC. Cuando sea posible se deberá tomar muestra adicional para estudios moleculares o de otros tipos.
Linfomas Foliculares	CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, cyclin D1, CD 21, o CD 23.
Linfoma de Células del Manto	CD20, CD3, CD5, cyclina D1, CD10, CD21, CD23, BCL2, BCL6, TP53, Ki-67.
Linfoma de Burkitt	CD45, CD20, CD3, CD10, Ki67, BCL2, BCL6, TdT.

Fuente: adaptado de Méndez JRL, Ceballos EC, Alfaro CC, et al. Oncogúa: Linfoma No Hodgkin. *Incan*. 2011;6(3):139-152. <sup>(3)</sup>

### 8.1.4 Histopatología

El reporte histopatológico debe realizarse de acuerdo con la clasificación vigente de la OMS. <sup>(38)</sup>

Los Linfomas No Hodgkin suelen ser de alto grado y se dividen en tres subtipos:

- Linfoblástico de células T (células pequeñas de núcleo hendido).
- Células B maduro Burkitt o no-Burkitt (células pequeñas de núcleo no-hendido).
- Difuso de células grandes (anaplásico o inmunoblástico).

Por su parte, los linfomas foliculares son crónicos y contienen linfocitos pequeños con núcleo grande que ocupan casi todo el citoplasma. <sup>(13)</sup>

## 8.2 Análisis de sangre

Las pruebas analíticas son las siguientes: <sup>(3)</sup>

- Hemograma completo, grupo ABO y Rh.
- Glucosa, Creatina, Urea y Ácido úrico.
- Deshidrogenasa Láctica (DHL).
- Proteínas totales y fraccionadas.
- Pruebas completas de la función hepática (TGO, TGP, GGT, Bilirrubinas,) renal (nitrógeno ureico y creatinina) y examen general de orina y coprológico.
- Todos los electrolitos (Sodio, Potasio, Cloro, Calcio, Magnesio y Fósforo).
- Orina de 24 horas en caso de falla renal. Depuración de creatinina.
- Pruebas de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno y dímero D.
- Perfil viral: VHB, VHC y VIH (indispensable cuando se vaya a usar rituximab). Se investigará presencia de EBV, Citomegalovirus, HTLV 1, y VDRL para descartar sífilis.
- Beta 2 microglobulina (no imprescindible).
- Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil. <sup>(15)</sup>

Se recomienda la preservación de espermatozoides en varones jóvenes que así decidan.

## 8.3 Pruebas para estadiaje (imágenes)

Dentro de los estudios de imágenes utilizados se pueden mencionar: <sup>(11)</sup>

- **Tomografía computarizada (TC).** Se utiliza el rastreo tomográfico con uso de contraste, en caso de no contar con PET. Se estudian cuello, tórax, abdomen y pelvis para obtener una visión global de la extensión de la enfermedad y posible afectación o no de órganos como hígado, tracto gastrointestinal o genitourinario. <sup>(11)</sup>
- **PET/TC.** Es un método más sensible y específico que TC para detectar enfermedad <sup>(11)</sup> y permite determinar con precisión el estadio inicial en el linfoma <sup>(16)</sup> y se utiliza en la estadificación de rutina. <sup>(2)</sup>
- Permite establecer la presencia de linfoma en un ganglio linfático agrandado, analizar respuesta a tratamiento y detectar afectación de la médula ósea. <sup>CC</sup>
- **Resonancia magnética por imágenes (RMI).** Se utiliza para examinar el cerebro y la médula espinal, si se sospecha infiltración del sistema nervioso central.
- **Ecocardiograma Strain o ventriculografía isotópica (MUGA).** Permiten evaluar la función cardíaca en pacientes que vayan a recibir antraciclinas. <sup>(9,15)</sup>

### 8.3.1 Escalas de estadiaje/estadificación Ann-Arbor

Para estadificación se utiliza la escala de Ann-Arbor: <sup>(15)</sup>

- **Estadio I:** afectación de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionar (I-E).
- **Estadio II:** afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un sitio extraganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
- **Estadio III:** afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar (III-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES).
- **Estadio IV:** afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extra ganglionares distantes, con o sin afectación asociada de los ganglios linfáticos.

A cada estadio se le puede asignar una de las letras siguientes:

- **A:** sin síntomas
- **B:** con síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos) <sup>(45)</sup>
- **X:** Bulky >7.5 cm

La afectación de un órgano determinado debe indicarse mediante un subíndice (M: M0; H: hígado; L: pulmón; O: hueso; P: pleura; D: piel).

### 8.4 Escala ECOG

Para evaluar la calidad de vida en los pacientes con LNH se utiliza la escala desarrollada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), incluida en la Tabla 2.



**Tabla 2. Estado funcional ECOG**

GRADO	ECOG
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción.
1	Restringido en actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo en casa suave, trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de realizar todos los cuidados personales pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral. Más de 50% de las horas de vigilia.
3	Capacidad limitada solo al autocuidado, confinado a la cama o silla, más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente incapacitado. No puede llevar a cabo ninguna tarea de autocuidado. Totalmente confinado a la cama o silla.
5	Muerte.

Fuente: Adaptado de Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649<sup>17</sup>

### **8.5 Escala geriátrica y de comorbilidad. Índice de comorbilidad de Charlson**

Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, estimado a partir de la edad y las comorbilidades del sujeto, puntuados en 19 ítems. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de atención primaria. <sup>(18,19)</sup>

En la Tabla 3 se detalla el puntaje asignado a cada condición. En el caso de los pacientes mayores de 50 años, se suma 1 punto por cada década de vida de la siguiente forma: 50-59 años (1 punto), 60-69 años (2 puntos), 70-79 años (3 puntos) y  $\geq 80$  años (4 puntos). <sup>(18)</sup> Cabe señalar que el índice mencionado puede ser computado en calculadoras en línea, como es el caso de la calculadora de la Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias, en el siguiente enlace: <https://www.samiuc.es/índice-de-comorbilidad-de-charlson-cci/>.

**Tabla 3. Índice de Comorbilidad de Charlson**

Condición	Puntaje asignado para la enfermedad
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Hepatopatía Leve	1
Diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órganos diana	1
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada-severa	2
Diabetes con afectación de órganos dianas	2
Cualquier tumor	2
Leucemia (Aguda o Crónica)	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Tumor sólido con metástasis	6
SIDA	6

Fuente: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies : Development and Validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383.<sup>18</sup>

### 8.6 Criterios de respuesta de Cheson

Los criterios de Cheson permiten evaluar la respuesta al tratamiento en los pacientes con linfoma y posibilita su clasificación en respuesta completa, parcial, enfermedad estable o no respuesta y enfermedad progresiva (ver Tabla 4). La aparición de nuevos fármacos inmunomoduladores en los que no son útiles los criterios de respuesta empleados hasta ahora ha dado lugar a la creación del concepto provisional de “respuesta indeterminada”.  
(15,39,40)

**Tabla 4. Criterios de respuesta de Cheson**

<b>Respuesta y localización</b>	<b>Basada en PET/TC</b>	<b>Basada en TAC</b>
<b>Completa</b>	<b>Respuesta metabólica completa (RCM)</b>	<b>Respuesta radiológica completa (todo lo siguiente)</b>
Ganglios	Score 1,2 o 3 con o sin masa residual	Disminución a $\leq 1.5$ cm de diámetro mayor
Localizaciones extraganglionares	Se considerará RMC en las localizaciones con captación fisiológica alta (anillo de Waldeyer, médula ósea, bazo) si la captación en los sitios de afectación inicial no es mayor que en el tejido normal adyacente	No localizaciones extraganglionares visibles
Lesiones no medibles	N.A.	Ausentes
Aumento tamaño de órganos	N.A.	Normalización del tamaño
Lesiones nuevas	No	No
Médula ósea	Sin datos de captación	Normal por morfología; si dudas inmunohistoquímica negativa
<b>Parcial</b>	<b>Respuesta metabólica parcial</b>	<b>Respuesta parcial (todo lo siguiente)</b>
Ganglios y localizaciones extraganglionares	*Score 4 o 5 con captación disminuida	> 50% de disminución en la SPD de hasta 6 localizaciones ganglionares o extraganglionares medibles Cuando una lesión sea muy pequeña para medirse por defecto asignar 5x5 mm Si no es visible 0x0 mm Para nódulos >5mm usar medidas reales
Lesiones no medibles	N.A.	Reducción de bazo >50% del incremento sobre la longitud normal
Aumento de tamaño de órgano	N.A.	No
Lesiones nuevas	No	N.A.
Médula ósea	Captación residual mayor de la normal pero disminuida respecto a la basal. Si persisten captaciones focales en el seno de respuesta ganglionar, considerar RMN, biopsia o nuevo PET posterior	Normalización o disminución

