

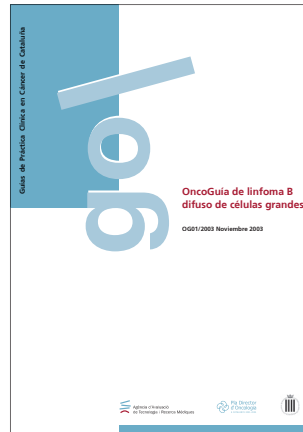


OncoGuía de linfoma B difuso de células grandes

OG01/2003 Noviembre 2003

ÍNDICE

PARTE I. PROCESO Y METODOLOGÍA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER-ONCOGUÍAS	4
. Proceso	4
. Metodología	5
. Fuentes de información consultadas	7
PARTE II. ONCOGUÍA DE LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES	8
. Algoritmos	8
. Introducción y epidemiología	12
. Diagnóstico, estudio de extensión e índice pronóstico	13
. Tratamiento	14
. Bibliografía	15
. Anexo 1. Recomendaciones para la redacción de un informe histológico y citológico de las neoplasias hematológicas	16
A. Recomendaciones para la evaluación histológica de la patología linfoide extramedular	16
B. Recomendaciones para la evaluación de las biopsias de médula ósea en las neoplasias hematológicas	18
C. Recomendaciones para la evaluación del diagnóstico citológico de las neoplasias hematológicas	19
. Anexo 2. Técnicas de medicina nuclear	23
PET 18F-FDG	23



Para citar este documento se debe hacer de la siguiente manera:

OncoGuía de linfoma B difuso de células grandes. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 2003 (OG01/2003)

EDICIÓN Y DISTRIBUCIÓN

AATRM

TRADUCCIÓN

LinguaCom y AATRM

DISEÑO

J. López Corduente

IMPRESIÓN

Gràfiques Cuscó

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Depósito legal: B-27.146-2004

La Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques es una empresa pública, sin ánimo de lucro, creada en mayo de 1994. Tiene como objetivos promover que la introducción, la adopción, la difusión y la utilización de tecnologías médicas se haga de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia demostradas, y también promover la investigación orientada a las necesidades de salud de la población y a las de conocimiento del sistema sanitario.

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

La Agència tiene la propiedad intelectual de este documento. Ningún fragmento de esta edición no puede ser reproducido, almacenado o transmitido de ninguna forma ni por ningún procedimiento, sin el previo permiso expreso del titular del *copyright*.

Las personas interesadas en recibir ejemplares de este documento pueden dirigirse a:

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Esteve Terradas, 30
Recinto Parc Sanitari Pere Virgili
Edificio Mestral, 1a planta
08023 Barcelona
T. 93 259 42 00
F. 93 259 42 01
e-mail: direccio@aatrm.catsalut.net
<http://www.aatrm.net>

Comité organizador y de metodología de las OncoGuías

- **Dr. Joan Vidal-Jové**
Coordinador del Programa, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques - Instituto Catalán de Oncología (ICO)
- **Dr. Josep M^a Arnau de Bolós**
Jefe de sección de farmacología clínica, Fundación Instituto Catalán de Farmacología
- **Dra. Marta Aymerich Martínez**
Subdirectora del Área de Investigación y Relaciones Externas, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Dr. Josep M^a Borràs Andrés**
Director, Instituto Catalán de Oncología
- **Dr. Josep R. Germà Lluch**
Director de Desarrollo Oncológico, Instituto Catalán de Oncología
- **Dr. Roger Pla Farnós**
Director del Plan Director de Oncología en Cataluña
- **Sr. Antoni Parada Martínez**
Documentalista, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Sra. Isabel Parada Martínez**
Edición, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Sra. Elisa Rius Umpiérrez**
Edición, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Dr. Joan MV Pons i Rafols**
Director, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Expertos en linfoma B difuso de células grandes

- **Dra. Carmen Auñon Sanz**
Servicio de oncología radioterápica, Hospital de la Esperanza
- **Dr. Luís Berna Roqueta**
UDIAT CD unidad de medicina nuclear, Fundación Parc Taulí
- **Dr. Carlos Barranco Sanz**
Servicio de anatomía patológica, Hospital del Mar
- **Dr. Lluís Bernardó Turmó**
Servicio de anatomía patológica, Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta
- **Dr. Carles Besses Raebel**
Jefe del servicio de hematología clínica, Hospital del Mar
- **Dr. Javier Briones Meijide**
Servicio de hematología clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Elías Campo Guerri**
Servicio de anatomía patológica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dr. Joan Castell Conesa**
Servicio de medicina nuclear, Hospital Universitario de la Vall d'Hebron
- **Dra. Neus Combalia Soriano**
Servicio de anatomía patológica, Corporación Sanitaria Parc Taulí de Sabadell
- **Dra. Alicia Domingo Clarós**
Servicio de anatomía patológica, Ciudad Sanitaria y Universitaria de la Vall d'Hebron
- **Dr. Alberto Fernández de Sevilla**
Servicio de hematología, ICO Hospital Duran i Reynals
- **Dra. Lourdes Florensa Brichs**
Servicio de anatomía patológica, Hospital del Mar
- **Dr. Llorenç Font Ferré**
Jefe del servicio de hematología, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta
- **Dra. Pilar Forcada Guiu**
Servicio de anatomía patológica, Hospital Mutua de Terrassa
- **Dr. Santiago Gardella Company**
Servicio de hematología, ICO, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta
- **Dra. Dolors Irriguible Celorrio**
Servicio de hematología, Hospital Universitario de la Vall d'Hebron
- **Dr. Andrés López Hernández**
Servicio de hematología, Hospital Universitario de la Vall d'Hebron
- **Dr. José Luis Mate Sanz**
Servicio de anatomía patológica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
- **Dra. Salomé Martínez González**
Servicio de anatomía patológica, Hospital Joan XXIII de Tarragona
- **Dra. M^a Lourdes Pétriz González**
Servicio de oncología radioterápica, ICO Hospital Duran i Reynals
- **Dr. Josep M^a Ribera Santasusana**
Jefe del servicio de hematología clínica, ICO, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
- **Dra. Yvonne Ricart Brulles**
Servicio de medicina nuclear, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge
- **Dra. Isabel Roca Bielsa**
Servicio de medicina nuclear, Hospital Universitario de la Vall d'Hebron
- **Dr. Vicens Romagosa Puig**
Jefe clínico del servicio de anatomía patológica, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge
- **Dra. María Rozman Jurado**
Servicio de anatomía patológica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dra. M^a Carmen Ruíz Marcellán**
Servicio de anatomía patológica, Hospital Universitario de la Vall d'Hebron
- **Dr. Antoni Salar Silvestre**
Servicio de hematología clínica, Hospital del Mar
- **Dr. Sergi Serrano Figueras**
Servicio de anatomía patológica, Hospital del Mar
- **Dr. Xavier Setoain Perego**
Servicio de medicina nuclear, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dra. Soledad Woessner Casas**
Servicio de hematología, Hospital de Mar

Asesor externo de la OncoGuía de linfoma B difuso de células grandes

- **Dr. Emili Montserrat Costa**
Servicio de hematología clínica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

PARTE I. PROCESO Y METODOLOGÍA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER-ONCOGUÍAS

PROCESO

Introducción

Las OncoGuías son la herramienta que utiliza el Plan Director de Oncología para lograr la equidad terapéutica. El Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalitat de Cataluña ha instaurado el Plan Director de Oncología de Cataluña que, entre otros objetivos, establece que hay que desarrollar medidas de mejora de la atención oncológica basadas en la mejor evidencia científica posible. La gestión de este Plan Director ha sido encomendada al Instituto Catalán de Oncología (ICO), empresa pública que tiene entre sus misiones asesorar al CatSalut - Servicio Catalán de la Salud en la prevención y control del cáncer en Cataluña así como en la mejora de la atención oncológica de la población.

Por otro lado, l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) de Cataluña,

también empresa pública del CatSalut, tiene entre sus objetivos generar información procedente del análisis riguroso y sistemático de la evidencia científica, para que aquellos que tienen que tomar decisiones dentro del sistema sanitario lo hagan fundamentándose en la mejor información disponible. En este sentido, la AATRM tiene una amplia experiencia en la realización y evaluación de guías de práctica clínica.

Estos objetivos y misiones cristalizaron en la firma de un acuerdo ICO-AATRM para crear un programa conjunto denominado Programa de Guías de Práctica Clínica en Cáncer-OncoGuías, que presenta como atributos fundamentales la calidad, la eficiencia y la transparencia.

Actores

El uso de una OncoGuía tiene que garantizar que se reciba el tratamiento recomendado por los estudios científicos y los expertos de todo el mundo involucrados en este tipo de enfermedad. Para lograr este propósito, se decidió que la administración sanitaria ejercería un papel dinamizador, y que los actores fundamentales y responsables del desarrollo de las mencionadas OncoGuías serían los profesionales de la atención sanitaria, apoyados metodológicamente por la AATRM.

Las Comisiones de Tumores y los departamentos de Oncología Médica, Hematología, Oncología Radioterápica, y Cirugía; especialidades médicas y quirúrgicas como Digestivo, Endoscopia, Neumología, Ginecología, Cirugía Plástica, Cirugía Torácica; así como los especialistas en Servicios Centrales, Anatomía Patológica, Radiología y Medicina Nuclear de los hospitales de la Red Hospitalaria de Utilización Pública de Cataluña son los participantes. Todos ellos aportan la experiencia clínica plasmada en los protocolos existentes de los principales tipos de tumores y, en la fase correspondiente del proceso, revisan y discuten la elaboración de los algoritmos y el redactado del texto de las OncoGuías hasta lograr el documento definitivo, y se constituyen en Comité de Expertos que velará por la actualización continuada de las mencionadas OncoGuías. Esta parte del proceso es fundamental para esta-

blecer la dinámica de participación y consenso que hace que el documento final sea producto de todos y propiedad tanto de los expertos como de las agencias encargadas de producirlo.