<b>No respuesta o enfermedad estable</b>	<b>No respuesta metabólica</b>	<b>Enfermedad estable</b>
Ganglios y localizaciones extraganglionares	*Score 4 o 5 sin cambios significativos en la captación con respecto a la basal	<50% de disminución en la SPD <sup>†</sup> de hasta 6 localizaciones ganglionares o extraganglionares medibles No criterios de enfermedad progresiva
Lesiones no medibles	N.A.	No aumento consistente con progresión
Aumento de tamaño de órganos	N.A.	No aumento consistente con progresión
Lesiones nuevas	No	No
Médula ósea	Sin cambios respecto a basal	N.A.
<b>Enfermedad progresiva</b>	<b>Enfermedad metabólica progresiva</b>	<b>Se requiere al menos uno de los siguientes</b>
Ganglios y localizaciones extraganglionares	*Score 4 o 5 con incremento en la captación con respecto a la basal Aparición de nuevos focos	Aumento del PDP <sup>‡</sup> Para una lesión individual el diámetro longitudinal debe ser >1.5 cm y PDP ≥50% del nadir y Incremento en el diámetro mayor o menor respecto al nadir de 0.5 cm para lesiones ≤ 2cm y 1 cm para >2cm Esplenomegalia nueva o recurrente (>2cm sobre la basal) o crecimiento >50% del incremento sobre la longitud normal
Lesiones no medibles	No	Nuevas lesiones medibles o claro incremento de las preexistencias
Lesiones nuevas	Nuevas lesiones consistentes con linfoma. Sin dudas sobre etiología, biopsia o nuevo PET posterior	Recrecimiento de lesiones previamente resueltas Nuevo nódulo mayor de 1.5 cm en cualquier eje Una lesión extranodal nueva >1cm en cualquier eje La detección debe ser clara y atribuible al linfoma
Médula ósea	Afectación nueva o recurrente	Afectación nueva o recurrente

\*PET: escala de 5 puntos. 1: no aumento de captación; 2: captación ≤ que el mediastino; 3: captación > que el mediastino, pero ≤ hígado; 4: captación moderadamente > hígado; 5: captación marcadamente > hígado y/o nuevas



lesiones. †SPD: Suma del producto de los diámetros perpendiculares de múltiples lesiones. ‡PDP: producto del diámetro más largo y del perpendicular de una lesión.

Fuente: Albarrán Severo B, Caballero Barrigón MD, Caberzudo Moreno M, Cabo López E, Cidoncha Morcillo B, Díaz Gálvez FJ, et al. Guía de Linfomas 2020. Madrid: Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia; 2020.<sup>(15)</sup>

## 8.7 Linfoma B Difuso de Células Grandes

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el subtipo histológico más común del LNH y representa un 25% de casos en el mundo y un 40% en Centro y Sur América.  
<sup>(20)</sup> Ver flujograma de diagnóstico en el *Anexo B*.

### 8.7.1 Clasificación molecular

Con el análisis del perfil de expresión genética (GEP) se han identificado 3 grupos moleculares de LBDCG, según su origen celular, los cuales presentan peculiaridades genéticas, biológicas y clínicas: <sup>(4,16)</sup>

- LBDCG similar a las células B del centro germinal (GCB) tiene un perfil de expresión génica característico de las células B normales del centro germinal con heterogeneidad intraclonal, hipermutación somática en curso y expresión de CD10 y BCL6.
- LBDCG de células B activadas (ABC), tiene una expresión génica de células B post-germinales o activadas con alta expresión y actividad constitutiva del complejo y expresión del factor nuclear kappa B (NF-KB) de IRF4 y BCL2.
- LBDCG no clasificable, se caracteriza por no poseer las alteraciones en los grupos ABC o GCB, representa el 10-15% de los casos.

### 8.7.2 Clasificación morfológica

Las variantes morfológicas del LBDCG son: centroblastico, inmunoblastico, anaplásico. Algunas entidades clínico-patológicas tienen patrones morfológicos característicos que ayudan a su identificación, en combinación con los estudios de inmunofenotipo y correlación clínica. Por ejemplo, los patrones morfológicos del linfoma de Burkitt, el linfoma plasmablastico, el linfoma B mediastínico primario o el linfoma B rico en células T e histiocitos, son elementos claves para su correcto diagnóstico. <sup>(21)</sup>

### 8.7.3 Valoración Pronóstica: Índice Pronóstico Internacional

Las guías internacionales como las NCCN <sup>(14)</sup> y las españolas <sup>(15)</sup>, recomiendan el Índice pronóstico internacional (IPI) para la estratificación de riesgo de los pacientes con LBDCG, el cual considera 5 factores:

- Estadio de Ann Arbor (III-IV)
- Edad mayor de 60 años

- Elevación de LDH
- Dos o más sitios extra ganglionares afectados
- Estado general (escala ECOG) 2 o superior

A cada uno de los ítems anteriores se le otorga un punto.

**Tabla 5. Índice Pronóstico Internacional (IPI)**

Riesgo	Puntuación
Bajo	0-1
Intermedio bajo	2
Intermedio alto	3
Alto	>3

Fuente: Albarrán Severo B, Caballero Barrigón MD, Caberzudo Moreno M, Cabo López E, Cidoncha Morcillo B, Díaz Gálvez FJ, et al. Guía de Linfomas 2020. Madrid: Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia; 2020.<sup>(15)</sup>

#### 8.7.4 Valoración Pronóstica: Índice Pronóstico Internacional ajustado a la edad

El IPI ajustado a la edad se ha utilizado en estudios con tratamientos intensos (dosis altas de quimioterapia seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos). Considera los siguientes factores: <sup>(15)</sup>

- o Estadio de Ann Arbor (III-IV)
- o Elevación de LDH
- o Estado general (escala ECOG) 2 o superior

A cada uno de los ítems anteriores se le otorga un punto:

**Tabla 6. Índice Pronóstico Internacional (IPI)**

Riesgo	Puntuación
Bajo	0
Intermedio bajo	1
Intermedio alto	2
Alto	3

Fuente: Albarrán Severo B, Caballero Barrigón MD, Caberzudo Moreno M, Cabo López E, Cidoncha Morcillo B, Díaz Gálvez FJ, et al. Guía de Linfomas 2020. Madrid: Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia; 2020.<sup>15</sup>

## 8.8 Linfoma Folicular

El LF es el segundo linfoma más frecuente y ocupa el primer lugar entre los linfomas indolentes.

### 8.8.1 Diagnóstico

Para el LF, además del panel de inmunohistoquímica (ver detalle 8.1), se recomienda:<sup>(2,14)</sup>

- Realizar el diagnóstico por biopsia excisional de una localización ganglionar accesible.
- Análisis de los marcadores por citometría de flujo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.
- Estudio de biología molecular para detectar re-arreglo BCL2.
- Citogenética o FISH para investigación de traslocación (14;18), (8;14) o variantes.

En la valoración inicial se aconseja el escrutinio similar a otros tipos de hemopatías malignas, es decir, similar a la valoración establecida para el resto de los linfomas, en pacientes candidatos a tratamiento con intención curativa, especialmente en estadios localizados, candidatos a tratamiento radioterápico, se recomienda la realización de PET/TC.

### 8.8.2 Clasificación histológica

La clasificación histológica de LF de la OMS se basa en la proporción variable de centroblastos por campo de gran aumento<sup>(22)</sup>, como se muestra en la tabla 7.

**Tabla 7. Clasificación del linfoma folicular por grados**

Grado	Histología	Característica clínica
1	<5 centroblastos	Indolente
2	6-15 centroblastos	Indolente
3A	>15 centroblastos, centroblastos con centrocitos	Indolente-agresivo
3B	>15 centroblastos, la mayor parte centroblastos	Agresivo

Fuente adaptado por SODOHEM con información obtenida de Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, et al. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. *Rev Hematol Mex.* 2018;19(4):189-214.<sup>20</sup>, Méndez JRL, Ceballos EC, Alfaro CC, et al. Oncoguía: Linfoma No Hodgkin. *Incan.* 2011;6(3):139-152.<sup>3</sup> y Apostolidis J, Mokhtar N, Al Omari R, Darweesh M, Al Hashmi H. Follicular lymphoma: Update on management and emerging therapies at the dawn of the new decade. *Hematol Oncol.* 2020;38(3):213-222.<sup>(22)</sup>

### 8.8.3 Valoración pronóstica

La valoración ha evolucionado con el tiempo. La clásica se llama FLIPI-1 (*Follicular Lymphoma Prognostic Index-1*), se ha encontrado que es de uso en todos los centros en general.

### 8.8.3.1 Valoración pronóstica FLIPI-1

El Índice Pronóstico Internacional del LF (FLIPI-1), publicado en 2004, es un sistema pronóstico que asigna 1 punto por cada uno de 5 criterios (ver Tabla 8).<sup>(15)</sup>

### 8.8.3.2 Valoración Pronóstica FLIPI-2

El índice de valoración pronóstica FLIPI-2 fue publicado en el 2009 por el grupo *International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project* para pacientes recientemente diagnosticados de LF previamente tratados con esquemas que incluían rituximab. Se le asigna 1 punto por cada uno de los siguientes 5 criterios (ver Tabla 8).<sup>(15)</sup>

**Tabla 8. Criterios de escalas de pronóstico FLIPI 1 y 2**

Criterios	FLIPI 1	FLIPI 2
Sitios Nodales	> 4 regiones nodales	Ganglio linfático > 6 cm
Edad	> 60 años	> 60 años
Marcadores séricos	Deshidrogenasa láctica elevada	B2 microglobulina elevada
Estadio	Avanzado (III – IV de acuerdo con Ann-Arbor)	Daño a médula ósea
Hemoglobina	< 12 g/dL	< 12 g/dL
Puntos	Riesgo	
0-1	Bajo	
2	Intermedio	
3-5	Alto	

Fuente: Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M, Báez-Islas PE, Bates-Martín RA, et al. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. *Rev Hematol Mex.* 2018;19(4):189-214.<sup>(20)</sup>

### 8.8.4 Valoración Criterios GELF de “Baja Masa Tumoral”

El grupo alemán para el estudio de linfomas foliculares (GLSG por sus siglas en inglés) considera a los pacientes con LF con “baja masa tumoral”, los que no presenten ninguno de los siguientes criterios:<sup>(15)</sup>

- Ganglio o masa tumoral extraganglionar de diámetro  $\geq 7$  cm.
- Afectación de, al menos, 3 regiones ganglionares, cada una con un diámetro  $\geq 3$  cm.
- Presencia de cualquier síntoma B
- Esplenomegalia
- Síndrome compresivo
- Derrame pleural o ascitis
- Afectación de sangre periférica (leucemización) ( $> 5 \times 10^9/l$  células tumorales)

- Citopenias periféricas recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $<1 \times 10^9/l$  y/o plaquetas  $<100 \times 10^9/l$

Este dato de “Baja Masa Tumoral” es altamente relevante a la hora de seleccionar el tratamiento de inducción en primera línea. <sup>(15)</sup>

## 8.9 Linfoma de Células del Manto

El Linfoma de células del manto (LCM) es un linfoma de células B poco común, agresivo e incurable y en la clasificación de la OMS se presentan 2 sub tipos: LCM clásico y LCM no ganglionar leucémico. <sup>(23)</sup>

El diagnóstico se realiza en una edad media de 60-68 años con mayor predominio en hombres (25:1) y el 70% de los pacientes se encuentran en estadio IV con adenopatías generalizadas. <sup>(13)</sup>

### 8.9.1 Diagnóstico patológico

Histopatológicamente, se pueden reconocer tres patrones de crecimiento principales en los ganglios linfáticos afectados por LCM: <sup>(24)</sup>

- Expansión de zona del manto (26% de los casos)
- Nodular (13%)
- Difusa (61%)

### 8.9.2 Inmunohistoquímica

Ver detalle en sección 8.1

El inmunofenotipo en tejido fresco (sangre periférica, SP/médula ósea, MO) típico es CD5+, CD20+, CD43+, CD23-/+ , ciclina D1+, CD10-/+ . Algunos casos de LCM pueden ser CD5- o CD23+. Si el diagnóstico es sospechado, se recomienda realizar coloración con ciclina D1 o FISH para t (11;14). <sup>(14)</sup>

### 8.9.3 Estadaje del paciente con LCM

En el momento del diagnóstico, el 80% o mas de los pacientes tienen un estado funcional de Karnofsky  $>70$ , el 30% tienen síntomas y el 70% o más tienen enfermedad diseminada (enfermedad en estadio III o IV). <sup>(25)</sup>

### 8.9.4 Factores de riesgo

No se han identificado claramente factores de riesgo en LCM, se han informado posibles asociaciones con la infección por *Borrelia*, vivir/trabajar en casas de campo, polimorfismos en IL-10 -1082A>G10 y LCM familiar. <sup>(26)</sup> Se han observado casos ocasionales de LCM en familias en las que un familiar de primer grado portaba este linfoma u otros LNH. El tumor en estos parientes aparece a una edad más temprana que en los padres, lo que sugiere una predisposición genética. <sup>(24)</sup>



### 8.9.5 Factores de pronóstico

El IPI ha demostrado tener un impacto limitado en predecir el resultado clínico de los pacientes con LCM ya que el IPI fue creado para el Linfoma Difuso de Células Grandes y aplicado al LCM. Múltiples reportes revelaron limitaciones serias al IPI y al FLIPI al aplicarlos a pacientes con LCM. <sup>(27)</sup>

El Índice de pronóstico internacional del linfoma de células del manto (MIPI), es el primer índice de pronóstico específico del LCM, recomendado por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), <sup>(2)</sup> que integra 4 factores (ver tabla 9). <sup>(20)</sup> El alto riesgo se asocia a una menor respuesta a la terapia por lo que sirve como una herramienta importante para facilitar las decisiones de tratamiento adaptados al riesgo en pacientes con LCM en etapa avanzada. <sup>(28)</sup>

El MIPI biológico (MIPI-b) incorpora la tasa de proliferación Ki-67 para identificar mejor la enfermedad de alto riesgo. <sup>(28)</sup>

La combinación modificada del índice Ki-67 y MIPI integra los marcadores clínicos y biológicos más importantes actualmente disponibles en la rutina clínica y ha demostrado que permite una estratificación de riesgo simple y poderosa superior a MIPI y MIPI-b. <sup>(29)</sup>

Las guías internacionales NCCN y ESMO recomiendan analizar el antígeno proliferativo Ki-67 para evaluar la proliferación celular. Ki-67 bajo (<30%) se asocia con un pronóstico más favorable; sin embargo, no se utiliza para guiar las decisiones de tratamiento. <sup>(2)</sup>

**Tabla 9. Escala pronóstica de linfoma de células del manto (MIPI)**

Puntos	Edad	ECOG	LDH: ULN	Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)
0	< 50	0-1	< 0.67	< 6.7
1	50-59		0.67-0.99	6.7-9.9
2	60-69	2 o 4	1.00-1.49	10-14.9
3	≥ 70		≥ 1.5	15.0
La puntuación total puede ir de 0 a 12 puntos				
Puntos	Grupo de riesgo	Mediana de supervivencia (meses)	Supervivencia global a 5 años (%)	
0-3 puntos	Bajo riesgo	-	60	
4-5 puntos	Riesgo intermedio	58	35	
6-12 puntos	Riesgo alto	37	20	

Fuente: Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M, Báez-Islas PE, Bates-Martín RA, et al. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. *Rev Hematol Mex.* 2018;19(4):189-214. <sup>(20)</sup>

La PET/CT ha demostrado tener un valor pronóstico indiscutible, una vez completado su tratamiento, los pacientes metabólicamente negativos por PET tienen definitivamente una mayor sobrevida libre de progresión (SLP) y SG.

La enfermedad mínima residual (EMR) por técnicas de PCR, PCR anidada (“nested” PCR), o secuenciación, tiene mejor valor pronóstico independiente que el MIPI, impactando la SLP. La Red Europea de LCM estableció en 2015 que debe constituir un nuevo objetivo terapéutico y objetivo primario de futuros trabajos clínicos. <sup>(23,24)</sup>

## 8.10 Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt es un Linfoma No Hodgkin de células B sumamente agresivo, se caracteriza por la translocación y desregulación del gen c-MYC en el cromosoma 8. Existen 3 formas clínicas: endémica, esporádica y asociada con inmunodeficiencia. <sup>(13,20)</sup>

El linfoma Burkitt-Like con aberración 11q es una variante del clásico con cariotipo más complejo.

El linfoma endémico tiene una estrecha asociación con infección por virus Epstein-Barr; sin embargo, no se ha esclarecido si el virus Epstein-Barr desempeña un papel etiológico. El linfoma de Burkitt asociado a inmunodeficiencia es frecuente en pacientes con VIH y puede ser una enfermedad definitiva de SIDA. <sup>(30)</sup>

### 8.10.1 Patología

El linfoma de Burkitt se debe diagnosticar por biopsia formal de toda la lesión, la anatomía patológica revela un alto índice mitótico, proliferación clonal de linfocitos B y

suele estar presente un patrón de "cielo estrellado" causado por macrófagos benignos (histiocitos) que han englobado linfocitos malignos apoptóticos. En el PET/TC los tumores son altamente metabólicos.

### 8.10.2 Valoración pronóstica

Según las guías españolas se puede presentar: <sup>(15)</sup>

- Bajo riesgo: estadios localizados I y II, no masa bulky ( $\geq 7.5$  cm)<sup>14</sup>, ECOG 0-1 y LDH normal, masa simple o enfermedad abdominal completamente reseca.
- Alto riesgo: resto.

Nuevo score publicado en 2013 a partir de un estudio de registro:

- Puntuación:
  - Edad 40 a 59 años o raza negra: 1 punto
  - Edad 60 a 79 años o estadio III/IV: 2 puntos
  - Edad igual o mayor 80 años: 4 puntos
- Grupos de riesgo:
  - Bajo (supervivencia a 5 años: 71%): 0-1 puntos
  - Intermedio-bajo (supervivencia a 5 años: 55%): 2 puntos
  - Intermedio-alto (supervivencia a 5 años: 41%): 3 puntos
  - Alto (supervivencia a 5 años: 29%): 4 o más puntos

## 9. TRATAMIENTO

En los LNH es posible realizar terapia con propósito curativo, de mantenimiento o profilaxis de SNC. La profilaxis de elección del SNC en los pacientes de alto riesgo de afectación del SNC con estudio de LCR negativo es MTX intravenoso (3 g/m<sup>2</sup> x 3 ciclos alternando con la inmunoterapia) o intratecal (12-15mg), combinado con citarabina (50mg).

En pacientes de edad avanzada o con comorbilidades puede optarse por MTX intratecal o triple terapia intratecal (4- 6 dosis).

Otras situaciones muy singulares de los LNH están relacionadas con afectación del SNC. Si existe afectación del SNC (estudio LCR positivo) se contemplarán esquemas con altas dosis de MTX con o sin triple terapia intratecal, RT holocraneal en función de la edad del paciente y del momento evolutivo (diagnóstico, refractariedad).