La AATRM ha compilado y revisado sistemáticamente, evaluando su calidad, las guías de práctica clínica disponibles, nacionales e internacionales, sobre los tipos de cáncer que nos ocupan. También ha evaluado la calidad de los protocolos asistenciales vigentes en Cataluña con respecto al grado de evidencia que los sustenta y al grado de acuerdo con la experiencia revisada. Posteriormente, ha redactado las correspondientes guías, que fueron discutidas en diferentes jornadas de trabajo organizadas a tal efecto, tanto con profesionales de las diferentes instituciones catalanas como con expertos del ámbito internacional. Las principales guías internacionales evaluadas han sido las de la National Comprehensive Cancer Network, las de la Fédération Française de Centres de Lutte Contre le Cancer, las del Cancer Care Ontario y las del National Institute for Clinical Excellence.

Por otra parte, la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y de Baleares da su apoyo científico al tiempo que coordina la elaboración de las recomendaciones generales para la redacción de los informes patológicos mediante la Sociedad Catalana de Anatomía Patológica.

Las OncoGuías están basadas en el estado del conocimiento científico, la revisión de la experiencia internacional y las aportaciones de expertos de nuestro contexto, perfilando y estableciendo su aplicabilidad en nuestro entorno sanitario. Por lo tanto, permitirán dar garantía de recibir el mejor tratamiento demostrado, independientemente

del lugar de residencia. Hay que destacar que, en este caso, la innovación consiste en la estandarización de estos tratamientos. Los atributos de equidad, protección y consenso son los que reflejan más fidedignamente la utilidad de las OncoGuías.

Contenido

La cualidad principal es el hecho de ser básicas y claras. La guía tipo dispone de la composición siguiente:

- Comité de expertos involucrados
- Proceso y metodología de elaboración
- Algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento
- Texto explicativo
- Bibliografía

Está previsto incorporar una base de datos de resultados con indicadores de atención oncológica (supervivencia libre de enfermedad, super-

vivencia global, número de ganglios analizados, y otros específicos del tipo de tumor). Esta base de datos será una incorporación diferencial e innovadora con respecto al resto de guías de práctica clínica internacionales vigentes hoy en día. Actuará tanto de control de calidad como de testigo de la necesidad de actualización de las OncoGuías.

El objetivo cualitativo es hacer unas OncoGuías fiables e integradoras, que puedan competir en calidad y universalidad con cualquiera de las consideradas de referencia en los diferentes entornos sociosanitarios.

METODOLOGÍA

Vínculo de las recomendaciones con la evidencia científica disponible

En los algoritmos de las OncoGuías se proponen una serie de intervenciones diagnósticas, preventivas o terapéuticas para diferentes tipos de tumores. Para decidir las recomendaciones para cada uno de los casos se han tenido en cuenta los protocolos existentes y la práctica clínica actual en los diferentes hospitales catalanes, así como las opiniones y argumentos de los miembros de los diferentes grupos de trabajo expresados en una serie de reuniones abiertas y programadas dentro de un plan de trabajo estructurado. El método de trabajo básico ha sido la elaboración de unos documentos preliminares que se han ido debatiendo y no se han dado por definitivos hasta llegar a un consenso por parte del grupo de expertos. Los miembros de los grupos de trabajo han hecho distintas consideraciones a los diferentes borradores (por escrito o en las mismas reuniones) que se han discutido en todos los casos en las reuniones programadas.

Para una serie de recomendaciones seleccionadas por cada grupo de trabajo, en función de su relevancia, se han añadido dos tareas adicionales. En primer lugar, se ha comprobado el grado de acuerdo que sobre la recomendación ha existido dentro del grupo de trabajo y también se le ha

asignado una categoría dentro de una clasificación del grado de consenso. En segundo lugar, se ha realizado una breve síntesis de la evidencia científica disponible que apoya la intervención, con la asignación de una categoría dentro de una clasificación según su calidad.

Así, cada una de estas recomendaciones seleccionadas se menciona en los algoritmos con dos valores: uno referido al grado de consenso dentro del grupo de trabajo y otro referido a la calidad de la evidencia científica que la apoya; habitualmente, se añade una llamada a un texto en que se sintetiza brevemente la evidencia. A continuación, se describen el proceso y las categorías de ambas clasificaciones. Las clasificaciones se han elaborado teniendo en cuenta las propuestas actuales del National Cancer Institute (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/), la National Comprehensive Cancer Network-NCCN (www.nccn.org/), el NHS Scotland (www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/), el Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI (www.icsi.org/), la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (www.fnclcc.fr/) y la AATRM (www.aatrm.net/).

Clasificación de la evidencia científica disponible

Habitualmente, la mayoría de clasificaciones vigentes hoy día utilizan como elemento básico la susceptibilidad al sesgo del diseño de los estudios que apoyan la eficacia de la intervención que se plantea. Por lo general, conceden el nivel más alto de la clasificación a los estudios en que la asignación de los pacientes a los diferentes grupos ha sido aleatoria (habitualmente, ensayos clínicos controlados aleatorizados o metaanálisis de ensayos clínicos de estas características) y el nivel mínimo a la opinión de expertos en ausencia de evidencia de nivel superior. En categorías intermedias, se sitúan los estudios epidemiológicos observacionales analíticos con un grupo control (por ejemplo, estudios de cohortes o de casos y controles) y los estudios observacionales sin un grupo control (por ejemplo, series de casos).

Como se acaba de comentar, la mayoría de clasificaciones valoran fundamentalmente la evidencia sobre la eficacia de la intervención que se plantea y no valoran formalmente cuestiones relacionadas con el riesgo de yatrogenia, ni la conveniencia de la intervención ni sus costes. Aceptando como planteamiento inicial que la eficacia es lo primero que se tiene que tener en cuenta, en el caso concreto de la oncología se ha valorado que era fundamental reflejar en la clasificación cuál era la variable de medida de eficacia empleada en los estudios que apoyan la intervención planteada, puesto que se considera superior una medida que ha demostrado mejorar la supervivencia que otra que sólo ha demostrado mejorar la tasa de respuestas tumorales

Clasificación del grado de consenso

Categoría E	Estándar. Cuando todo el grupo de trabajo está de acuerdo en considerar recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo.
Categoría OC	Opción de consenso. Cuando la mayoría (90%) del grupo de trabajo considera recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo.
Categoría O	Opción. Cuando hay discrepancias mayores sobre si la intervención es recomendable y no se ha llegado a un consenso por parte de la mayoría del grupo de trabajo.

Hay que tener en cuenta que, con cierta frecuencia, para una misma población pueden estar disponibles diferentes intervenciones sobre las cuales haya habido, en el seno del grupo de trabajo, grados de consenso que pueden haber sido diferentes.

Clasificación de la evidencia disponible

Categoría 1	Estudios experimentales con asignación aleatoria (ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis de estos ensayos clínicos)
Categoría 2	Estudios observacionales con grupo control (estudios de cohortes, estudios de casos y controles)
Categoría 3	Estudios observacionales sin grupo control (series de casos)
Categoría 4	Opinión de expertos

A estas categorías, se añade una letra en función de la variable principal de medida empleada en los estudios que apoyan la eficacia de la intervención:

A	Mortalidad total
B	Mortalidad por cáncer
C	Calidad de vida
D	Medidas indirectas (intervalo libre de enfermedad, intervalo libre de progresión de la enfermedad, tasa de respuesta tumoral)

Así pues, cada una de las recomendaciones seleccionadas se ha clasificado en una serie de niveles que van desde un máximo de **1A** hasta un mínimo de **3D**; cuando la recomendación se basaba únicamente en la opinión de expertos no tenía sentido asignar la letra correspondiente a la variable principal de medida.

Hay que tener en cuenta que, con cierta frecuencia, para una misma población pueden estar disponibles diferentes intervenciones apoyadas por una evidencia científica que puede ser de calidad diferente y clasificarse, por lo tanto, en niveles diferentes.

Limitaciones del método utilizado

Clasificación del grado de consenso

No se han hecho votaciones formales en el seno de los grupos de trabajo y el grado de consenso ha sido estimado por el coordinador del grupo, encargado de ir incorporando la clasificación de la evidencia científica disponible y el grado de consenso para cada una de las intervenciones seleccionadas.

Posteriormente, la clasificación provisional del grado de consenso para cada intervención era confirmada, o modificada si se daba el caso, en las reuniones del grupo de trabajo.

No se ha definido un método concreto para pasar de la clasificación de la evidencia científica disponible a la recomendación para cada intervención seleccionada; no se han definido criterios explícitos para considerar los aspectos mencionados en el apartado anterior (por ejemplo, magnitud de los beneficios, riesgo de yatrogenia, etc.) ni tampoco los costes ni aspectos relacionados con la conveniencia de las intervenciones (por ejemplo, complejidad o necesidad de una monitorización especial). A menudo, algunos de estos aspectos se han discutido en el seno de los grupos de trabajo sobre la base de la evidencia, en ocasiones contradictoria, hecho que ha influido en el grado de consenso al que se ha llegado. En el futuro se valorará si hace falta modificar el método para pasar de la clasificación de la evidencia disponible a hacer las recomendaciones y establecer el grado de consenso.

Clasificación de la evidencia disponible

La clasificación ha utilizado como criterio básico la susceptibilidad al sesgo del diseño de los estudios que apoyan la intervención, pero no ha empleado ninguna escala concreta para medir con más detalle la calidad específica de cada uno de los diferentes tipos de estudio ni la heterogeneidad de los resultados entre diferentes estudios. Por otro lado, se ha centrado en la eficacia y en la variable principal de medida, pero no ha tenido en cuenta de manera formal ni la magnitud de los beneficios ni la incertidumbre sobre la estimación de la eficacia (precisión de la medida). Tampoco se ha incorporado en la valoración formal el riesgo de yatrogenia o toxicidad de la intervención. Muchas de estas cuestiones adicionales se han planteado en algunas de las discusiones en el seno de los grupos de trabajo y han tenido su peso en el momento de llegar

a un mayor o menor grado de consenso sobre la recomendación de cada una de las intervenciones. En el futuro, se valorará si vale la pena incorporar formalmente alguna o todas estas cuestiones para clasificar la evidencia o graduar la fuerza de las recomendaciones.

Otra limitación ha sido que no se han definido unos criterios explícitos para la identificación y selección de la evidencia científica disponible para cada intervención seleccionada. Para cada una de ellas, miembros concretos de los grupos de expertos han hecho una propuesta de síntesis de la evidencia científica, con las referencias bibliográficas correspondientes, y una propuesta de clasificación inicial; ambas propuestas eran sometidas a discusión, y modificación si se daba el caso, en el seno del grupo. En algunos casos, se ha tenido en cuenta la evidencia científica recogida en otras recomendaciones o guías de práctica clínica ya publicadas. En el futuro, está pensado mantener un grupo reducido de expertos para cada guía que, entre otras tareas, haga una identificación y selección de nueva evidencia científica en función de su relevancia para confirmar o cambiar las recomendaciones hechas en esta primera edición. Se valorará si vale la pena incorporar formalmente unos criterios explícitos para la identificación y selección de la evidencia científica.

Finalmente, hay que mencionar que la clasificación empleada es especialmente adecuada para las intervenciones preventivas y terapéuticas, pero probablemente haría falta ajustarla para las intervenciones diagnósticas o pronósticas. Pese a esta limitación, teniendo en cuenta que se empezaba un proyecto de notable complejidad y que la mayoría de intervenciones seleccionadas para vincular con la evidencia científica disponible son terapéuticas, se decidió utilizar una sola clasificación para todas las intervenciones seleccionadas. En el futuro, se valorará si hace falta ajustar esta clasificación para algún tipo concreto de intervención y cómo hacerlo.

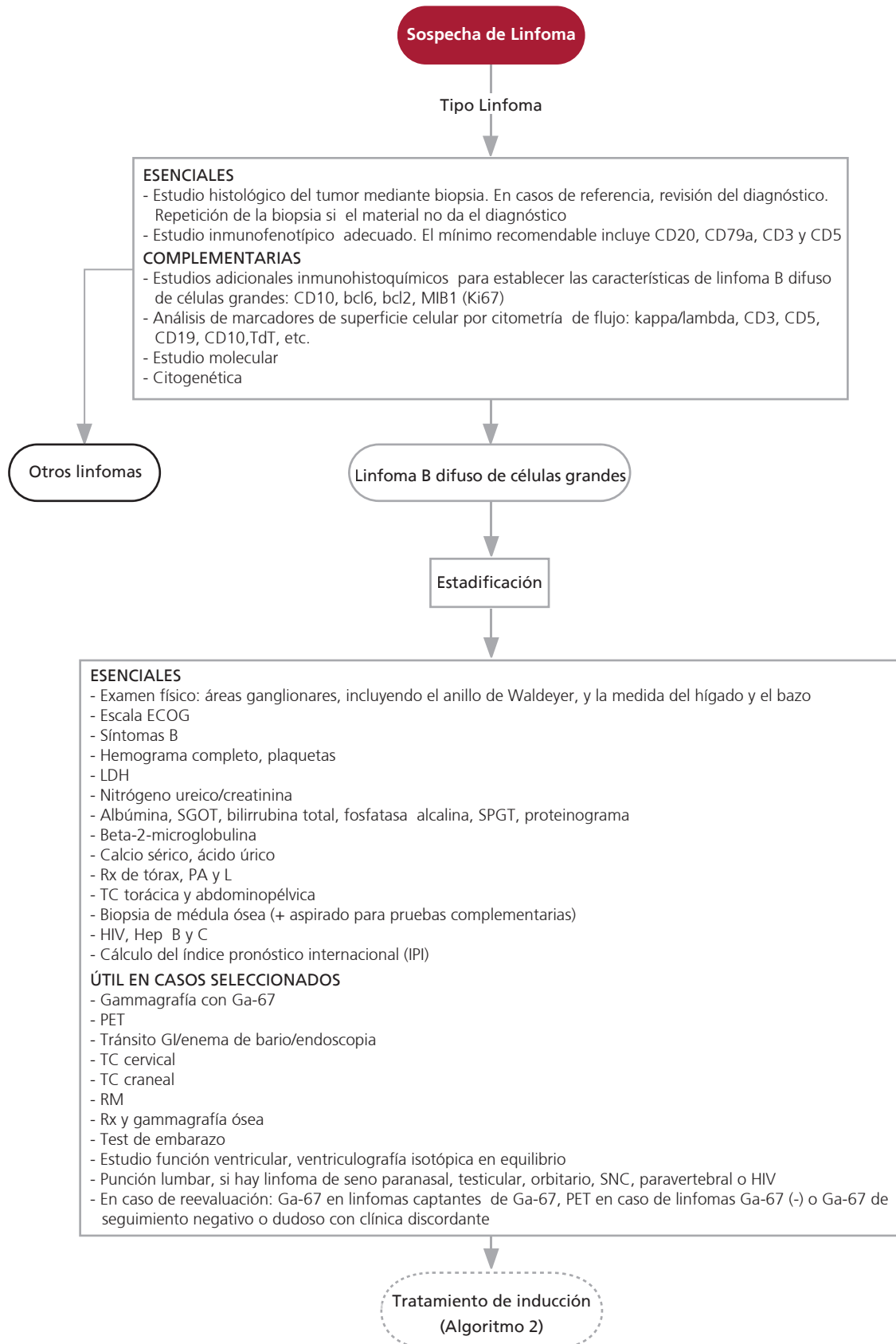
FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

- Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (www.fnclcc.fr/)
- Institute for Clinical Systems Improvement ICSI (www.icsi.org)
- National Cancer Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)
- National Comprehensive Cancer Network NCCN (www.nccn.org/)
- National Health Service NHS Scotland (www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines)
- National Institute for Clinical Excellence NICE (www.nice.org.uk/)

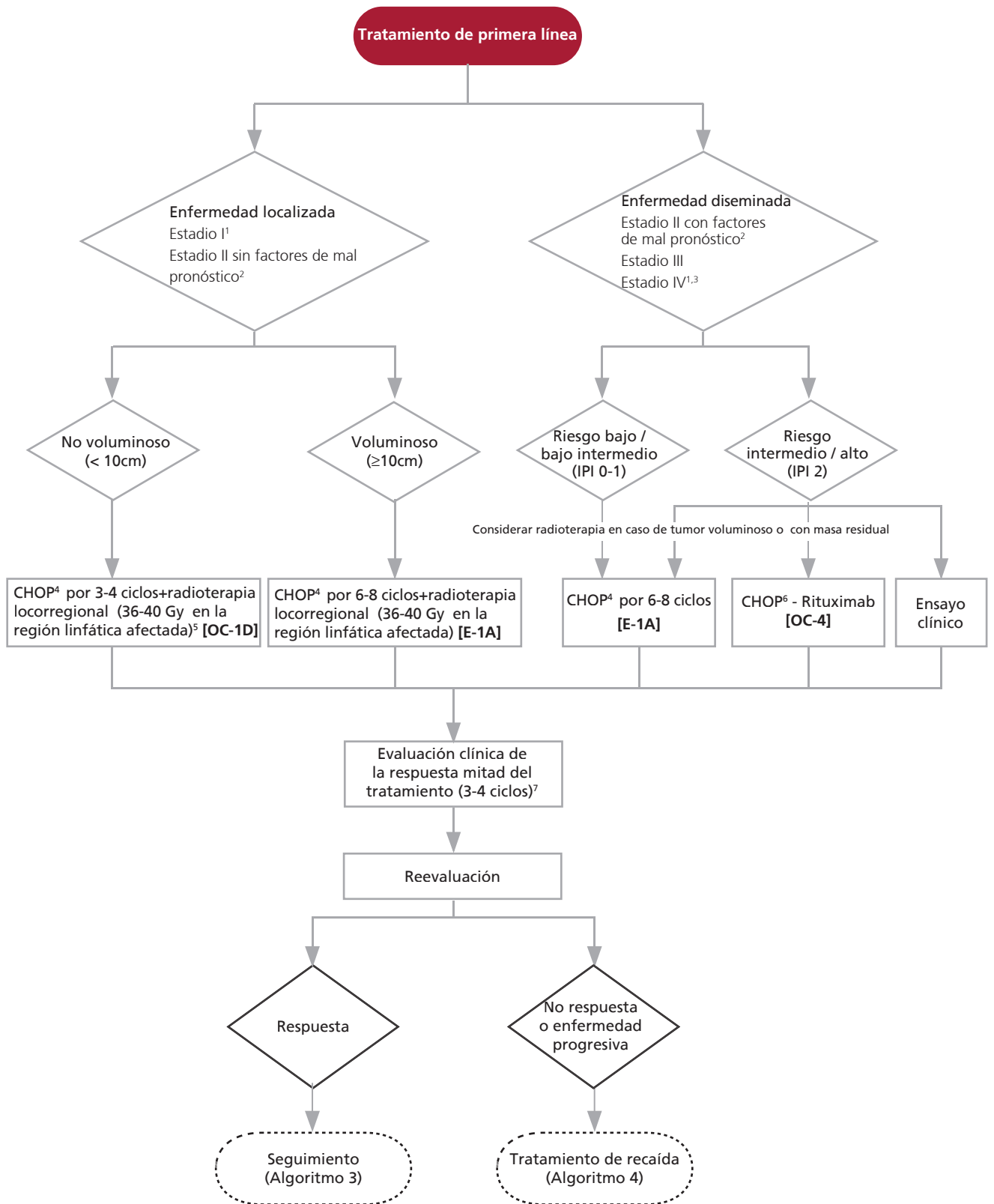
PARTE II. ONCOGUÍA DE LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