## 9.1. Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG)

Las recomendaciones de tratamiento para pacientes con LBDCG se detallan a continuación.<sup>(15)</sup>

### 9.1.1 Estadios localizados

Estadios I no bulky, IPI 0 ajustado a la edad: R-CHOP x 4 ciclos. Hacer PET:

- PET negativa: Parar
- PET positiva: Radioterapia en campo involucrado (RTCI)

Estadios I con DHL elevada o masa bulky o estadios II: R-CHOP x 6 ciclos.

### 9.1.2 Estadios avanzados

- No bulky: 6 ciclos de R CHOP con o sin radioterapia.
- En los pacientes con masas bulky ( $\geq 7.5$  cm)<sup>(14)</sup> podría contemplarse hasta 8 ciclos  $\pm$  la administración de radioterapia sobre dichas localizaciones.

### 9.1.3 Pacientes jóvenes con IPI ajustado 2-3

- Tras 4 ciclos de R-CHOP realizar PET (entre día +14 y +21 de 4º ciclo).
- En los pacientes con enfermedad estable o progresión cambiar a 2ª línea: R-ESHAP x 3 ciclos y si se obtiene respuesta completa (RC) con PET negativo ir a TASPE.
- En los pacientes en los que persista positividad de la PET valorar trasplante alogénico.

### 9.1.4 Pacientes en recaída o refractarios

#### *Candidatos a terapia intensiva*

En pacientes refractarios a primera línea o con recaída en el primer año postratamiento, considerar siempre la posibilidad de trasplante.

En recaídas posteriores al primer año:

- R-ESHAP x 3 ciclos. En los pacientes con RC se procederá posteriormente a intensificación con TASPE. Si se obtiene una buena respuesta parcial con poca enfermedad residual, se podría valorar radioterapia pre-trasplante y posterior TASPE.
- R-GDP puede ser una alternativa a R-ESHAP, con resultados comparables, y puede administrarse de forma ambulatoria
- En los pacientes en respuesta parcial valorar trasplante alogénico.

#### *No candidatos a terapia intensiva*

- R-GEMOX.
- Polatuzumab vedotina combinado con rituximab y bendamustina.

### **9.1.5 Pacientes muy ancianos (>80 años) o “UNFIT”**

- Utilizar esquema mini-R-CHOP.

### **9.1.6 Pacientes con deterioro de la función cardíaca**

- En pacientes con FE < 50%, valorar la utilización de: R-CEOP.

### **9.1.7 Prevención del síndrome de Lisis Tumoral:**

Para la prevención del síndrome de lisis tumoral se recomienda: <sup>(28)</sup>

- Hidratación enérgica.
- Manejo de hiperuricemia con Alopurinol 300 mg vo por día, 2-3 días antes del ciclo de QT y continuar 10-14 días.
- Vigilar electrolitos y corregir ante cualquier desbalance.

### **9.1.8 Variantes del LBDCG que requieren abordaje distinto a 1ra línea**

#### **9.1.8.1 Linfoma primario mediastínico**

R-DA-EPOCH en los pacientes con respuesta metabólica completa; debería omitirse la radioterapia, pero debe aplicarse si se ha empleado un esquema convencional tipo R-CHOP

No se recomienda tratamiento de intensificación con trasplante autólogo en los pacientes en respuesta completa.

Considerar TASPE en pacientes que no alcanzan respuesta completa tras la primera línea y tras 1ª recaída. Puede valorarse la radioterapia postrasplante en los pacientes en recaída que no la recibieran durante la primera línea.

#### **9.1.8.2 Linfomas doble o triple hit**

Linfoma difuso de células grandes B con reordenamiento de MYC (t(8;14)), BCL2 (t(14;18)) o BCL6 con gen IgH. Se debería realizar HIS para CMYC, BCL2 y BCL6 en todos los casos. Asimismo, los informes de anatomía patológica deberían incluir la expresión de CMYC, BCL2 y BCL6. Se catalogarán como expresores dobles cuando no se objetive reordenamiento, pero sí sobreexpresión (CMYC>40% y BCL2>50%).

Este subgrupo presenta un curso más agresivo y una supervivencia menor por alta tasa de refractariedad.

- R- DA- EPOCH
- Los pacientes deberían recibir profilaxis del SNC (Metotrexato y Citarabina)
- En los linfomas expresores dobles optar por R-CHOP o R-DA-EPOCH



### 9.1.9 Esquemas quimioterapéuticos

Los diferentes esquemas terapéuticos que pueden utilizarse en pacientes con LBDCG son los siguientes (Ver Anexo B).<sup>(15)</sup>

- R-CHOP: Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, adriamicina: 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, vincristina: 1.4 mg/m<sup>2</sup> (máximo: 2 mg) i.v. día 1, prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> v.o. días 1-5.
- R-mini-CHOP: Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, ciclofosfamida: 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, adriamicina: 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, vincristina: 1 mg i.v. día 1, prednisona: 40 mg/m<sup>2</sup> v.o. días 1-5.
- R-CEOP: Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, ciclofosfamida: 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, etopósido 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> v.o. días 2-3, vincristina: 1.4 mg/m<sup>2</sup> (máximo: 2 mg) i.v. día 1, Prednisona: 60 mg/m<sup>2</sup> v.o. días 1-5.
- R-ESHAP: Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, etopósido: 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-4, cisplatino: 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-4 en infusión de 24 horas, metilprednisolona: 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1-4, citarabina: 2 g/m<sup>2</sup> día 5.
- R-GDP: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1; gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1 y 8; dexametasona 40 mg I.V. días 1 a 4; cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1 cada 21 días.
- R-GEMOX: Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> i.v. d1, gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. d2, oxaliplatino 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. d2, dexametasona 20 mg VO d1- 3, cada 2 semanas, 6-8 ciclos.
- Polatuzumab-R-Bendamustina: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1, bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 2 y 3 de ciclo 1, días 1 y 2 en los siguientes ciclos, polatuzumab vedotina 1,8 mg/kg i.v. día 2 de ciclo 1, día 1 en los siguientes ciclos. Ciclos de 21 días hasta un total de 6.
- R-EPOCH: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/día, día 1; doxorubicina 10 mg/m<sup>2</sup>/día, etopósido 50 mg/m<sup>2</sup> /día y vincristina 0.4 mg/día en infusión continua 1, 2, 3, 4 (96-horas total); ciclofosfamida 750mg/m<sup>2</sup> en infusión de dos horas día 5 y prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> cada doce horas días 1- 5. G-CSF desde el día 6. Ciclos cada 21 días hasta 6 ciclos.
- R-DA-EPOCH: Para el ajuste de dosis se realizará analítica dos veces por semana con tres días de diferencia. Las subidas de dosis por encima del nivel 1 afectan a etopósido, doxorubicina y ciclofosfamida. Las bajadas por debajo de nivel 1 sólo a la ciclofosfamida (ver Tabla 10). Se basarán en el nadir del ciclo previo:
  - Si RAN ≥ 500 en todas las determinaciones → ↑ un nivel
  - Si RAN < 500 en 1 o 2 determinaciones → mantener nivel
  - Si RAN < 500 en 3 o más determinaciones → ↓ un nivel
  - Si plaquetas < 25.000 en alguna determinación → ↓ un nivel

**Tabla 10. Ajuste de dosis R-DA-EPOCH según nivel**

Fármacos	Dosis de fármaco por nivel							
	-2	-1	1	2	3	4	5	6
Doxorrubicina (mg/m <sup>2</sup> /día)	10	10	10	12	14.4	17.3	20.7	24.8
Etopósido (mg/m <sup>2</sup> /día)	50	50	50	60	72	86.4	103.7	124.4
Ciclofosfamida (mg/m <sup>2</sup> /día)	480	600	750	900	1080	1296	1555	1866

Fuente: Albarrán Severo B, Caballero Barrigón MD, Caberzudo Moreno M, Cabo López E, Cidoncha Morcillo B, Díaz Gálvez FJ, et al. Guía de Linfomas 2020. Madrid: Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia; 2020.<sup>15</sup>

## 9.2. Linfoma Folicular

### 9.2.1 Tratamiento de primera línea

Pacientes en estadios tempranos con baja carga tumoral, pueden quedar en observación hasta que la enfermedad avance y requiera tratamiento (quimio o radioterapia).