ALGORITMOS

ALGORITMO 1. Diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes



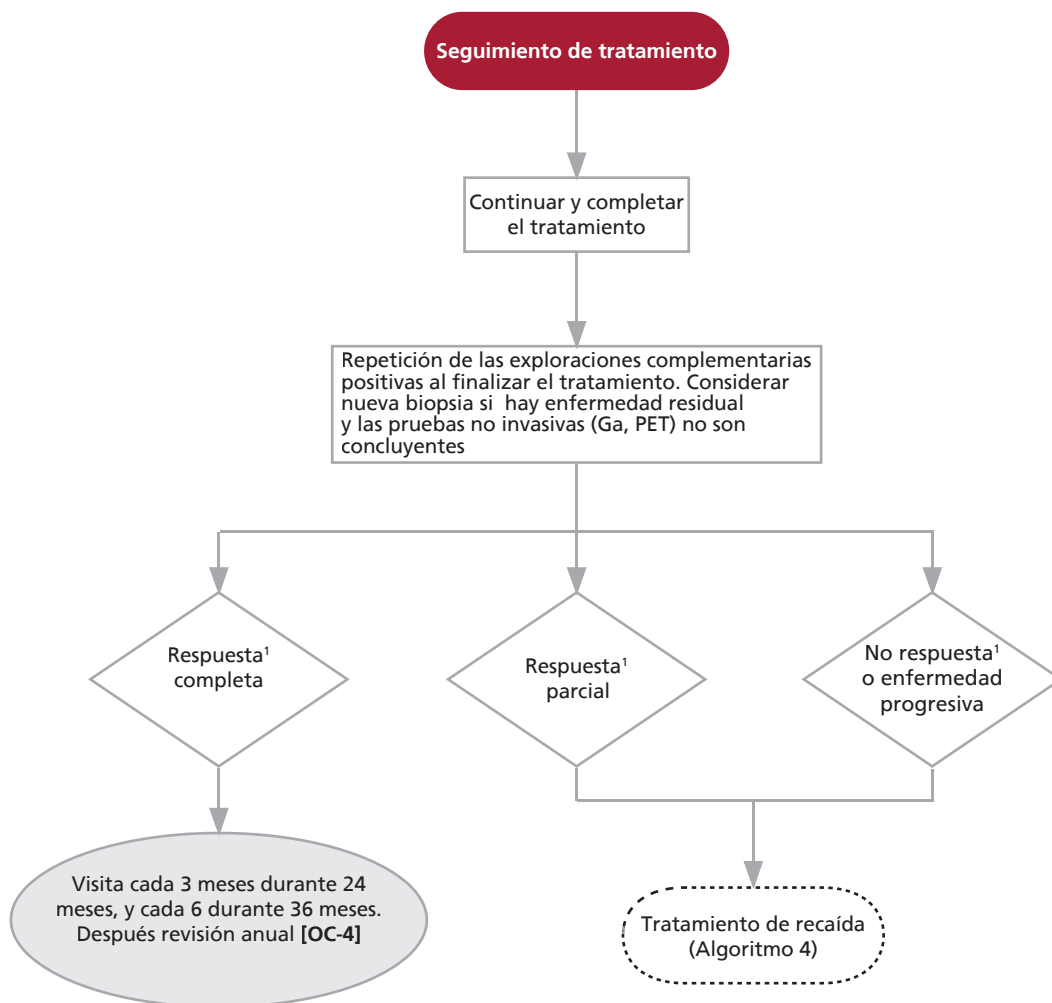
ALGORITMO 2. Tratamiento de linfoma B difuso de células grandes



1 Considerar profilaxis del SNC en casos de afectación testicular, senos paranasales, epidural y médula ósea
 2 Otros factores de mal pronóstico: β2 microglobulina, síntomas B
 3 IPI ajustado a la edad. Ver algoritmo previo
 4 CHOP o derivados: CHOP 14, CHOEP (ver texto)

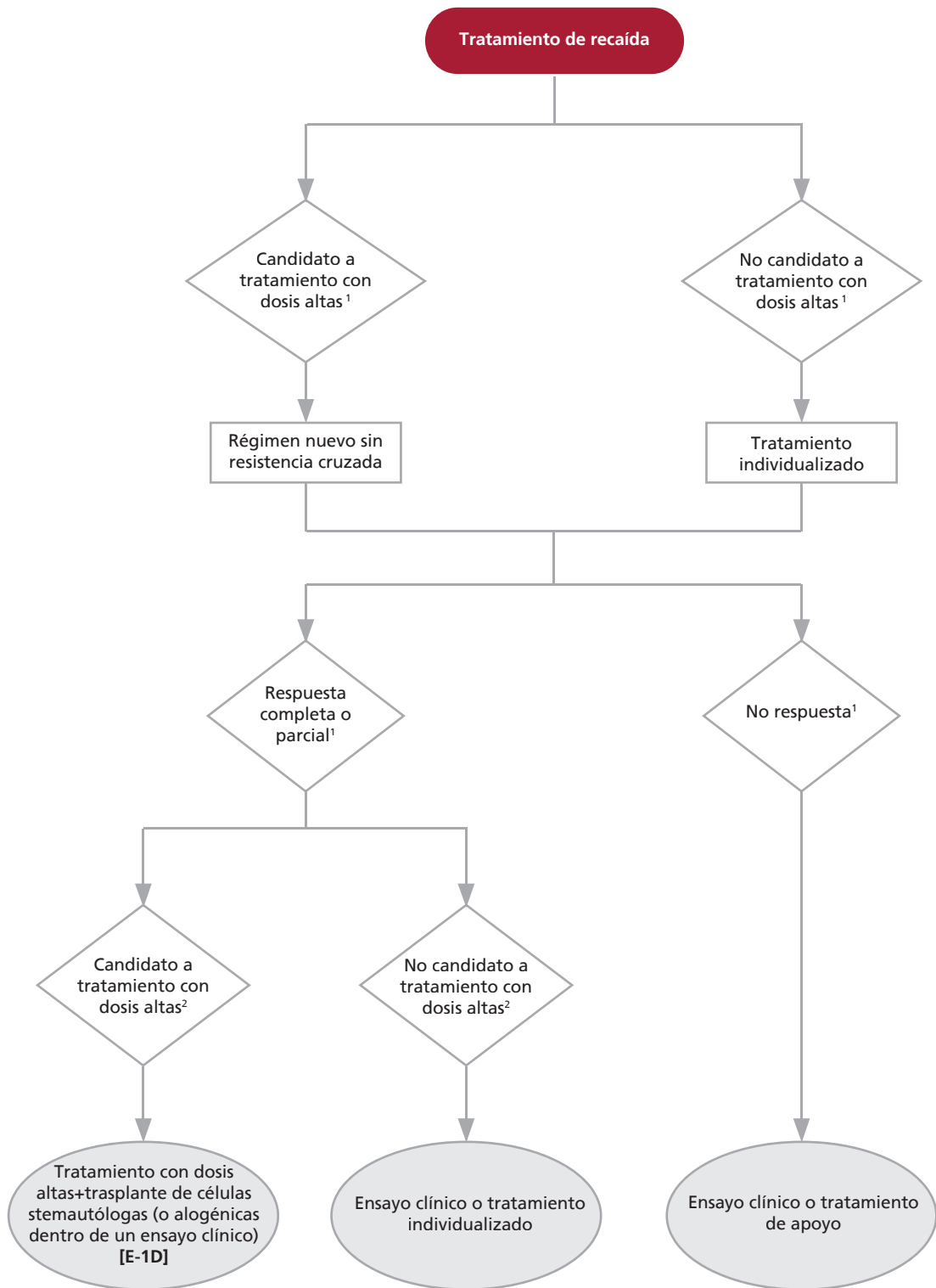
5 En <60 años CHOP + radioterapia; en >60 años CHOP ± radioterapia
 6 En >60 años, la recomendación y el nivel de evidencia son E-1A
 7 Ver texto

ALGORITMO 3. Seguimiento de tratamiento de linfoma B difuso de células grandes



1 Ver criterios de respuesta

ALGORITMO 4. Tratamiento de recaída de linfoma B difuso de células grandes



1 Ver criterios de respuesta

2 Criterios no estrictos: edad (65 años), enfermedades concomitantes, estado psiquiátrico

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

En Cataluña, alrededor de 1.000 personas son diagnosticadas cada año de algún tipo de neoplasia linfóide (NL), lo que supone el 4,09 % de todos los casos nuevos de cáncer. La incidencia de los linfomas no hodgkinianos (LNH) oscila entre 9 y 14/100.000 habitantes y año en los diversos registros poblacionales de Cataluña. Por otro lado, desde hace más de 25 años, la incidencia de las NL no ha dejado de aumentar. De hecho, en los países occidentales, las NL ocupan el sexto o séptimo lugar en incidencia de cáncer y el cuarto en prevalencia.^{1,2}

Recientemente, se ha hecho un esfuerzo para clasificar estas NL en entidades anatómicas, con lo cual se ha podido establecer una mejor correlación entre las características histológicas y citogenéticas y la historia natural de cada una de ellas.³ El linfoma B difuso de células grandes ocupa el primer lugar en frecuencia, puesto que supone alrededor del 30 % de los LNH. Hasta ahora, y dentro de los LNH, sólo se ha confeccionado la OncoGuía de linfoma B difuso de células grandes por ser el más frecuente. La clasificación que se acepta más comúnmente es la de REAL,

actualizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (ver Tabla 1).⁴⁻⁶

Aunque varios esquemas terapéuticos pueden ser válidos para diferentes tipos histológicos de LNH, en todo LNH es esencial efectuar un estudio histológico adecuado y un estudio de extensión pormenorizado antes de administrar cualquier tratamiento. Por este motivo, en esta guía se han confeccionado algoritmos que empiezan por recomendaciones para su diagnóstico histológico, seguidas de una serie de pruebas para su correcto estudio de extensión. Todo lo anterior permitirá establecer grupos de pacientes con diferente pronóstico, a los cuales se aplicarán opciones terapéuticas diferenciadas, tanto de primera línea como para casos de resistencia o recaída. En esta OncoGuía se ha pretendido establecer unos mínimos que permitan una buena práctica clínica basada en la evidencia actual. Esto no ha de entrar en conflicto con la inclusión de pacientes en estudios cooperativos o en ensayos clínicos dirigidos a la búsqueda de opciones de tratamiento que permitan mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.⁷

Tabla 1. Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides

Neoplasias de células B	
→ Neoplasias de precursores de células B	Leucemia linfoblástica de precursores B Linfoma linfoblástico B
→ Neoplasias de células B maduras (periféricas)	Leucemia linfática crónica B / linfoma de linfocitos pequeños Leucemia prolinfocítica B Linfoma linfoplasmácítico
→ Linfoma B de la zona marginal esplénica (con o sin linfocitos pilosos)	
→ Tricoleucemia	
→ Mieloma / plasmocitoma	
→ Linfoma B de la zona marginal extraganglionar de tipo MALT	
→ Linfoma B de la zona marginal ganglionar (con o sin células monocitoides)	
→ Linfoma folicular	
→ Linfoma de células del manto	
→ Linfoma B difuso de células grandes	Linfoma B difuso de células grandes del mediastino Linfoma primario de cavidades Linfoma/leucemia de Burkitt
Neoplasias de células T y natural killer (NK)	
→ Neoplasias de precursores T	Leucemia linfoblástica de precursores T Linfoma linfoblástico T
→ Neoplasias de células T maduras (periféricas)	Leucemia prolinfocítica T Leucemia de linfocitos T granulares Leucemia de células NK agresiva Leucemia/linfoma T del adulto (HTLV-1+) Linfoma extraganglionar T/NK, de tipo nasal Linfoma T asociado a enteropatía Linfoma T gamma/delta hepatoesplénico Linfoma T subcutáneo paniculítico Micosis fungoides / síndrome de Sézary Linfoma T / nulo anaplásico de células grandes, cutáneo primario Linfoma T periférico sin especificación adicional Linfoma T angioinmunoblástico Linfoma anaplásico de células grandes T / nulo, sistémico
Linfoma (enfermedad) de Hodgkin	
→ De predominio linfocítico nodular	
→ Linfoma de Hodgkin clásico	Esclerosis nodular (grado 1 y 2) Rico en linfocitos Celularidad mixta Depleción linfocítica

DIAGNÓSTICO, ESTUDIO DE EXTENSIÓN E ÍNDICE PRONÓSTICO

El diagnóstico se hará mediante una biopsia tisular con preferencia a una biopsia excisional. La biopsia mediante "tru-cut" se aceptará en casos de masas de difícil acceso. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) sólo se aceptará para aproximación diagnóstica en casos excepcionales en los que no se puede llegar al diagnóstico con otros métodos. Se aconseja conservar una muestra congelada del tumor (ver Anexo 1).