Para pacientes con linfoma folicular que requieran tratamiento, las opciones más recomendadas en primera línea son (ver *Anexo C*):<sup>(32)</sup>

- Radioterapia de campo involucrado
- Obinutuzumab – CHOP por 6 ciclos cada 28 días
  - Obinutuzumab 1er ciclo: Día 1 1000 mg iv días 8 y 15, 1000 mg iv CHOP día 1. A partir del 2º ciclo Obinutuzumab 1000 mg iv día 1
- Rituximab - CHOP por 6 ciclos cada 21 días: Rituximab 375 mg x m<sup>2</sup> + CHOP (descrito anteriormente en LBDCG)

También se podrían utilizar otros esquemas de tratamiento ya descritos anteriormente, como: bendamustina + obinutuzumab o rituximab; CVP + obinutuzumab o rituximab; lenalidomida + rituximab; lenalidomida + obinutuzumab, así como también, rituximab como monoterapia (en casos de baja carga tumoral).<sup>(14)</sup>

En pacientes “FIT” con alta carga tumoral etapas clínicas I-II o estadio III y IV

- R-F-C por 6 ciclos c/ 21 días
  - Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> SC IV día 1
  - Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> SC IV días 1-3
  - Ciclofosfamida 300 mg/ m<sup>2</sup> SC días 1-3
- Obinutuzumab-bendamustina por 6 ciclos cada 28 días
- Rituximab-bendamustina por 6 ciclos

Misma dosis que en linfomas difusos de células grandes tipo B

- R- CVP por 6 ciclos c/ 21 días
  - Rituximab 375 mg /m<sup>2</sup> SC día 1
  - Ciclofosfamida 750 mg/ m<sup>2</sup> SC día 1
  - Vincristina 2 mg IV día 1
  - Prednisona 100 mg VO por 5 días

### 9.2.2 Tratamiento de segunda línea

Se pueden utilizar como 2da línea los esquemas que no se han utilizado en primera línea.

En pacientes con alta carga tumoral (estadio III/IV) que presentan recaídas tempranas, puede considerarse trasplante autólogo. En segunda recaída y subsiguientes o progresión, puede considerarse trasplante autólogo, radioinmunoterapia o trasplante alogénico dependiendo del caso. <sup>(32)</sup>

### 9.2.3 Mantenimiento

Los pacientes que, posterior al tratamiento de inducción, obtengan la remisión completa o una buena remisión se recomienda mantenimiento con:

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> SC IV cada 3 meses por un período de dos años. <sup>(32-34)</sup>
- Obinutuzumab 1000 mg cada 8 semanas por 12 dosis. <sup>(32)</sup>

## 9.3 Linfoma de células del manto

Los esquemas recomendados para inducción y mantenimiento en pacientes con linfoma de células del manto son (ver *Anexo D*): <sup>(15)</sup>

### 9.3.1 Tratamiento de primera línea

- R-CHOP/R-DHAP: Dosis convencionales de R-CHOP alternando con R-DHAP (Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> IV d1, dexametasona 40mg d1-4 IV ó VO, citarabina 2000 mg/m<sup>2</sup>/12h IV d2, cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 24 horas d1, cada 21 días, 6 ciclos totales (3 de cada régimen).
- VR-CAP: Bortezomib 1.3mg/m<sup>2</sup> SC d1, 4, 8, y 11, rituximab 375mg/m<sup>2</sup> IV d1, ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> IV d1, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV d1, prednisona 100 mg/m<sup>2</sup> VO d1-5, cada 21 días, 6-8 ciclos.
- R-CHOP: dosis convencionales, 6-8 ciclos.
- R-Bendamustina (uso compasivo): rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV d1, bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> IV d1-2, cada 28 días, 6 ciclos.

En pacientes ≤65 años puede considerarse trasplante autólogo en primera línea de tratamiento y trasplante alogénico en segunda línea de tratamiento. <sup>(35)</sup>

### 9.3.2 Mantenimiento:

- Rituximab (uso compasivo): 375 mg/m<sup>2</sup> cada 2 meses, 3 años en pacientes trasplantados o hasta progresión en pacientes no trasplantados.

### 9.3.3 Recaída y refractarios

En los últimos años, las agencias internacionales de Estados Unidos, Europa y Argentina (FDA, EMA, ANMAT) han aprobado monodrogas para LCM recidivante, entre los que se encuentran: <sup>(28,35)</sup>

- Bortezomib
- Lenalidomida en pacientes tratados previamente con bortezomib
- Ibrutinib
- El inhibidor de BCL-2 venetoclax
- Acalabrutinib
- Temsirolimus (Torisel<sup>®</sup>).<sup>\*</sup>
  - En un estudio de Fase III, se encontró una sobrevida libre de progresión significativamente mayor en aquellos con LCM refractarios o en recaída (R/R) que utilizaron Temsirolimus (175/75 mg) de 4.8 meses vs 1.9 meses en aquellos que utilizaron otras terapias de elección (p=0009). <sup>(41)</sup> A su vez, se ha descrito una tasa de respuesta global del 59% al utilizar la terapia combinada de Temsirolimus-Rituximab. <sup>(42),\*</sup>
- Terapia de células T del receptor de antígeno quimérico (CAR-T).<sup>\*</sup>
  - Brexucabtagene autoleucel (Tecartus<sup>®</sup>) ha logrado una tasa de respuesta objetiva de 91% y una tasa de respuesta completa de 68%, después de una media de seguimiento de 35.6 meses, en pacientes con LCM R/R. <sup>43</sup> Está aprobado por la FDA/EMA para el tratamiento de pacientes adultos con LCM R/R después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un inhibidor de la tirosina-quinasa de Bruton. <sup>(44),\*</sup>

También pueden utilizarse inmunoterapia convencional como: R-BAC, BR, trasplante y radioinmunoterapia. <sup>(35)</sup>

## 9.4 Linfoma de Burkitt

Al ser un patología compleja encontraremos una serie de tratamientos dependiendo del estadio, detallado a continuación: <sup>(15)</sup>

### 9.4.1 Tratamiento de primera línea

- Protocolo Pethema Burkimab (distingue pacientes menores y mayores de 55 años): R-EPOCH a dosis estándar.

---

\* Al momento de la elaboración de este protocolo, estos medicamentos no cuentan con registro sanitario de la DIGEMAPS, por lo que no pueden ser prescritos ni comercializados en el país, hasta tanto se complete dicho trámite.

- En pacientes mayores de 70 años el R-EPOCH dosis ajustada con profilaxis de SNC.
- En pacientes muy mayores o con grandes comorbilidades, valorar tratamiento terapia estándar con R-CHOP con metotrexato intratecal como tratamiento paliativo.

#### 9.4.2 Recaída o refractarios

- Nueva quimioterapia a altas dosis (R-EPOCH dosis ajustada – pacientes sin afectación SNC; RICE, RIVAC, RGDP), seguida de trasplante autólogo o alogénico si la enfermedad es quimio sensible.
- Si la enfermedad es quimio resistente no parece beneficiarse de trasplante autólogo: tratamiento paliativo o ensayo clínico.

#### 9.4.3 Esquemas quimioterapéuticos

Los esquemas quimioterapéuticos para el linfoma de Burkitt son: <sup>(15)</sup>

- R-EPOCH dosis ajustada: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/día, día 1; doxorubicina 10 mg/m<sup>2</sup>/día, etopósido 50 mg/m<sup>2</sup>/día y vincristina 0.4 mg/día en infusión continua 1, 2, 3, 4 (96-horas total); ciclofosfamida 750mg/m<sup>2</sup> en infusión de dos horas, día 5 y prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> cada doce horas (120 mg/m<sup>2</sup>/día) días 1, 2, 3, 4, 5.
- RICE: Tres ciclos. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 3 de cada ciclo (día 1 solo en el ciclo 3), con ifosfamida 3,000 mg/m<sup>2</sup> y etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 3, 4 y 5 y carboplatino 635 mg/m<sup>2</sup>, día 3 solo.
- RIVAC: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1, ifosfamida 1.500 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua los días 1,2,3,4 y 5, MESNA 1.500 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1,2,3,4 y 5 en infusión continua, etopósido 60 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1,2,3, 4 y 5, citarabina 2000 mg cada 12 horas x 4 dosis.
- RGDP: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. día 1; gemcitabina 1.000 mg/ m<sup>2</sup> i.v. días 1 y 8; dexametasona 40 mg i.v. días 1 a 4; cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. días 1 a 3 cada 21 días.

## 10. SEGUIMIENTO

Al finalizar el tratamiento se recomienda:

- Anamnesis y exploración física.
- Estudios analíticos.
- Repetir los estudios que resultaron positivos al diagnóstico.
- PET/TC (realizar en pacientes en los que se haya realizado tratamiento con intención curativa).

El seguimiento de los pacientes en remisión completa incluye:

- Durante los dos primeros años: valoración clínica con exploración y estudios analíticos cada 3 meses.



- No se precisa la realización de TAC en los pacientes con PET en respuesta metabólica completa.
- A partir del tercer año valoración clínica cada 6 meses: solo se realizará TAC en los casos en que resulte conveniente por la clínica o los hallazgos exploratorios.
- En pacientes con hallazgos equívocos en el PET/TC de reevaluación, se valorará repetir la prueba a los 3 meses.
- PET/TC sin contraste si sospecha de recaída, antes y después de cada línea de rescate y antes y después (día +100) del trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- A partir del quinto año puede optarse por seguimiento cada año.

## 11. CRITERIOS DE INGRESO

Los criterios de ingreso hospitalario varían dependiendo del estado clínico del paciente al diagnóstico y durante todo su protocolo de tratamiento:

- Pacientes con nuevo diagnóstico con cualquiera de las urgencias oncohematológicas (síndrome de lisis tumoral, síndrome de vena cava, entre otras).
- Pacientes que presentan algún tipo de infección que requiera manejo intrahospitalario.
- Paciente que tiene una masa y que para su diagnóstico necesita un procedimiento invasivo como por ejemplo una laparotomía exploratoria o laparoscopia.
- Paciente que al diagnóstico presente manifestaciones sistémicas que requieran manejo multidisciplinario, que no se puede realizar de forma ambulatoria.
- Paciente que presenta quimiotoxicidad grado III y IV.

## 12. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA

Explicar al paciente que su médico va a considerar muchos factores para planificar el tratamiento de un paciente con LNH. Dentro de las opciones de tratamiento se pueden considerar: <sup>(36)</sup>

- Observar y esperar: un enfoque para algunos tipos de LNH.
- Quimioterapia: el tratamiento primario para el LNH.
- Farmacoterapia (terapia con medicamentos): Rituximab o el obinutuzumab y otros fármacos se usan en el tratamiento de algunos tipos de LNH.
- Radioterapia: un tratamiento adicional importante que se administra junto con la quimioterapia en el tratamiento de algunos tipos de linfoma.

### 12.1 Síntomas

Explicar los síntomas que puede presentar:

- El primer síntoma a menudo es de rápida aparición y consiste en el aumento de tamaño, habitualmente indoloro, de los ganglios linfáticos del cuello, las axilas y las ingles. Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño en el tórax pueden presionar las vías respiratorias y causar tos y dificultad para respirar, o presión contra los vasos sanguíneos en el tórax y causar hinchazón de la cara, el cuello y los brazos (síndrome de la vena cava superior).
- Los ganglios linfáticos profundos en el interior del abdomen pueden presionar varios órganos, causando inapetencia, estreñimiento, dolor abdominal o hinchazón progresiva de las piernas.
- Un número muy bajo de plaquetas puede llevar a un incremento de hematomas y de sangrados.
- Algunas personas presentan fiebre persistente sin una causa evidente (fiebre de origen desconocido). Este tipo de fiebre, por lo general refleja un estadio avanzado de la enfermedad.

Su médico evaluará su caso particular y en base a esto le hará las recomendaciones para cada uno de los siguientes casos:

- Falta de apetito
- Náuseas
- Vómitos
- Boca seca
- Úlceras en la boca
- Cambios en el gusto
- Intolerancia a la lactosa
- Aumento de peso

## **12.2 Asistencia nutricional**

Es mejor alimentarse por la boca siempre que sea posible. Algunos pacientes no son capaces de alimentarse bien por la boca debido a problemas causados por el cáncer o el tratamiento del cáncer. Si un paciente tiene dificultad para ingerir alimentos, para mejorar la calidad de vida del paciente, puede utilizarse otros métodos de alimentación:

- Nutrición enteral: los nutrientes se administran a través de una sonda que se coloca dentro del estómago o los intestinos.
- Nutrición parenteral (NPT): los nutrientes se infunden en el torrente sanguíneo.

Pueden recomendarse bebidas con suplementos nutricionales que suministren energía, proteínas, grasas, carbohidratos, fibras, vitaminas y minerales, pero no deben ser la única fuente de nutrición para los pacientes.

### **13. CRITERIOS DE EGRESO**

Se considera el egreso hospitalario para todos los pacientes que se haya admitido con cualquiera de los criterios de ingreso y estos se hayan resuelto de manera parcial o total.

### **14. INDICADORES**

<b>Proceso de atención</b>	<b>Indicador</b>
Evaluación al diagnóstico	Porcentaje de pacientes diagnosticados con linfoma que tienen descrito el estadiaje de Ann-Arbor en expediente clínico

## 15. REFERENCAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pytlik R, Polgarova K, Karolova J, Klener P. Current immunotherapy approaches in non-hodgkin lymphomas. *Vaccines*. 2020;8(4):1-42. doi:10.3390/vaccines8040708
2. Vinjamaram S, Patel P P, Hernandez-Ilizaliturri FJ. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Guidelines: Guidelines Summary, Diagnosis, Staging. Published 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/203399-guidelines>
3. Méndez JRL, Ceballos EC, Alfaro CC, et al. Oncoguía: Linfoma No Hodgkin. *Incan*. 2011;6(3):139-152. <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentoPortada/1327326441.pdf>
4. AUNA. *Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario Del Linfoma No Hodgkin de Células B Grandes Difuso*.; 2019.
5. Cancer IA for R on. Globocan Data Dominican Republic. World Health Organization. Published 2020. Accessed September 2, 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/214-dominican-republic-factsheets.pdf>
6. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. República Dominicana: Número de muertes por Linfomas: Hodgkin, No Hodgkin, año 2019. MISPAS; 2023.
7. Bowzyk Al-Naeeb A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ*. 2018;362. doi:10.1136/bmj.k3204
8. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma - UpToDate. Presentación clínica y evaluación inicial del linfoma no Hodgkin. Published 2020. Accessed August 14, 2021. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin-lymphoma/print?search=non hodgkin lymphoma&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-initial-evaluation-of-non-hodgkin-lymphoma/print?search=non%20hodgkin%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
9. Alteri R, Kalidas M. Detección temprana , diagnóstico y clasificación por etapas ¿Puede detectarse el linfoma no Hodgkin en sus comienzos? American Cancer Society. <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas.html>
10. Martin P, Leonard JP. Linfomas no Hodgkin. Manual MSD Versión para profesionales. Published 2020. Accessed August 6, 2021. <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematología-y-oncología/linfomas/linfomas-no-hodgkin>
11. Provencio Pulla M. Linfomas no Hodgkin. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Published 2020. Accessed July 5, 2021. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?start=0>
12. Cancer Care Alberta. *Clinical Practice Guideline LYHE-002 V16: Lymphoma*.; 2019. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>
13. Cacchione R, Rodríguez A, Ríos C, Oca M De, Aranguren N. Linfomas. *Soc Argentina Hematol Guías Diagnóstico y Trat*. Published online 2019:481-623.

14. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. *B-Cell Lymphomas. NCCN Guidelines Versión 2.2021.*; 2021.
15. Albarrán Severo B, Caballero Barrigón MD, Caberzudo Moreno M, et al. *Guía de Linfomas 2020.*; 2020.  
<https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/varios/guias-recomendaciones/doc/V2-Guia-linfomas-CyL-2020.pdf>
16. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(5):617-629. doi:10.1002/ajh.26151
17. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* 1982;5(6):649-655. doi:10.1097/00000421-198212000-00014
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
19. Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI) – SAMIUC. Accessed July 5, 2021. <https://www.samiuc.es/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci/>
20. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, et al. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. *Rev Hematol Mex.* 2018;19(4):189-214. <https://revistadehematologia.org.mx/article/linfomas-no-hodgkin-de-estirpe-b/?swcfpc=1>
21. (GETALMO) GE de LA de MÓ. *Tratamiento Del Linfoma Difuso de Célula Grande (LBDCG).* Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2017. [http://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2016/G\\_LBDCG17.pdf](http://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2016/G_LBDCG17.pdf)
22. Apostolidis J, Mokhtar N, Al Omari R, Darweesh M, Al Hashmi H. Follicular lymphoma: Update on management and emerging therapies at the dawn of the new decade. *Hematol Oncol.* 2020;38(3):213-222. doi:10.1002/hon.2711
23. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(16):1647-1656. doi:10.1182/blood-2018-03-791392
24. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJM, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;153:103038. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103038
25. Vilella L. Inmunología y linfoma . Dos conceptos que siempre estarán unidos Immunology and lymphoma . Two concepts that will always be united . 2019;20(2):65-67.
26. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(6):710-725. doi:10.1002/ajh.25487
27. Horwitz SM, Zelenetz AD, Gordon LI, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3.2016. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2016;14(9):1067-1079. doi:10.6004/jnccn.2016.0117