Una vez establecido el diagnóstico histológico del LNH B difuso de células grandes es primordial determinar sus criterios de riesgo.⁸ En primer lugar, se debe establecer si la enfermedad está localizada, es decir, si afecta a una sola área -ganglionar o extraganglionar- o bien no está localizada -afecta a más de un área-, y determinar a su vez el volumen de la masa tumoral. Para el estudio de extensión se siguen los criterios de Ann Arbor con las modificaciones introducidas en la reunión de Cotswolds (ver Tabla 2).⁹

Algunas exploraciones pueden servir de complemento al estudio de extensión convencional y son de gran utilidad para la reevaluación de

la enfermedad (ver Tabla 2). La gammagrafía (planar y SPECT) con galio 67 (Ga-67) tiene especial interés para diferenciar la naturaleza, tumoral o fibrótica, de las masas residuales postratamiento.¹⁰ La tomografía por emisión de positrones (PET) parece ser más sensible y específica que la gammagrafía con Ga-67, sobre todo en la valoración de imágenes infradiaphragmáticas (incluida la afectación esplénica).¹¹

Una vez conocido si el LNH está localizado (estadios I o II) o avanzado (estadios III o IV), tienen que determinarse otros factores de riesgo, destinados a identificar pacientes con diferente pronóstico y, por lo tanto, con actitud terapéutica diferente. El Índice Pronóstico Internacional (IPI) ajustado a la edad (ver Tabla 3) incluye tres parámetros: la cifra sérica de LDH (normal frente a elevada), el estadio (I-II frente a III-IV), el estado general (0-1 frente a >1, según la escala de la ECOG) (ver Tabla 4).¹² La cifra sérica elevada de b-2-microglobulina se utiliza en muchas instituciones como criterio pronóstico adicional y puede ser útil para un mejor ajuste del riesgo en determinadas ocasiones.

Tabla 2. Clasificación de Cotswolds para la estadificación

Estadio I	Afectación de una sola región o estructura linfática (excluyendo bazo, timus, anillo de Waldeyer) o extralinfática
Estadio II	Afectación de dos o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma (el mediastino se considera un único lugar, los ganglios hiliares están lateralizados). El número de localizaciones anatómicas se indica con un sufijo (p. ej. IIB)
Estadio III	Afectación de regiones linfáticas o estructuras a ambos lados del diafragma III ₁ : con o sin ganglios del hilio esplénico, celiacos o portales III ₂ : con ganglios paraaórticos, ilíacos, mesentéricos
Estadio IV	Afectación de localizaciones extranodales más allá del descrito "E" A: sin síntoma B: fiebre, sudor profuso, pérdida de peso X: enfermedad voluminosa > 1/3 anchura del mediastino > 10 cm de medida de la masa ganglionar E: afectación de una localización extranodal sola, continua o proximal o localización nodal conocida CS: estadio clínico PS: estadio patológico

Tabla 3. Índice Pronóstico Internacional

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL	
TODOS LOS PACIENTES	ÍNDICE INTERNACIONAL, TODOS LOS PACIENTES
Edad > 60 años	Bajo 0 o 1
LDH suero > 1 x normal	Bajo medio 2
Estado general 2-4	Alto medio 3
Estadios III o IV	Alto 4 o 5
Afectación extranodal > 1 sitio	
ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL, AJUSTADO A LA EDAD	
PACIENTES ≤ 60 AÑOS	ÍNDICE INTERNACIONAL, TODOS LOS PACIENTES
Estadios III o IV	Bajo 0
LDH suero > 1 x normal	Bajo medio 1
Estado general 2-4	Alto medio 2
	Alto 3

Tabla 4. Capacidad funcional (ECOG)

Grado ECOG	
0	Completamente activo, capaz de hacer todo lo que hacía antes de la enfermedad sin restricciones
1	Restringido en caso de actividad de esfuerzo, pero ambulatorio y capaz de hacer trabajos ligeros o de naturaleza sedentaria como, por ejemplo, el trabajo ligero en casa o en la oficina
2	Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo pero incapaz de realizar cualquier actividad laboral. Despierto y activo más del 50 % de las horas diurnas
3	Capaz de cuidar de sí mismo de forma limitada, permanece en la cama o en la silla más del 50 % de las horas diurnas
4	Completamente incapacitado. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente limitado en la cama o en la silla
5	Muerte

TRATAMIENTO

El objetivo de la terapia en los LNH B de células grandes tiene que ser la curación de la enfermedad.

Los pacientes con enfermedad localizada (estadio I) y que no presenten enfermedad voluminosa tienen muy buen pronóstico. Por lo tanto, un tratamiento breve (3 o 4 ciclos) de CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) junto con radioterapia sobre el campo afectado suele ser suficiente [1D]. En caso de enfermedad localizada y voluminosa, se considera estándar un tratamiento completo (6 a 8 ciclos) más radioterapia sobre el campo afectado [1A].¹³⁻¹⁵

Los enfermos en estadio II e IPI de riesgo bajo se tratarán de la misma forma que en el apartado anterior. Los que presenten factores de riesgo elevado se considerarán a efectos terapéuticos como en fase avanzada.^{16,17}

Los pacientes en estadios avanzados (III-IV) sin factores de riesgo tienen que ser tratados con 6 a 8 ciclos de CHOP.^{18,19} En los casos con enfermedad voluminosa o insuficiencia renal, se tomarán medidas para la prevención del síndrome de lisis tumoral. Cuando presentan factores de riesgo elevado, los índices de curación son bajos y de ahí que se recomiende su inclusión en ensayos clínicos. Sin embargo, si no existe un ensayo clínico a su disposición, es preferible un tratamiento completo como opción de consenso de 6-8 ciclos de CHOP [1A], con posibilidad de administrar radioterapia sobre masas tumorales voluminosas.^{20,21}

En los pacientes de más de 60 años, se ha comprobado, mediante ensayos clínicos aleatorizados, que la asociación de rituximab al CHOP incrementa el número de remisiones completas

y la supervivencia libre de progresión.²² Aunque no hay evidencia suficiente para extrapolar este régimen a los pacientes más jóvenes, en la mayoría de instituciones se ha optado por asociar rituximab al CHOP en los pacientes con LNH B de células grandes con factores pronósticos adversos, independientemente de la edad [OC-4].

El grupo de expertos recomienda una evaluación de la respuesta clínica a la mitad del tratamiento, considerando la repetición de pruebas de imagen en los casos de difícil o dudosa valoración clínica (Tabla 5). La falta de respuesta al tratamiento constituye un dato de mal pronóstico, que aconseja incluir a estos enfermos en estrategias de tratamiento para casos resistentes. En los pacientes con una respuesta completa después del tratamiento, se recomienda como opción de consenso efectuar seguimiento cada 3 meses durante los 24 primeros meses, y cada 6 durante los posteriores 36 meses. A partir de aquí, la frecuencia del seguimiento es más variable.²³

Los pacientes en progresión, falta de respuesta o recaída tienen que recibir tratamiento de segunda línea con regímenes que se han mostrado eficaces (p. ej.: DHAP -dexametasona, Ara-C, cisplatino-, ESHAP -etopósido, 6-metil prednisolona, Ara-C, cisplatino-, ICE -ifosfamida, ciclofosfamida, etopósido-, entre otros).²⁴⁻²⁷ En caso de enfermedad sensible a los mencionados tratamientos, se recomienda de forma estándar proseguir con altas dosis de quimioterapia y rescate con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos [1D].^{23,28,29} En las restantes situaciones, los pacientes tienen que ser tratados con opciones experimentales, preferentemente dentro de un ensayo clínico, dado su mal pronóstico.³⁰

Categorías de respuesta

Respuesta completa (RC): desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad durante al menos 8 semanas.

Respuesta parcial (RP): reducción de $\geq 50\%$ de la suma de los productos de los diámetros máximos (SPD) de las 6 adenopatías de mayor tamaño. No aumento en el tamaño de otras adenopatías, bazo o hígado. Reducción de nódulos hepáticos o esplénicos $\geq 50\%$ del SPD.

Enfermedad estable: respuesta inferior a RP, sin alcanzar progresión de enfermedad.

Progresión de enfermedad: (pacientes que no han respondido o que han alcanzado un máximo de RP): aumento $\geq 50\%$ del SPD de cualquier lesión, respecto al nadir. Aparición de cualquier lesión nueva durante o al finalizar el tratamiento.

Recaída: (pacientes que han alcanzado previamente RC): 1. Aparición de cualquier lesión nueva o aumento de $\geq 50\%$ del SPD. 2. Aumento $\geq 50\%$ del diámetro máximo de cualquier adenopatía previamente identificada de más de 1 cm o del SPD de una o más adenopatías.

Tabla 5. Criterios de valoración de respuesta²¹

Categoría	Examen físico	Ganglios	Masas adenopáticas	Masa ósea
Respuesta completa	Normal	Normal	Normal	Normal
Respuesta completa no confirmada	Normal	Normal	Normal	Indeterminada*
	Normal	Normal	Reducción > 75%	Normal o indeterminada*
Respuesta parcial	Normal	Normal	Normal	Positiva
	Normal	Reducción $\geq 50\%$	Reducción $\geq 50\%$	Irrelevante
	Reducción de hígado/bazo	Reducción $\geq 50\%$	Reducción $\geq 50\%$	Irrelevante
Recaída/Progresión	Aumento de hígado/bazo	Aumento $\geq 50\%$	Aumento $\geq 50\%$	Reaparición
	Afectación nuevas localizac.	Nuevas lesiones	Nuevas lesiones	

*Indeterminada: aumento del número o tamaño de agregados linfocitarios sin atipia citológica o en la arquitectura

BIBLIOGRAFÍA

- Institut Català d'Oncologia (ICO). Pla Director d'Oncologia a Catalunya: 2001-2004. Barcelona: ICO. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 2001.
- Salar A, Fernández S, Romagosa V, Domingo-Clarós A, González-Barca E, de Sanjosé S, et al. Distribution and incidence rates of lymphoid neoplasms according to the REAL classification in a single institution. A prospective study of 940 cases. *Eur J Haematol* 1997;59(4):231-7.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000;36(1):69-86.
- Harris NL, Jaffe ES, Armitage JO. Lymphoma classification: from REAL to WHO and beyond. A: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1999. p. 1-14.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361-92.
- Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, Sabattini E. From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities? *Ann Oncol* 1998;9(6):607-12.
- Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE). (Publish Date June 10, 2003). [en línia]. [Data d'accés: 10/09/03]. Bethesda, MD: Cancer Therapy Evaluation Program. National Cancer Institute. URL disponible a: <http://ctep.cancer.gov>
- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630-6.
- Front D, Bar-Shalom R, Israel O. Role of Gallium 67 and other radiopharmaceuticals in the management of patients with lymphoma. A: Freeman LM, editor. *Nuclear Medicina Annual*. ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998. p. 245-64.
- Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med* 2000;27(10):1564-78.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-55.
- Connors JM, Klimo P, Fairey RN, Voss N. Brief chemotherapy and involved field radiation therapy for limited-stage, histologically aggressive lymphoma. *Ann Intern Med* 1987;107(1):25-30.
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328(14):1002-6.
- Longo DL, Glatstein E, Duffey PL, Ihde DC, Hubbard SM, Fisher RI, et al. Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989;7(9):1295-302.
- Glick JH, Kim K, Earle J, O'Connell MJ. An ECOG randomized Phase III trial of CHOP vs CHOP + radiotherapy (XRT) for intermediate grade early stage non-Hodgkin's lymphoma (NHL) [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2003;14:A1221.

17. Waits TM, Greco FA, Greer JP, Johnson DH, Wolff SN, Stein RS, et al. Effective therapy for poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma with 8 weeks of high-dose-intensity combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11(5):943-9.
18. Shipp MA, Neuberger D, Janicek M, Canellos GP, Shulman LN. High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding pilot study. *J Clin Oncol* 1995;13(12):2916-23.
19. Miller TP, Jones SE. Initial chemotherapy for clinically localized lymphomas of unfavorable histology. *Blood* 1983;62(2):413-8.
20. Gordon LI, Harrington D, Andersen J, Colgan J, Glick J, Neiman R, et al. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1992;327(19):1342-9.
21. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339(1):21-6.
22. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235-42.
23. Rodríguez-Monge EJ, Cabanillas F. Long-term follow-up of platinum-based lymphoma salvage regimens. The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11(5):937-47.
24. Guglielmi C, Martelli M, Federico M, Zinzani PL, Vitolo U, Bellesi G, et al. Risk-assessment in diffuse large cell lymphoma at first relapse. A study by the Italian Inter-group for Lymphomas. *Haematologica* 2001;86(9):941-50.
25. Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, Birkmann J, Trumper L, Schmalenberg H, et al. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4413-9.
26. Olivieri A, Offidani M, Ciniero L, Cantori I, Ombrosi L, Mancini S, et al. DHAP regimen plus G-CSF as salvage therapy and priming for blood progenitor cell collection in patients with poor prognosis lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1995;16(1):85-93.
27. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1169-76.
28. Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997;336(18):1290-7.
29. Salar A, Martino R, Perea G, Ribera JM, López-Guillermo A, Guardia R, et al. High-dose infusional ifosfamide, etoposide plus methylprednisolone followed by dexamethasone, high-dose ara-C and cisplatin and autologous stem cell transplantation for refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2002;87(10):1028-35.
30. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Coiffier B, Bosly A, Tilly H, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2543-51.
31. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244.

ANEXO 1. RECOMENDACIONES PARA LA REDACCIÓN DE UN INFORME HISTOLÓGICO Y CITOLÓGICO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

A. RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN HISTOLÓGICA DE LA PATOLOGÍA LINFOIDE EXTRAMEDULAR

El diagnóstico de la patología linfóide requiere la integración de la historia clínica con la información obtenida del estudio morfológico y, frecuentemente, inmunofenotípico de las muestras celulares y tisulares. En algunos casos, para establecer un diagnóstico preciso, también se requieren estudios moleculares o citogenéticos. Por tanto, para poder realizar una evaluación de la patología linfóide, es crucial obtener una muestra adecuada y seguir un procesamiento que permita realizar los estudios apropiados para cada patología en concreto. El informe diagnóstico ha de recoger toda esta información de manera integrada.

Historia clínica

Es recomendable incluir los datos fundamentales de la historia clínica que permitan situar la patología examinada en el contexto concreto del paciente. En algunas patologías será imposible realizar un diagnóstico preciso sin datos básicos de la historia clínica.

Descripción macroscópica

Obtención y procesamiento de la muestra

Obtención de la muestra: en el caso de la patología ganglionar, se ha de disponer de un ganglio linfático no fragmentado. En el caso de la exis-

tencia de un grupo ganglionar afectado, se ha de obtener el ganglio de mayor tamaño que no presente necrosis, aunque este sea el más profundo y su obtención comporte una mayor dificultad técnica. La exéresis tendría que ser llevada a cabo por un cirujano experimentado. Las recomendaciones siguientes son generales para todo tipo de muestras con sospecha de patología linfoide.

Remisión al laboratorio de anatomía patológica: ante la sospecha de una patología linfoide en un tejido, la muestra ha de remitirse tan rápido como sea posible y en fresco al laboratorio de anatomía patológica como si se tratara de una biopsia peroperatoria. Será necesaria una valoración macroscópica inmediata, realizar secciones de un grosor máximo de 2mm perpendiculares al eje mayor de la pieza y tomar huellas. En el caso de no poder remitir inmediatamente el ganglio linfático al laboratorio de anatomía patológica, este tiene que ser seccionado antes de sumergirlo en el fijador.

Fijación: una fracción de las secciones tiene que ser fijada en formol tamponado al 4% (solución comercial de formol tamponada al 10%) porque esta fijación permitirá estudios inmunohistoquímicos y moleculares posteriores. El fijador B5 proporciona una buena morfología y permite una parte de los estudios inmunohistoquímicos, pero no permite los estudios moleculares.

Congelación: es recomendable congelar algunas secciones de tejido incluidas en OCT en isopentano preenfriado a -60°C . El tejido congelado se puede almacenar temporalmente a -20°C , pero, para obtener una conservación permanente, el almacenamiento se tendrá que realizar a -80°C o en nitrógeno líquido.

Suspensiones celulares: para los estudios citogenéticos o de citometría de flujo, se ha de realizar una suspensión celular mediante el lavado del tejido con un medio de cultivo en condiciones estériles. Posteriormente, se ha de remitir inmediatamente al laboratorio.

Informe macroscópico

El informe macroscópico tiene que indicar:

- Identificación, tipo, forma en que se recibe la muestra y método utilizado para su obtención.
- Las medidas, o el peso en el caso del bazo, y las características macroscópicas.
- Los fijadores utilizados, si se cogen muestras congeladas, si se remiten muestras a otros laboratorios (microbiología, investigación) o si se realizan suspensiones celulares para los estudios complementarios.
- Los bloques obtenidos individualmente indicando el fijador utilizado.

Estudios complementarios

Estudios inmunohistoquímicos

Para el diagnóstico de la mayoría de procesos linfoproliferativos se requiere su estudio inmunofenotípico. Para obtenerlo, se tiene que utilizar un grupo seleccionado de anticuerpos, que puede variar según la sospecha diagnóstica. El grupo seleccionado mínimo requerido incluye: CD20, CD79a, Kappa, lambda, CD3, CD5, CD7, CD10, CD23, CD68, bcl-2, CD30, CD15, ciclina D1, Ki-67, TdT. El informe inmunofenotípico tiene que establecer:

- Si los estudios han sido realizados en el propio laboratorio o en un laboratorio de referencia.
- Muestra y método utilizado (inmunohistoquímica, citometría de flujo, secciones fijadas, material congelado).
- Nomenclatura de todos los anticuerpos usados, tanto si resultan positivos como negativos, utilizando la nomenclatura CD y, en los casos en que sea relevante, nombrar también el clon utilizado (p.ej.: CD68 KP1 o PGM1). Se tienen que evitar términos genéricos como, por ejemplo, los de marcadores Pan-T o Pan-B.
- Descripción de la positividad o la negatividad de las células tumorales y su distribución arquitectural. En caso de positividad, hay que describir también el patrón de expresión (p. ej.: CD3 citoplasmático o CD3 membrana). Hay que describir la positividad o la negatividad de las células acompañantes y su distribución arquitectural.
- Comentario de los resultados con relación a los hallazgos morfológicos.

Estudios citogenéticos y moleculares

En algunos casos, puede ser necesario el estudio molecular o citogenético para determinar la clonalidad de la proliferación, la existencia de translocaciones particulares, expresiones de genes o presencia de secuencias virales. El informe molecular tiene que establecer:

- Si los estudios han sido realizados en el propio laboratorio o en un laboratorio de referencia.
- Muestra y métodos utilizados (muestra fijada en formol, congelada, PCR, RT-PCR, Southern blot, gel de agarosa, acrilamida, electroforesis capilar, citogenética convencional, FISH, otros).
- Indicación del tipo de estudio concreto realizado.
- Especificación del resultado obtenido.
- Comentario sobre el significado del resultado con relación a los hallazgos morfológicos y fenotípicos.

Diagnóstico

El diagnóstico final tiene que incluir:

- El tipo de tejido y la localización anatómica, si se conoce.
- El procedimiento utilizado en la obtención de la biopsia.
- El tipo histológico del proceso linfoproliferativo sobre la base de la clasificación de la OMS, indicando las variantes morfológicas, grado citológico, características arquitecturales o parámetros adicionales que sean recomendables para establecer un mejor pronóstico e indicación terapéutica.
- En el caso de que la tumoración no pueda ser clasificada, se recomienda indicar las causas (muestra insuficiente, procesamiento inadecuado, significado incierto de los hallazgos, otras) y la recomendación a seguir (nueva biopsia, seguimiento del paciente, otras).

Comentario

Es recomendable realizar un comentario final en el que se integren todos los estudios realizados. En caso necesario, pueden discutirse los criterios utilizados en el diagnóstico diferencial así como la correlación con la clínica del paciente y las recomendaciones pertinentes.

Recomendaciones generales

1. El diagnóstico hematopatológico se ha de entender como un diagnóstico integrado de múltiples estudios. No se han de establecer diagnósticos basados únicamente en una sola técnica. Aunque algunos de los estudios sean realizados por laboratorios de referencia, el diagnóstico integrado tiene que ser realizado en su conjunto por un patólogo responsable del diagnóstico que examine toda la información de forma integrada.
2. En los centros en los cuales no exista un hematopatólogo con dedicación exclusiva, es recomendable que todas las biopsias hematopatológicas sean examinadas por el mismo patólogo, manteniendo la formación continuada y compartiendo responsabilidades con otros patólogos para cubrir las necesidades del servicio en caso de ausencia del responsable del área.
3. Es recomendable que los casos que planteen dificultades diagnósticas, ya sea porque correspondan a patologías poco frecuentes o porque requieran estudios complementarios, sean remitidos a centros de referencia que dispongan de la infraestructura necesaria para su evaluación adecuada.

B. RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN DE LAS BIOPSIAS DE MÉDULA ÓSEA EN LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Protocolo de evaluación de la biopsia de médula ósea

Indicaciones

- Estudio de extensión de neoplasias malignas
- Síndromes linfoproliferativos
- Síndromes mieloproliferativos
- Síndrome febril de origen desconocido
- Citopenias periféricas de causa no evidente
- Síndrome leucoeritroblástico
- Esplenomegalia de causa desconocida

Se desaconseja la biopsia de médula ósea en el estudio de leucemias agudas y de síndromes mielodisplásicos, excepto cuando el aspirado medular sea improductivo o quieran recopilarse ciertos datos, como el grado de fibrosis.

Técnica de obtención de la muestra

Aguja de Jamshidi o similares, preferentemente sobre cresta ilíaca posterosuperior o anterosuperior.

De manera sistemática tienen que realizarse huellas del cilindro obtenido. Es opcional la obtención simultánea de aspirado medular para estudio citomorfológico.

Es recomendable la obtención de material para citometría de flujo y para citogenética cuando exista la indicación.

Se desaconseja la biopsia con trocares de más de 2 mm de diámetro interno o con técnicas quirúrgicas más agresivas.

La obtención de grumo medular para procesar en parafina puede ser útil en ciertos casos, pero se desaconseja su uso rutinario.

Procesamiento de la muestra

Cualquier técnica de fijación y descalcificación de la biopsia es adecuada. Se recomienda, sin embargo, la fijación con B-5 y la descalcificación con ácido fórmico, pues se obtiene una mejor calidad morfológica sin que disminuyan las posibilidades de estudio inmunohistoquímico. Por otra parte, casi nunca será necesario hacer estudios moleculares en este tipo de material (la extracción de ADN se deteriora por la fijación con B-5).

Técnicas histoquímicas de rutina

Además de la usual hematoxilina-eosina, puede hacerse, de manera opcional, la tinción de Giemsa.

La reticulina y el tricómico de Masson pueden reservarse para los casos indicados. El hierro (Perls) y el PAS aportan muy poca información al examen histológico.

Evaluación de la muestra. Parámetros a examinar

- Estructura trabecular ósea: rarefacción, remodelación, reabsorción.
- Celularidad: estimación referida al grupo de edad: hipo, normo o hiper celular.
- Comprobación de la presencia de elementos de las tres series medulares. Estimación del porcentaje relativo.
- Comprobación de la distribución normal de los elementos precursores (serie blanca paratrabecular, roja central y megacariocitaria perisinusoidal).
- Presencia de elementos en todas las fases de la maduración.
- Presencia de elementos extraños: células neoplásicas, granulomas, parásitos.

- Evaluación de la presencia de linfocitos, plasmáticas y células cebadas.
- Evaluación del estroma.

Se desaconseja que se saquen conclusiones en biopsias con menos de tres espacios medulares. El informe puede frasearse como: "Muestra con escasa representación medular, sin evidencia de..."

Estudio inmunohistoquímico

Es una herramienta muy útil en muchas circunstancias, pero se cree que su utilización hay que considerarla en función de las posibilidades e intereses de cada uno de los laboratorios/grupos de trabajo. Se cree recomendable su utilización en las siguientes circunstancias:

Estudio de enfermedad mínima (citoqueratinas en neoplasias epiteliales y CD3/CD20 en neoplasias linfoides).

- CD30 en sospecha de linfoma de Hodgkin por la morfología cuando no hay diagnóstico previo. *No necesaria en biopsias de estadificación.*
- CD1a/PS-100 en sospecha de histiocitosis X.
- C-kit/CD68 en sospecha de mastocitosis.
- CD20 en sospecha de tricoleucemia.
- CD34 para la detección de blastos.

Se desaconseja que se intente la tipificación de un proceso linfoproliferativo sobre la base de la biopsia. Es tarea de los citohematólogos mediante el estudio de sangre periférica y/o aspirado medular. Se aconseja encarecidamente la realización de exámenes conjuntos de las muestras de biopsia y aspirado por parte del patólogo y el citohematólogo.

C. RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN DEL DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC)

- Leucemia mieloide crónica (LMC)
- Policitemia vera (PV)
- Trombocitemia esencial (TE)
- Mielofibrosis idiopática (MI)

Pruebas comunes

- **Morfología**
 - *Estudio morfológico del frotis de sangre periférica mediante tinción panóptica: tiene que realizarse sobre frotis de sangre sin anticoagulantes; en su defecto, pueden confeccionarse con sangre con EDTA y en las dos primeras horas.*

Valoración de la fórmula leucocitaria en 200 elementos (mielemia, basofilia, eritroblastemia), de la morfología eritrocitaria (dacriocitos) y de la morfología plaquetaria. **Imprescindible.**

- *Aspirado medular (tinción panóptica)*: los frotis se realizarán a partir del material medular sin anticoagulantes.

Valoración de la celularidad global, de la proporción de los precursores de las tres series hematopoyéticas y de sus alteraciones morfológicas. **Imprescindible.**

- *Citoquímica*
 - a. Tinción de hierro medular: **imprescindible** en TE (para descartar ferropenia y anemia refractaria sideroblástica). **Opcional** en los otros SMPC.
 - b. Índice de FAG: **opcional**.
- *Biopsia de médula ósea*: tinción mediante hematoxilina-eosina para valorar la celularidad global, la cantidad y la distribución de los precursores hematopoyéticos, así como sus alteraciones morfológicas. Tinción de fibras de reticulina para valorar la existencia y cantidad de fibrosis y tinción de fibras de colágeno en el caso de que exista fibrosis reticulínica grado III. **Imprescindible** en TE, MI y LMC; **opcional** en PV.

→ **Estudio citogenético de la médula ósea**: imprescindible.

→ **Biología molecular de médula ósea o sangre periférica**: determinación de la existencia de reordenamiento del gen bcr-abl: imprescindible.

Pruebas específicas

→ **Policitemia vera**: cultivo de precursores hematopoyéticos (BFU-E) de sangre periférica, con y sin adición de eritropoyetina. **Opcional** (ver criterios diagnósticos del "Polycythemia Vera Study Group").

→ **Trombocitemia esencial**: cultivo de precursores hematopoyéticos de sangre periférica (BFU-E y CFU-Meg) con y sin adición de factores de crecimiento. **Opcional** (ver criterios diagnósticos del "Polycythemia Vera Study Group").

→ **Crisis blástica o transformación aguda de los SMPC**: hay que aplicar el protocolo de estudio de leucemia aguda.

Síndromes mielodisplásicos

Pruebas comunes

→ **Datos clínicos y biológicos**

Datos clínicos y biológicos más relevantes. Hemograma, dosificación factores madurativos y antecedentes patológicos. **Imprescindible.**

→ **Morfología**

- *Estudio morfológico del frotis de sangre periférica mediante tinción panóptica*: se realizará sobre frotis de sangre sin anticoagulantes; en su defecto, pueden confeccionarse con sangre con EDTA y en las dos primeras horas.

Valoración de la celularidad global y de sus alteraciones morfológicas. El recuento del número de blastos se realizará sobre un mínimo de 500 células. **Imprescindible.**

- *Aspirado medular mediante tinción panóptica*: los frotis se realizarán a partir del material medular sin anticoagulantes.

Valoración de la celularidad global y de sus alteraciones morfológicas. El recuento del número de blastos se realizará sobre un mínimo de 500 células. **Imprescindible.**

- *Citoquímica*
 - a. Tinción de hierro medular con tinción de PERLS: hay que valorar el fenómeno de anemia siderocrética. **Imprescindible.**

b. Mieloperoxidasa, índice de FAG, esterasas: **opcional**

- *Biopsia de médula ósea*: tinción mediante hematoxilina-eosina sólo en aquellos casos en que el aspirado de médula ósea sea improductivo o exista sospecha de fibrosis. **Opcional.**

→ **Estudio citogenético de la médula ósea**: imprescindible.

→ **Biología molecular de médula ósea o sangre periférica**: **opcional.**

→ **Estudio cultivo "in vitro" de médula ósea o sangre periférica**: **opcional.**

Leucemias agudas

Criterio diagnóstico: $\geq 20\%$ de blastos ($\geq 25\%$ de blastos en sangre o médula ósea).

Estudio de las células blásticas (previo al tratamiento).

Pruebas específicas

- *Frotis de sangre periférica (tinción panóptica): imprescindible.* Tiene que realizarse sobre frotis de sangre sin anticoagulante; en su defecto, pueden confeccionarse con sangre con EDTA y en las dos primeras horas.

Hay que cuantificar blastos o sus equivalentes y observar sus características. Aspecto de la cromatina, nucleolos, granulación patológica, bastones de Auer Haces. Rasgos de dishemopoyesis. Evidencia de maduración ($\geq 10\%$ de granulocitos semimaduros/maduros).
- *Aspirado medular. Imprescindible.* Los frotis se realizarán a partir del material medular sin anticoagulantes. Estudio cuantitativo y cualitativo de todas las series medulares. Hay que cuantificar displasia y componente monocítico. Evidencia de maduración ($\geq 10\%$ de granulocitos semimaduros/maduros).
- *Estudio citoquímico. Imprescindible.* Mieloperoxidasa “+” en $\geq 3\%$ de los blastos \rightarrow mielóide. Esterasas inespecíficas, patrón de positividad, inhibición con FNa.
- *Estudio citoquímico. Opcional.*

Cloroacetatoesterasa si componente eosinófilo.

Tinción de Perls: sideroblastos, formas en anillo, hierro de depósito.

Lisozima (en suero).

Negro Sudán B en preparaciones envejecidas.

Fosfatasa ácida patrón de positividad.

Reacción de PAS.
- *Estudio inmunofenotípico. Imprescindible:*

AntiMPO, CD79a, CD3

Si antiMPO positivo (línea granulo-monocítica) CD13, CD33, CD15, CD117, CD45d, CD11b CD7, CD4, CD14, CD34, CD10, CD19, CD56, TdT.

Si es CD79a + (línea linfóide B): CD20, CD22, CD10, cadena mi citoplasmática, cadenas ligeras kappa y cadenas ligeras lambda.

Si es CD3c + (línea linfóide T): TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, coexpresión 4/8.

Si es antiMPO/CD79a, CD3 negativo, corresponde a línea eritroide, megacariocítica o en células madre.

Línea eritroide: glicoforina A, C, CD36, CD71 combinado con CD45.

Línea megacariocítica: CD41, CD42, CD61 (FAAFA).
- *Estudio inmunofenotípico. Opcional.* En casos de sospecha de leucemia promielocítica: PG3 (FAAFA).
- *Biopsia ósea (huellas cilindro óseo). Imprescindible* si sangre pancitopénica con aspirado medular infructuoso (fibrosis, médula empaquetada).
- *Biopsia ósea opcional:* hay que evaluar celularidad global, fibrosis, coexistencia con otra patología, trabéculas óseas.
- *Inmunohistoquímica*

CD34, mieloperoxidasa, glicoforina C, CD68, CD3, CD79a, Ulex europeos, CD61, TdT, CD10 y lisozima.
- *Estudio citogenético para determinar el genotipo, imprescindible* para clasificar según OMS y MIC-M:

Hay que guardar material congelado para extracción de ADN y ARN.

Citogenética convencional (línea mielóide): t(8;21), t(16;16), inv(16), t(15;17) o variantes, anomalías 11q23 (se dispone de un kit para su detección simultánea). Otras anomalías. Si no se detectan, hay que aplicar: HIS, PCR especialmente para: CBF β /MYH11, gen MLL, gen híbrido PML/RARa en translocaciones crípticas.

Citogenética convencional (línea linfóide): hipo/hiperdiploidía, t(9;22), t(1;19), hay que estudiar 14q11,2 y 7p14-5, y otras anomalías.

HIS, RT-PCR: transcrito BCR/ABL, reordenamiento gen MLL, transcrito TEL/AML-1 ya que la t(12;21) es críptica.

Estudio gen Fit-3 por PCR o CD135.
- *Estudio ultraestructural y citoquímica ultraestructural. Opcional.*

En blastosis de filiación no catalogada por los procedimientos anteriores.

Eritremia pura muy inmadura.

Leucemia de precursores basófilos/eosinófilos muy inmaduros.

Leucemias megacarioblásticas CD61/41 negativas (peroxidasa plaquetaria).

Síndromes linfoproliferativos

Se pueden distinguir tres grupos según el grado de infiltración:

- Afectación ganglionar o masa tumoral = estudio histológico.
- Afectación ganglionar o masa tumoral con infiltración en la médula ósea.
- Afectación ganglionar o masa tumoral con infiltración en la médula ósea y con expresión en sangre periférica.

Se hará referencia a los grupos b y c, de los cuales el citólogo tiene material.

→ Morfología

- *Estudio morfológico del frotis de sangre periférica y/o médula ósea mediante tinción panóptica*: se valorará la morfología linfocitaria de sangre periférica en aquellos casos en que exista expresión periférica. Tiene que realizarse sobre frotis de sangre sin anticoagulante; en su defecto, pueden confeccionarse con sangre con EDTA y en las dos primeras horas. **Imprescindible**.
- *Aspirado medular (tinción panóptica)*. Los frotis se realizarán a partir del material medular sin anticoagulantes. Se valorará la morfología linfocitaria de médula ósea en los casos en que exista infiltración medular sin afectación en sangre periférica. **Imprescindible**.
- *Citoquímica: tinción de hierro medular*: Se realizará sobre un frotis medular y en el momento del diagnóstico para detectar posible fenómeno de anemia sideroacréstica y poder compararlo después del tratamiento. **Opcional**.
- *Biopsia de médula ósea: tinción mediante hematoxilina-eosina*.

→ Inmunofenotipo

Preferentemente por citometría de flujo utilizando dobles o triples marcajes. Se adjunta al final una tabla con los anticuerpos monoclonales imprescindibles. **Imprescindible**.

→ Estudio citogenético

Citogenética convencional

De la sangre periférica: en todos los casos en que exista expresión periférica. **Opcional**.

De médula ósea. **Opcional** cuando existe expresión en sangre periférica. Sólo **imprescindible** en los casos en que no exista expresión periférica. FISH.

→ **Biología molecular**: opcional.

Gammopatías monoclonales

Mieloma múltiple

→ Morfología

- *Estudio morfológico del frotis de sangre periférica mediante tinción panóptica*: tiene que realizarse sobre frotis de sangre sin anticoagulante; en su defecto, pueden confeccionarse con sangre con EDTA y en las dos primeras horas.

Valoración de la fórmula leucocitaria (presencia y porcentaje de células plasmáticas) y de la morfología eritrocitaria (hematíes en "pilas de monedas"): **imprescindible**.

- *Aspirado medular (tinción panóptica)*: los frotis se realizarán a partir del material medular sin anticoagulantes.

Valoración del grado de infiltración por células plasmáticas y valoración de datos morfológicos, así como de la celularidad global y de la proporción y características de los precursores de las tres series hematopoyéticas. **Imprescindible**.

- *Biopsia de médula ósea: tinción mediante hematoxilina-eosina*. Sólo en el caso de aspirado medular no productivo.

→ **Inmunofenotipo (citometría de flujo)**. **Opcional**. En ocasiones puede ser **imprescindible** realizar CD38/CD56/CD19.

Leucemia de células plasmáticas

Hay que aplicar el protocolo del síndrome linfoproliferativo crónico con expresión en sangre periférica.

Macroglobulinemia de Waldenström

Hay que aplicar el protocolo de síndrome linfoproliferativo crónico con expresión en médula ósea.

Tabla. Anticuerpos monoclonales imprescindibles

Batería recomendada de anticuerpos monoclonales
Una vez orientada la estirpe por morfología, se utiliza la batería de linfocitos B o T; en caso de duda sobre la estirpe, se realiza un doble marcaje con CD3/CD19.
Protocolo de linfocitos B
CD19, CD5, CD23, CD79b, FMC-7, CD20, CD10, Kappa, Lambda, IgM, IgD, CD103, CD25, CD11c, CD38.
Protocolo de linfocitos T
CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD16, CD56, TCRa-b, TCRg-d, CD4/CD7.

Nota: es imprescindible valorar, además del porcentaje de células positivas, la intensidad de expresión de cada marcador (según log), es decir, dónde se disponen las poblaciones respecto de los patrones de normalidad.

ANEXO 2. TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR

- La gammagrafía con Ga-67 es muy útil para el seguimiento de los linfomas durante o al finalizar el tratamiento, puesto que permite distinguir la actividad tumoral de la fibrosis o la necrosis provocada por el tratamiento. Esto tiene una especial utilidad para valorar la enfermedad residual de los linfomas con lesiones voluminosas. Dado que no todos los linfomas captan Ga-67, cuando se piense que el seguimiento de este linfoma se realizará con Ga-67, se recomienda hacer una gammagrafía con Ga-67 antes del tratamiento. Esto permite conocer su captación y extensión inicial, y facilita la valoración de la respuesta.
- En caso de reevaluación, y desde el punto de vista de la medicina nuclear, se aconseja:
 - Ga-67 en los casos de linfomas inicialmente captantes de Ga-67
 - PET en caso de:
 - . linfomas con Ga-67 negativo inicial
 - . Ga-67 de seguimiento negativo o dudoso con clínica discordante

En cuanto a la metodología, algunos puntos son esenciales para una buena evaluación:

- Dosis altas de Ga-67: 370 MBq como dosis de referencia para el adulto tipo.
- Rastreo corporal y tomogammagrafía (SPECT) de tórax y/o de abdomen.
- En caso de reevaluación, es recomendable esperar 3 semanas después de la quimioterapia y 6 semanas después de la radioterapia.

PET 18F-FDG

La glucosa marcada con 18F (18F-FDG) es también un indicador de la actividad metabólica tumoral. La PET con 18F-FDG (PET 18F-FDG) obtiene imágenes tomográficas de cuerpo entero con mayor resolución y eficacia diagnóstica que la gammagrafía con galio. Actualmente, el coste de la PET-FDG es más alto que el de la gammagrafía con galio, y la disponibilidad es menor.

En los linfomas, la PET-FDG está indicada en los casos siguientes:

- Reevaluación de linfomas con Ga-67 negativo inicial.
- Reevaluación de linfomas con Ga-67 de seguimiento negativo o dudoso y clínica discordante.



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

www.aatrm.net

Esteve Terradas, 30
Recinto Parc Sanitari Pere Virgili
Edificio Mestral, 1a planta
08023 Barcelona
T. 93 259 42 00
F. 93 259 42 01



Pla Director
d'Oncologia
A CATALUNYA 2001-2004



**El Programa OncoGuías ha
sido posible también gracias
a la colaboración de
las siguientes compañías:**

Amgen Oncology

AstraZeneca Oncology

Aventis Oncology

Bristol Myers Squibb, S.L.

ELAN

Janssen Cilag

Laboratoris Dr. Esteve, S.A.

Lilly

Merck Farma y Química, S.A.

Pfizer

Pierre Fabre

Prasfarma

Productos Roche Oncology

Sanofi - Synthelabo



CatSalut

Servei Català
de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social