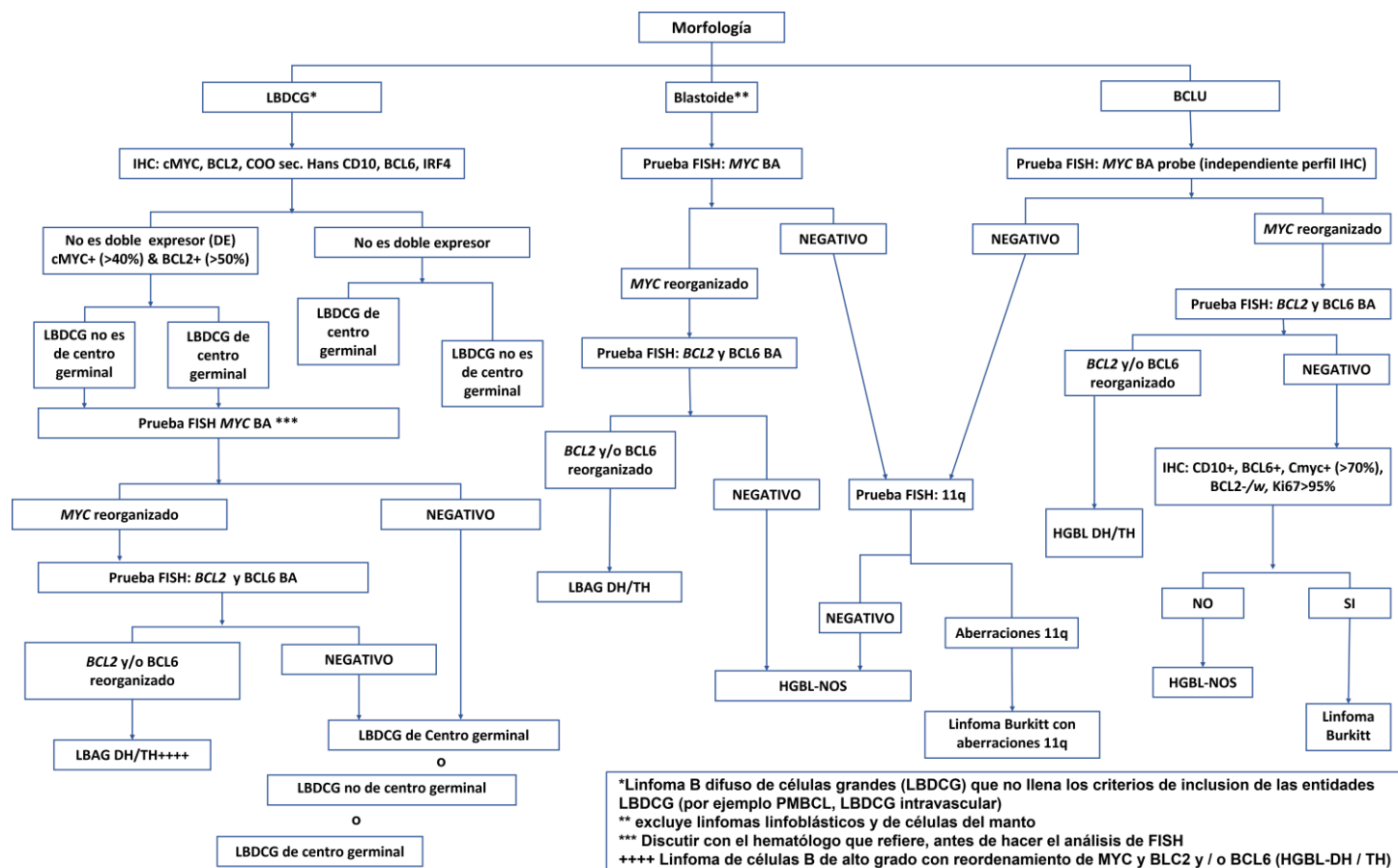
28. Schieber M, Gordon LI, Karmali R. Current overview and treatment of mantle cell lymphoma. *F1000Research*. 2018;7(0):1-10. doi:10.12688/f1000research.14122.1
29. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: Results from randomized trials of the european mantle cell lymphoma network. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1386-1394. doi:10.1200/JCO.2015.63.8387
30. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. *Protocolo Clínico Linfoma de Burkitt.*; 2019.
31. Salinas R, Artaza G, Bastidas G, et al. *Pautas de Quimioterapia En Hemopatías Maligna Pethema*. 8a ed. (PETHEMA, ed.); 2021.
32. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):298-308. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.008
33. Dührsen U, Broszeit-Luft S, Dieing A, et al. Rituximab maintenance therapy of follicular lymphoma in clinical practice. *Cancer Med*. 2018;7(7):2903-2912. doi:10.1002/cam4.1549
34. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(23):1799-1806. doi:10.1093/jnci/djr418
35. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Supplement 4):iv62-iv71. doi:10.1093/annonc/mdx223
36. Walter J. La guía sobre el linfoma Información para pacientes y cuidadores. *Leuk Lymphoma Soc*. Published online 2014:1-48. [https://www.ils.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_lymphomaguide.pdf](https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/sp_lymphomaguide.pdf)
37. Di Napoli A, Remotti D, Agostinelli C, et al. A practical algorithmic approach to mature aggressive B cell lymphoma diagnosis in the double/triple hit era: selecting cases, matching clinical benefit. *Virchows Arch*. 2019;475(4):513-518. doi:10.1007/s00428-019-02637-2
38. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, de Oliveira Araujo IB, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2022;36: 1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2
39. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800
40. Moghbel MC, Kostakoglu L, Zukotynski K, Chen DL, Nadel H, Niederkoher R, et al. Response Assessment Criteria and Their Applications in Lymphoma: Part 1. *J Nucl*

*Med* [Internet]. 2016;57(6):928-35. Disponible en: <https://jnm.snmjournals.org/content/58/1/13>

41. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Aug 10;27(23):3822-9. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7977
42. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, Koenig PA, Inwards DJ, Shah K, et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 Apr;12(4):361-8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70062-6
43. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Jan 20;41(3):555-567. doi: 10.1200/JCO.21.02370
44. Huang Z, Chavda VP, Bezbaruah R, et al. CAR T-Cell therapy for the management of mantle cell lymphoma. *Mol Cancer* [Internet]. 2023;22(67). doi: 10.1186/s12943-023-01755-5
45. Freedman AS, Jacobson CA, Mauch P, Aster JC. Chapter 103: Non-Hodgkin's lymphoma. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
46. National Guideline Alliance (UK). Non-Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 Jul. (NICE Guideline, No. 52.) 2, Diagnosis. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385274/>
47. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. *Blood Rev* [Internet]. 2015 Nov;29(6):417-25. doi: 10.1016/j.blre.2015.06.003

## 16. ANEXOS

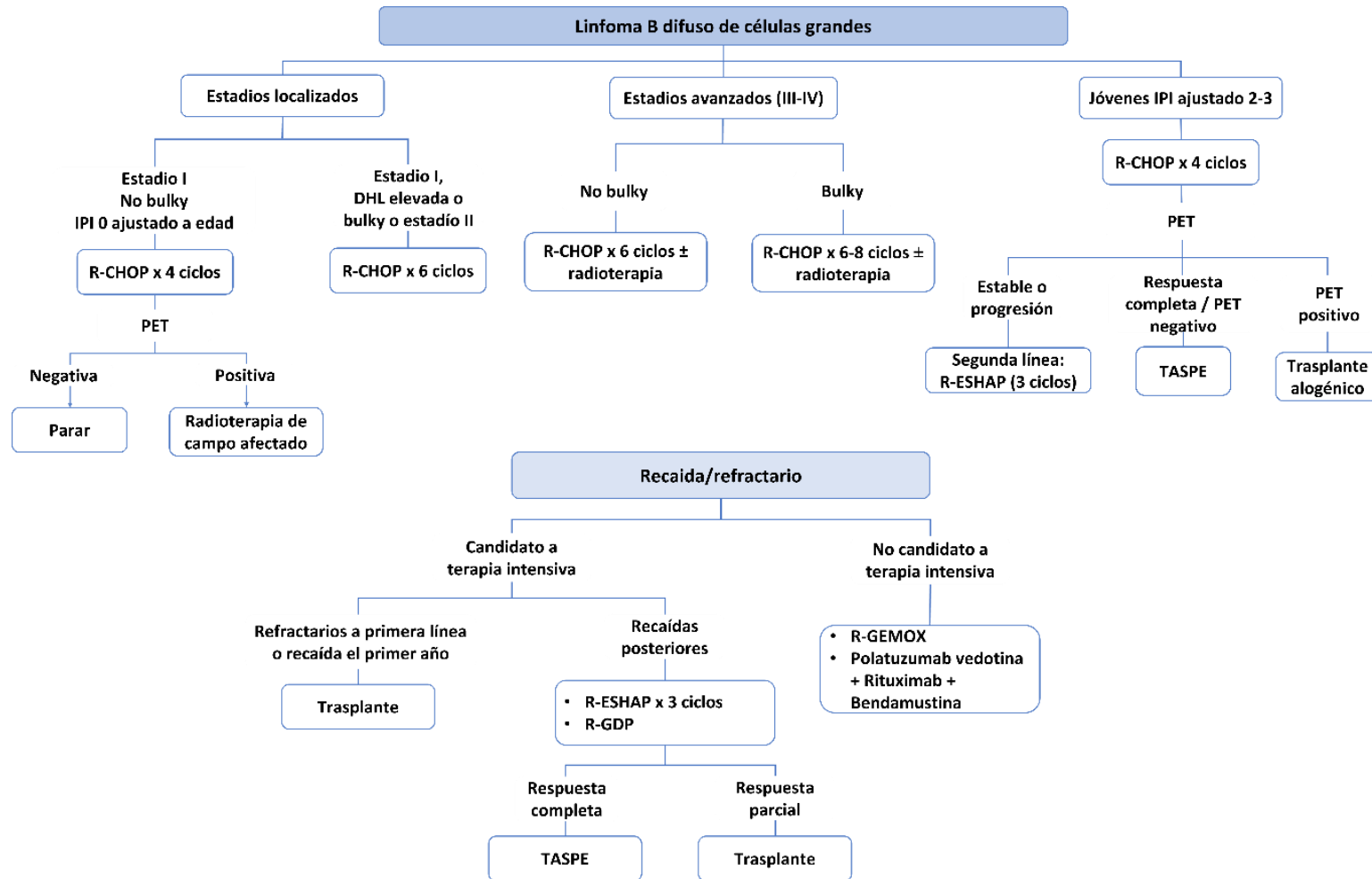
### Anexo A. Flujograma de diagnóstico de Linfoma agresivo de células B maduras



BCLU, linfoma de células B con características morfológicas intermedias entre LBDCG y linfoma de Burkitt; LBDCG. Linfoma B difuso de células grandes

**Fuente:** Di Napoli A, Remotti D, Agostinelli C, Ambrosio MR, Ascani S, Carbone A, et al. A practical algorithmic approach to mature aggressive B cell lymphoma diagnosis in the double/triple hit era: selecting cases, matching clinical benefit: A position paper from the Italian Group of Haematopathology (G.I.E.). *Virchows Arch.* 2019;475(4):513-518.<sup>37</sup>

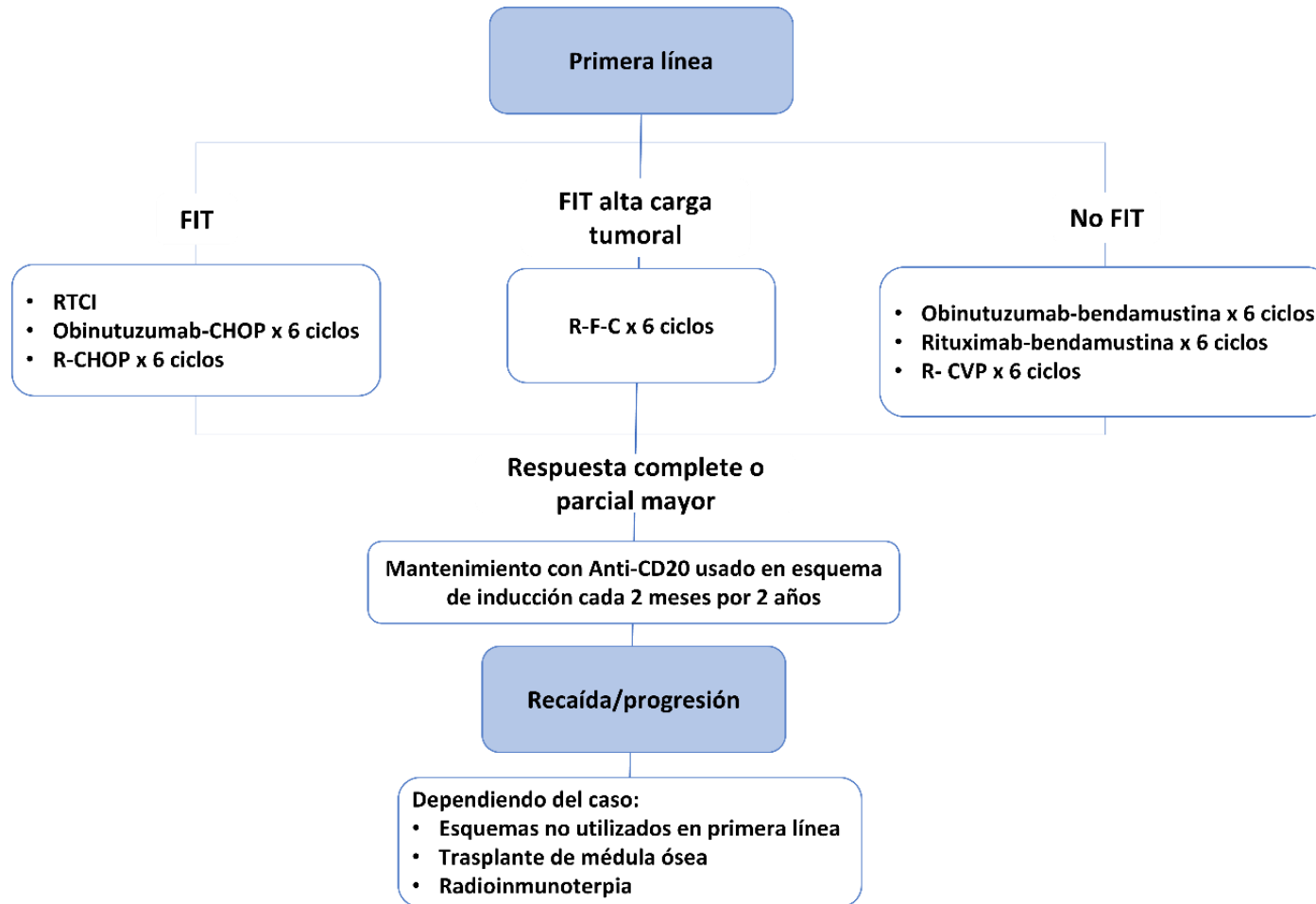
## Anexo B. Algoritmo de tratamiento de Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)



R-ESHAP, rituximab, etopósido, cisplatino, metilprednisolona, citarabina; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; R-GDP, rituximab, gentamicina, dexametasona, cisplatino; R-GEMOX, rituximab, gemcitabina, oxaliplatino, dexametasona

**Fuente:** Elaborado por SODOHEM con información obtenida de: Albarrán Severo B, Caballero Barrigón MD, Caberzudo Moreno M, Cabo López E, Cidoncha Morcillo B, Díaz Gálvez FJ, et al. Guía de Linfomas 2020. Madrid: Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia; 2020.<sup>15</sup>

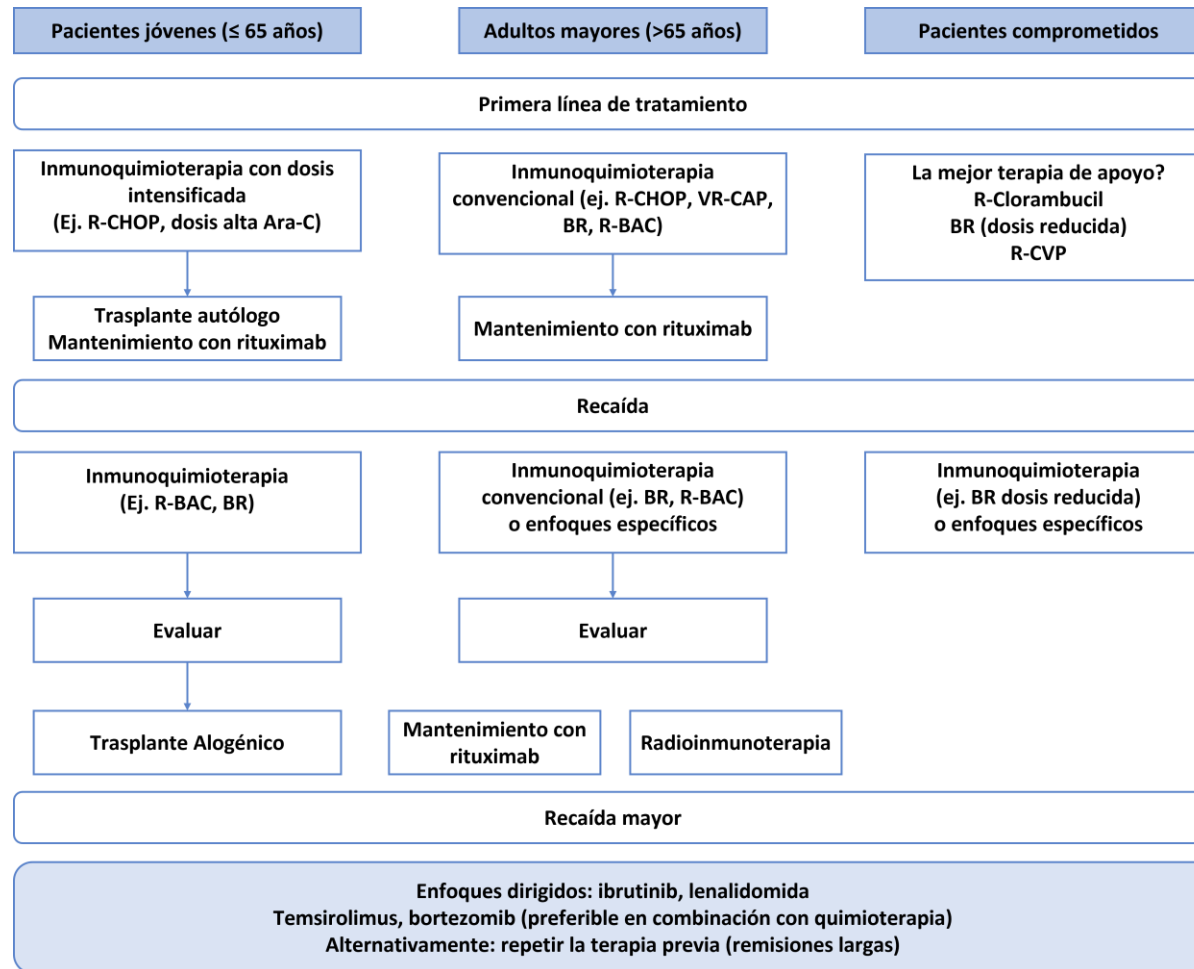
## Anexo C. Algoritmo de tratamiento de Linfomas Foliculares



CVP, ciclofosfamida, vincristina, prednisona; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; R-F-C, rituximab, fludarabina, ciclofosfamida; RTCI, radioterapia de campo involucrado.

**Fuente:** Elaborado por SODOHEM con información obtenida de Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(11):1218-1230.<sup>14</sup>

## Anexo D. Algoritmo de tratamiento Linfomas de Células del Manto



BAC, bendamustina y citarabina; BR, bendamustina - rituximab; Ara-C, citarabina; CHOP, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; CVP, ciclofosfamida, vincristina y prednisona; R, rituximab; VR-CAP, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona con bortezomib

**Fuente:** Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(S4):iv62-iv71.<sup>35</sup>





Av. Héctor Homero Hernández V., Esq. Av. Tiradentes,  
Ensanche La Fe, Santo Domingo, D.N. C.P.10514  
Teléfono: (809) 541-3121  
[www.msp.gob.do](http://www.msp.gob.do)  
RNC. 401-00739-8

SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA