INSTITUTO REGIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
DEL NORTE

GOBIERNO REGIONAL
LA LIBERTAD

Resolución Directoral Nº 227-2020-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG

Trujillo, 15 de Setiembre de 2020

VISTO:

El expediente administrativo N° 0004187-2020 que contiene el Informe N° 289-2020-GRLL/GRSS-IRENNORTE-DG-DAME de fecha 11 de Setiembre de 2020, emitido por el Director (e) de la Dirección de Atención Medica Especializada del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN-Norte; quien solicita adoptar el documento técnico: Tratamiento Médico Oncológico de Linfoma Folicular del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y;

CONSIDERANDO:

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Luis Pinillos Ganoza"- IREN NORTE es un órgano desconcentrado que depende administrativamente de la Gerencia Regional de Salud del Gobierno Regional La Libertad y técnica y normativamente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; el mismo que está encargado de brindar servicios médicos especializados oncológicos a toda la zona Nor-oriente del país;

Que, mediante Informe N° 289-2020-GRLL/GRSS-IREN NORTE-DG-DAME, el Jefe (e) de la Dirección de Atención Médica Especializada, solicita que mediante acto resolutivo se autorice adoptar el uso del documento técnico: Tratamiento Médico Oncológico de Linfoma Folicular del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 129-2020-J/INEN;

REGION LA LIBERTAD V° B° DIRECCIÓN DE ATENCIÓN MEDICA ESPECIALIZADA GERENCIA REGIONAL DE SALUD IREN NORTE

En ejercicio de las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley Nº 27867 Ley Orgánica de Gobiernos Regionales, Decreto legislativo Nº 276, Decreto Supremo Nº 005-90-PCM; Resolución Ejecutiva Regional N° 2692-2019-GRLL/PRE y con las visaciones correspondientes;

SE RESUELVE:

REGION LA LIBERTAD V° B° ASESORÍA LEGAL GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

ARTICULO PRIMERO: ADOPTAR el uso del Documento Técnico: ***Tratamiento Oncológico Medico de Linfoma Folicular*** del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, el mismo que como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO: ENCARGAR la publicación de la presente Resolución en la Pág. Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte.

ARTICULO TERCERO: NOTIFICAR la presente Resolución Directoral a quienes corresponda en el modo y forma de Ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese

MAGV
FACB
UKTB
UPAE

Distribución
URRHH (01)
ADM (01)
Informática (01)
Archivo

REGION LA LIBERTAD GERENCIA REGIONAL DE SALUD IREN NORTE

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD

Marco Antonio Gálvez Villanueva
DIRECTOR GENERAL
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
"Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN-NORTE

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS Nº 129 2020 – J/INEN

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCION JEFATURAL

Lima, 01 de ABRIL del 2020

VISTO:

El Informe N° 090-2020-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, Memorando N° 276-2020-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 031-2020-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Informe N° 051-2020-DOM-DIMED/INEN, del Departamento de Oncología Médica, el Memorando N° 0074-2020-DIMED/INEN, de la Dirección de Medicina, el Informe N° 015-2020-CBS-DNCC-DICON/INEN, del Experto en Salud Pública – Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, el Informe N° 062-2020-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y el Informe N° 290-2020-OAJ/INEN emitido por la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

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

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", numeral 6.1.3, la Guía Técnica *(...) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica (...);*

Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN" tiene como finalidad es establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expidan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, logrando mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación cuyo objetivo es de estandarizar la estructura de los documentos normativos que emitan los órganos y/o unidades orgánicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Que, de manera institucional, debe manifestarse que el proyecto "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLOGICO DEL LINFOMA FOLICULAR", ha sido elaborado por el Departamento de Oncología Médica, por lo que la Oficina de Organización considera que su contenido cumple con los criterios establecidos en la norma interna y que no colisionan con la estructura orgánica y Funcional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, encontrándose acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;

Que, Mediante el Memorando N° 276-2020-OGPP/INEN de fecha 17 de febrero de 2020, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, mediante el Informe N° 031-2020-OO-OGPP/INEN de fecha 17 de febrero de 2020, la Oficina de Organización, emite opinión técnica favorable al proyecto de documento normativo denominado "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLOGICO DEL LINFOMA FOLICULAR";

Que, tomando en cuenta el sustento técnico por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización ha revisado y emite opinión técnica favorable al proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLOGICO DEL LINFOMA FOLICULAR", para su correspondiente aprobación;

Que, conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLOGICO DEL LINFOMA FOLICULAR", tiene por objetivo estandarizar el manejo médico oncológico de los pacientes con Linfoma Folicular (LF) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), tiene como finalidad contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con Linfoma Folicular (LF) mediante el manejo adecuado y oportuno de la patología en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN);

Que, conforme se desprende de los documentos de Vistos, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y la Oficina de Asesoría Jurídica han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

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

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. - APROBAR el "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLOGICO DEL LINFOMA FOLICULAR", tiene como finalidad contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con Linfoma Folicular (LF) mediante el manejo adecuado y oportuno de la patología en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el mismo que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

ARTÍCULO SEGUNDO. - ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO
TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA FOLICULAR

DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA

Lima – Perú
2020

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales
Sub jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General
Dirección de Control de Cáncer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General
Dirección de Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Sheila Vílchez Santillán
Directora General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Henry Gómez Moreno
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Rolando Henry Guerra Miller
Director Ejecutivo
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA FOLICULAR	Código: DT.DNCC.INEN.001	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2020	Versión V.01

Elaborado por:

- **Departamento de Oncología Médica**
  - M.C. Jule Vásquez Chávez
  - M.C. Shirley Quintana Truyenque
  - M.C. Lourdes López Chávez
  - M.C. Víctor Mallma Soto
  - M.C. Cindy Alcarraz Molina
  - M.C. Juan Carlos Haro Varas
  - M.C. Karina Aliaga Llerena
  - M.C. Ofelia Coanqui Gonzáles
  - M.C. Guillermo Valencia Mesías

- **Departamento de Patología**
  - M.C. Carlos Barrionuevo Cornejo
  - M.C. Sandro Casavilca Zambrano
  - M.C. Jaime Montes Gil
  - M.C. Melvy Guerrero Quiroga

Revisión y Validación:

- **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**
  - M.C. Iván Belzusarri Padilla
  - M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano
  - Lic. Yoseline Aznarán Isla

- **Oficina de Organización:**
  - Lic. Adm. Angel Ríquez Quispe
  - Bach. Sharon Flores Salazar

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL LINFOMA FOLICULAR	Código: DT.DNCC.INEN.001	
Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**	Implementación 2020	Versión V.01

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN 3
II. FINALIDAD 3
III. OBJETIVOS 3
3.1 OBJETIVO GENERAL 3
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 3
IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN 4
V. BASE LEGAL 4
VI. CONTENIDO 4
6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES 4
6.1.1 ABREVIATURAS 4
6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR 6
6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10 6
6.4 METODOLOGÍA 6
6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN 6
6.5 CONSIDERACIONES GENERALES 8
6.5.1 DEFINICIÓN 9
6.5.2 DIAGNÓSTICO DE LINFOMA FOLICULAR 9
6.5.3 ESTADIAJE DEL LINFOMA FOLICULAR 10
6.5.4 ESTIMACIÓN DEL PRONÓSTICO 11
6.5.5 TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR 13
6.5.5.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA FOLICULAR EN ESTADIO TEMPRANO (EC I y II) 13
6.5.5.2 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA FOLICULAR EN ESTADIO AVANZADO (III y IV) 14
6.5.5.3 MANTENIMIENTO (CONSOLIDACIÓN) POSTERIOR A PRIMERA LÍNEA 15
6.5.5.4 TRATAMIENTO DE RESCATE (RECAÍDA/REFRACTARIO) 15
6.5.5.5 MANTENIMIENTO (CONSOLIDACIÓN DE SEGUNDA LÍNEA) POSTERIOR A TRATAMIENTO DE RESCATE 16
6.5.6 EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL TRATAMIENTO 18
6.5.7 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 20
6.5.8 SEGUIMIENTO (Anexo N° 8) 22
VII. RESPONSABILIDADES 22
VIII. ANEXOS 23
ANEXO N° 2 INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO 25
ANEXO N° 3 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL LINFOMA FOLICULAR – OMS 2016 27
ANEXO N° 4 ESTADIAJE DEL LINFOMA FOLICULAR – ANN HARBOR 27

ESTADIAJE DEL LINFOMA FOLICULAR – ANN HARBOR 27
ANEXO N° 5 28
REGÍMENES DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA LINFOMA FOLICULAR 28
ANEXO N° 6 30
REGÍMENES DE TRATAMIENTO DE RESCATE PARA LINFOMA FOLICULAR 30
ANEXO N° 7 32
REGÍMENES DE MANTENIMIENTO PARA LINFOMA FOLICULAR 32
ANEXO N° 8 32
SEGUIMIENTO 32
IX. BIBLIOGRAFÍA 33

DIRECCION DE CONTROL DEL CANCER V°B° INEN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIRECCION GENERAL DISAD V°B° OPE

DIRECCION EJECUTIVA DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA V°B° INEN

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA MEDICA V°B° INEN

UNIDAD DE ORGANIZACION V°B°

I. INTRODUCCIÓN

El Linfoma Folicular (LF) es un trastorno linfoproliferativo indolente de células B del centro folicular caracterizado por linfadenopatía difusa, afectación de la médula ósea y esplenomegalia(1). Es el segundo Linfoma No Hodgkin (LNH) de células B más frecuente en el mundo después del Linfoma B difuso de célula grande (LBDCG), representando 15 % y el 30 % de los diagnósticos nuevos de linfoma y del 20-30 % del total de los Linfomas No Hodgkin(2). La incidencia anual se ha incrementado, aumentando de 2-3/100.000 habitantes durante la década del 50, a 5/100 000 hasta la actualidad(3).

En Perú, según el reporte del proyecto GLOBOCAN, en el año 2018 se produjeron 6985 casos nuevos. La incidencia dentro del grupo de los Linfomas No Hodgkin corresponde aproximadamente al 4 %(3).

Los resultados de tratamiento en el Linfoma Folicular han mejorado considerablemente en las últimas décadas, debido a la combinación de quimioterapia con anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab), que ha mejorado los ratios de respuesta, la sobrevida libre de progresión (PFS) y la sobrevida global (OS) en pacientes con enfermedad avanzada. El uso de Rituximab mantenimiento luego de terapia de primera línea (inducción) está asociado con una sobrevida libre de progresión (PFS) de 6 a 8 años y una sobrevida global de 87.4 % a los 6 años(25).

Sin embargo, a pesar de estos avances, el Linfoma No Hodgkin indolente permanece incurable, y la mayoría de pacientes puede eventualmente tener una recaída, y progresión rápida de enfermedad luego de primera línea de tratamiento con menor sobrevida. Los pacientes que fallan a un régimen que contiene Rituximab tienen limitadas opciones de tratamiento y un pobre pronóstico. Es por ello que, en la actualidad, con el desarrollo de nuevas terapias anti-CD20 se ha demostrado beneficio tanto en la recaída, así como en primera línea de tratamiento (en combinación con quimioterapia, quimioinmunoterapia y el mantenimiento posterior a la inducción, especialmente cuando el uso de Rituximab ya no tiene mayor beneficio.

El presente Documento Técnico contiene las recomendaciones para diagnóstico y tratamiento en pacientes con Linfoma Folicular basadas en la mejor evidencia científica disponible en la actualidad.

II. FINALIDAD

Contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con Linfoma Folicular (LF) mediante el manejo adecuado y oportuno de la patología en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el manejo médico oncológico de los pacientes con Linfoma Folicular (LF) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Establecer las directrices para el plan de trabajo de los pacientes con Linfoma Folicular.

3.2.2 Establecer las directrices para el tratamiento médico oncológico en los pacientes con Linfoma Folicular.

3.2.3 Establecer las directrices de la valoración histopatológica de los pacientes con Linfoma Folicular.

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones del presente Documento Técnico son de aplicación y de cumplimiento obligatorio de todo el personal de salud del Departamento de Oncología Médica y del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

V. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con autonomía administrativa y con Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, se calificó al INEN como Órgano Público Ejecutor.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud y su Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud y su Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales".
- Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA, que modifica la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Normas Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" aprobada por R.M. N° 540-2011/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, que aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA, que incorpora el numeral 8.7 en el capítulo VIII de Disposiciones Complementarias Transitorias de la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios – SISMED" aprobada con Resolución Ministerial N°116-2018/MINSA.
- Resolución Jefatural N° 207-2017-SIS, que aprueba la Directiva Administrativa N° 002-2017-SIS-GNF-V.01 "Directiva Administrativa que establece el Proceso de Valoración de las Prestaciones de Salud del Seguro Integral de Salud".
- Resolución Jefatural N° 276-2019-I/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".

VI. CONTENIDO

6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

6.1.1 ABREVIATURAS

ARA-C	Citarabina

ARL	AIDS-Related Lymphomas
AlloSCT	Trasplante Alogénico de Células Progenitoras
ASCT	Trasplante Autólogo de Células Progenitoras
AUC	Área Bajo la Curva
BCL2	B-Cell Lymphoma 2-Linfoma de Células B-2
CD4	Cluster of Differentiation 4
CD20	Cluster of Differentiation 20
CVP	Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona
CHOP	Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina y Prednisona
EPOCH	Etoposido, Prenisolona, Vincristina, Ciclofosfamida, Hidroxidaunorrubicina
FACS	Fluorescence-Activated Cell Sorter
FCM	Fludarabina, Ciclofosfamida, Mitoxantrona
FDG	Flúor-Deoxi-Glucosa
FLIPI	Índice de Pronóstico Internacional de Linfoma Folicular
G + B	Obinutuzumab + Bendamustina
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GPC	Guías de Práctica Clínica
HBSAg	Antígeno de Superficie
LBDCG	Linfoma B Difuso de Células Grandes
LDH	Deshidrogenasa Láctica
LF	Linfoma Folicular
LNH	Linfoma No Hodgkin
OS	Sobrevida Global
PET-CT	Tomografía de Emisión de Positrones
PFS	Sobrevida Libre de Progresión
RB	Rituximab, Bendamustina
RC	Respuesta Completa/ Remisión completa

R-CHOP	Rituximab, Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona
R-CVP	Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona
R-DHAP	Rituximab, Dexametasona, ARA-C, Cisplatino
R-ESHAP	Rituximab, Etopósido, Prednisona, ARA-C, Cisplatino
R-GEMOX	Rituximab, Gemcitabina. Oxaliplatino
R-ICE	Rituximab, Ifosfamida, Ciclofosfamida, Etopósido
RT	Radioterapia
TC	Tomografía Computarizada
ULN	Límite Superior Normal
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR

Tratamiento médico oncológico del Linfoma Folicular.

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10

LINFOMA FOLICULAR	
CÓDIGO CIE-10	NOMBRES DE NEOPLASIAS
C82	Linfoma Folicular
C82.0	Linfoma Folicular grado I
C82.1	Linfoma Folicular grado II
C82.2	Linfoma Folicular grado III, no especificado
C82.3	Linfoma Folicular grado IIIa
C82.5	Linfoma difuso centrofolicular
C82.6	Linfoma centrofolicular cutáneo
C82.8	Otros tipos de Linfoma Folicular
C82.9	Linfoma Folicular, no especificado

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN

- Las directrices del tratamiento médico citotóxico y terapia dirigida, se basan en las recomendaciones vertidas por las principales guías internacionales National Comprehensive Cancer Network (NCCN)(4), European Society for Medical Oncology

(ESMO)(5) y National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(6) y GITMO(7). La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada **(Anexo N° 1).**

- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (Tabla N° 1). Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(1, NCCN),** según corresponda.

Tabla N° 1: Jerarquización de la evidencia de la NCCN.

CATEGORÍA DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 6. 2019.

- La European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (Tabla N° 2). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(I, ESMO)**, según corresponda.

Tabla N° 2: Jerarquización de la evidencia de ESMO

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.	

Fuente: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016.

- La National Institute for Health and Care Excellence (NICE), realiza una "declaración de calificación" considerando la solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, el grado de consenso y los costos y la rentabilidad de una intervención. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(2016, NICE)**, según corresponda.
- La Sociedad Italiana de Hematología (SIE), con su sociedad afiliada: la Sociedad Italiana de Hematología Experimental (SIES), y el Grupo Italiano de Trasplante de Médula Ósea (GITMO), realizan una GPC en base a metodología GRADE. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(2013, SIE-SIES-GITMO)**, según corresponda.
- Con respecto a las directrices del tratamiento citotóxico y terapia biológica:
  - El presente Documento Técnico "Tratamiento Médico Oncológico de Linfoma Folicular", considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
  - La prescripción de las drogas se rige según el petitorio farmacológico institucional del INEN.

La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según normativa vigente.

6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN

- El proceso de implementación inicia con la difusión del Documento Técnico en el portal web del INEN (https://portal.inen.sld.pe/).
- Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud (reuniones clínicas, exposiciones, discusión de casos clínicos) y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como considerar al presente Documento Técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA.

6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

- La actualización del presente Documento Técnico será con una frecuencia de cada 3 años.
- La actualización se realizará en un periodo menor en caso se presenten las siguientes circunstancias:
  - Nuevas intervenciones diagnósticas y/o manejo avalado por Guías de Práctica Clínicas internacionales.
  - Reciente aprobación de productos farmacéuticos por la agencia regulatoria nacional – DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA o EMA.
  - Indicaciones consideradas en el Documento Técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

- El presente Documento Técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico del médico oncólogo tratante para la decisión del tratamiento médico.

- La elección del tratamiento médico oncológico se realizará valorando el estadío clínico, diagnóstico anatomopatológico, índice pronóstico internacional; y condición clínica del paciente.
- El diagnóstico patológico será realizado por el Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio patológico de otra institución, se procederá con su revisión por el Departamento de Patología, de no contar con material histológico suficiente se solicitará nueva biopsia del órgano afectado, nuevo aspirado de medula ósea y nueva biopsia de hueso.
- El diagnóstico molecular será realizado por el Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio molecular de otra institución, se aceptarán estudios estandarizados pertenecientes al MINSA.

6.5.1 DEFINICIÓN

El Linfoma Folicular (LF) es una enfermedad del subgrupo de Linfomas No Hodgkin de origen de células B. Se define como una neoplasia maligna de células B de centro folicular (centrocitos o centroblastos), que tiene un patrón histológico folicular o parcialmente folicular. La característica de la enfermedad es que los centrocitos presentan una falla en la apoptosis, producida por un rearreglo cromosómico [t(14:18)], que conlleva a la expresión del linfoma de células B tipo 2 (BCL-2) con la persistencia de su efecto antiapoptótico. El curso usual de este linfoma está caracterizado por un patrón de alta tasa de respuesta al tratamiento, con respuestas cada vez menos duraderas con las siguientes líneas de tratamiento y una supervivencia relativamente prolongada comparado con otros linfomas B(1).

6.5.2 DIAGNÓSTICO DE LINFOMA FOLICULAR

El diagnóstico, en lo posible, debe basarse en una muestra de tejido obtenido mediante biopsia escisional con el fin de garantizar la adecuada definición de la arquitectura tumoral y del grado histológico. En casos en que este tipo de biopsia no sea posible, una biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes puede ser adecuada. En ningún caso el diagnóstico definitivo debe basarse en una biopsia por aspiración con aguja fina, ya que el diagnóstico citológico no es suficiente(4).

El reporte histológico debe ser de acuerdo a la clasificación de la WHO actual **(Anexo N° 2)**. Los grados del Linfoma Folicular (LF) en las biopsias ganglionares está de acuerdo al número de centroblastos/campo de alta potencia, método propuesto por la Organización Mundial de la Salud **(Tabla 3)**.

El Linfoma Folicular grado 3B (que muestra grupos de centroblastos sin centrocitos) se considera un linfoma agresivo y se trata como tal (tratamiento de un linfoma B agresivo), mientras que los grados 1, 2 y 3A deben tratarse como una enfermedad indolente. Se recomienda la revisión de las biopsias por un patólogo experto, especialmente en el grado 3A o 3B, si el patrón de infiltración es atípico (áreas difusas, incluso con células pequeñas)(5).

Tabla 3. Grados de Linfoma Folicular

GRADO	DESCRIPCIÓN
1/I	≤ 5 centroblastos/campos de alta potencia.
2/II	6 –15 centroblastos/campos de alta potencia.
3A*/IIIA	> 15 centroblastos/campos de alta potencia, centroblastos entremezclados con centrocitos.
3B*/IIIB	> 15 centroblastos/ campos de alta potencia, solo láminas de blastos.
Notas: Equivalencia de campo de alto poder: 0.159 mm^2 *En el grado 3A o 3B, si la infiltración presenta un patrón atípico (áreas difusas, incluso con pequeñas células) se recomienda una prueba de hematopatología. A: no hay síntomas B: fiebre inexplicable de > 38°C, empapando sudores nocturnos; o pérdida de > 10 % de peso corporal dentro de los 6 meses	

Fuente: Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5): v83-v90.

6.5.3 ESTADIAJE DEL LINFOMA FOLICULAR

El estadiaje de Linfoma Folicular se realiza según el sistema de Ann Arbor **(Anexo N° 3).**

Dado que el tratamiento depende en gran medida de la etapa de la enfermedad, es importante la estadificación inicial exhaustiva, especialmente en la pequeña proporción de pacientes con estadios iniciales I y II (10 %-15 %). Para iniciar el tratamiento se debe incluir una tomografía computarizada (TC) del cuello, tórax, abdomen y pelvis, y un aspirado de médula ósea con biopsia de hueso, con la finalidad de verificar el riesgo antes de iniciar el manejo del paciente La **Tabla 4**, resume la propuesta de exámenes clínicos a considerar para el estadiaje adecuado:

Tabla 4. Exámenes clínicos a considerar para el estadiaje

EXÁMENES	CARACTERÍSTICAS
Historial	Síntomas B
Exploración física	Ganglios linfáticos periféricos, hígado, bazo.
Exámenes auxiliares	• Conteo sanguíneo y diferencial (Opcional: FACS en sangre periférica) • PCR para el reordenamiento en BCL2 • LDH, ácido úrico • Electroforesis (opcional: fijación inmune) • β2 microglobulina (FLIPI 2)
Serología	• Hepatitis B, C y serología de HIV, RPR sífilis, HTLV-1 • En pacientes con serología positiva para hepatitis B incluyendo portadores ocultos (HBSAg negativo y anticore total positivo), se recomienda medicación antiviral y monitorización regular de HBV DNA (categoría I A, ESMO).
Imágenes	• Tomografía computarizada (TC) de cuello, tórax, abdomen, pelvis (PET–CT[a] recomendado; el LF es ávido por FDG y el PET permite la identificación de un mayor número de áreas nodales y extranodales comparados con TC). Opcional: ultrasonido abdominal) • TC cerebral y/o RMN cerebral en algunos casos seleccionados.

EXÁMENES	CARACTERÍSTICAS
Medula Ósea[b]	• Histología • Inmunohistoquímica: CD20, CD3, CD10, BCL2, BCL6 y Ki67 (MIB-1). • Citología. • Opcional: FACS, PCR para reordenamiento BCL2.
Toxicidad	• Electrocardiograma, ecografía del corazón (antes de administrar antraciclinas y como evaluación previa a trasplante autólogo) • Depuración de creatinina. • Asesoramiento reproductivo en pacientes jóvenes.
Notas: a: Para confirmar la enfermedad localizada o en caso de sospecha de transformación. SIE-SIES-GITMO, 2013. b: Si lo indica clínicamente. FACS, fluorescence-activated cell sorting PCR: reacción en cadena polimerasa; LDH: lactate deshidrogenasa; FLIPI 2: Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; CT: tomografía computarizada; PET–CT: tomografía por emisión de positrones; ASCT: trasplante autólogo de células progenitoras.	

Fuente: Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5): v83-v90.

6.5.4 ESTIMACIÓN DEL PRONÓSTICO

En pacientes con Linfoma Folicular se recomienda evaluar el pronóstico mediante el Índice Pronóstico Internacional de Linfoma Folicular 1 (FLIPI por sus siglas en inglés)(8).
Este índice considera 5 criterios (factores de riesgo), cada 1 con valor de 1 punto **(Tabla 5)**.

Tabla 5. Índice Pronóstico Internacional de Linfoma Folicular 1 (FLIPI)

PARÁMETROS	DEFINICIÓN DE FACTORES DE RIESGO
Sitios nodales	≥ 5 áreas nodales afectadas.
Edad	Edad ≥ 60 años.
Marcador sérico (LDH)	LDH elevado (> ULN)
Estadío	Estadío III-IV según Ann Arbor.
Hemoglobina	Hemoglobina < 12 g/dL
0-1 factores de riesgo: bajo riesgo; 2 factores de riesgo: riesgo intermedio; ≥3 factores de riesgo: alto riesgo. LDH: Lactato deshidrogenasa, ULN: límite superior normal	

Fuente: NCCN Guidelines. B-Cell Lymphomas. Version 6.2019.

En el 2009 se publicó el Índice Pronóstico Internacional de Linfoma Folicular 2 **(Tabla 6)**, el cual considera 5 parámetros(9):

Tabla 6. Índice Pronóstico Internacional de Linfoma Folicular 2 (FLIPI)

PARÁMETROS	DEFINICIÓN DE FACTORES DE RIESGO
Sitios nodales	Diámetro largo de la adenopatía de mayor tamaño > 6 cm.
Edad	Edad mayor de 60 años.
Beta 2 microglobulina	Beta 2 Microglobulina elevada
Estadío	Compromiso de médula ósea
Hemoglobina	Hemoglobina < 12 g/dL
0-1 factores de riesgo: bajo riesgo; 2 factores de riesgo: riesgo intermedio; 3-5 factores de riesgo: alto riesgo. LDH: Lactato deshidrogenasa	

Fuente: Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5): v83-v90.

La presencia de alguno de los criterios previamente señalados se cuantifica con 1 punto, como se muestra en la **Tabla 7**, que integra los 2 índices pronósticos:

Tabla 7. Clasificación de riesgo según puntaje FLIPI 1 y 2

RIESGO	PUNTAJE
Bajo	≤ 1
Intermedio	2
Alto	≥ 3

Fuente: FLIPI 1: Solal Celigny, et al. Blood 2004; 104: 1258-1265.

El grupo francés de estudio del Linfoma Folicular (GELF) determinó ciertas características clínicas y laboratoriales para dar tratamiento ("criterios de alta carga tumoral")(10) las cuales se muestran en la **Tabla 8.**

Tabla 8. Criterios de alta carga tumoral en LF – GELF

PARÁMETROS	CRITERIOS DE ALTA CARGA TUMORAL
Nódulos linfáticos	Masa ganglionar o extraganglionar con un diámetro ≥ 7 cm o compromiso de ≥ 3 áreas ganglionares, cada uno con un diámetro de ≥ 3 cm.
Bazo	Esplenomegalia sintomática
Complicación (potencial)	Compresión de órganos por tumor o derrame pleural o peritoneal (ascitis).
Marcadores serológicos	LDH o β2-microglobulina elevada
Presentación clínica	Presencia de síntomas B
Citopenias	Leucocitos < 1.0 x 10^9/L y/o plaquetas < 100 x 10^9/L)
Leucemia	> 6.0 x 10^9/L células malignas

Fuente: NCCN Guidelines. B-Cell Lymphomas. Versión 6.2019.

6.5.5 TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR

6.5.5.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA FOLICULAR EN ESTADIO TEMPRANO (EC I y II)

Aproximadamente el 15 % al 30 % de los pacientes que son diagnosticados con Linfoma Folicular, presentan enfermedad localizada (estadios clínicos I o II)(11)(12). Algunos años atrás el tratamiento del LF localizado tenía pocas alternativas de tratamiento por la falta de ensayos clínicos aleatorios de fase III en esta subpoblación poco comunes. Por ello, se consideró analizar los datos de series retrospectivas y mantener como tratamiento estándar la radioterapia (RT) para pacientes con LF localizada(13).

RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO EN ESTADIO TEMPRANO (EC I-II)		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con Linfoma Folicular en estadios I y II sin enfermedad bulky asintomáticos, se recomienda observación(14).	**IIB, ESMO 2013, SIE-SIES-GITMO**
2	En pacientes con Linfoma Folicular en estadios I y II con enfermedad limitada (localizada, enfermedad contigua, baja carga tumoral) no bulky, se recomienda radioterapia (RT) (campo involucrado, 24 Gy) especialmente si los ganglios linfáticos pueden ser tratados en un mismo campo de radioterapia(15).	**2A, NCCN IIB, ESMO 2016, NICE (sólo incluyen EC I) 2013, SIE-SIES-GITMO**
3	En pacientes con Linfoma Folicular en estadios I y II asintomáticos y para quienes el tratamiento de radioterapia no ha sido adecuado, se recomienda observación(14).	**2A, NCCN IVB, ESMO**
4	En casos seleccionados de pacientes con Linfoma Folicular EC I-II sin enfermedad bulky, se recomienda monoterapia con Rituximab para evitar los efectos adversos de la radioterapia (ejemplo: mucositis, hipotiroidismo, mielosupresión)(16).	**2A, NCCN IIB, ESMO**
5	En pacientes con Linfoma Folicular EC I-II con alta carga tumoral, sintomáticos o en quienes la radioterapia no es aplicable (ejm: hígado, riñón), se recomienda terapia sistémica como se indica para etapas avanzadas(14).	**IVB, ESMO**
6	En pacientes con linfoma folicular EC I-II con enfermedad bulky y síntomas, se recomienda quimioterapia + Rituximab u Obinutuzumab*(17).	**2A, NCCN**
7	En los pacientes con Linfoma Folicular EC I y II candidatos a tratamiento (gran carga tumoral, o factores de alto riesgo), se recomienda quimioinmunoterapia en combinación con Rituximab u Obinutuzumab*(17).	**2A, NCCN 2016, NICE**
*En el estudio GALLIUM, que evaluó Obinutuzumab con quimioterapia como primera línea de tratamiento incluyó pacientes con las siguientes características: Performance status (PS) de ECOG de 0-2, enfermedad en estadío III/IV o enfermedad bulky (es decir, con un diámetro tumoral de 7 cm o más) y necesidad de tratamiento según los criterios de GELF.		

6.5.5.2 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA FOLICULAR EN ESTADIO AVANZADO (III y IV)

En la mayoría de pacientes con enfermedad avanzada EC III-IV, no se ha establecido aún una terapia con intención curativa. Ya que en el curso natural de la enfermedad se producen regresiones espontáneas en el 10-20 % de casos y varía caso por caso, la terapia sólo debe ser iniciada ante la ocurrencia de síntomas, incluyendo síntomas B, deterioro hematopoyético, enfermedad bulky, compresión de órganos vitales, ascitis, efusión pleural o progresión rápida del linfoma (criterios de GELF)(categoría IA, ESMO)(10).

RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO EN ESTADIO AVANZADO (EC III-IV)		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con Linfoma Folicular en estadíos III-IV sin criterios de tratamiento (criterios de GELF), se recomienda observación como una opción de manejo (especialmente en pacientes con adecuado status performance)(10).	**1, NCCN IIB, ESMO 2016, NICE 2013, SIE-SIES-GITMO**
2	En pacientes con Linfoma Folicular sin enfermedad bulky en estadíos III-IV, se recomienda Rituximab en combinación con quimioterapia como: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona (CHOP) o Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona (CVP), o Bendamustina para lograr una remisión completa y una sobrevida libre de progresión prolongada(18)(19).	**2A, NCCN IB, ESMO 2016, NICE 2013, SIE-SIES-GITMO**
3	En pacientes con Linfoma Folicular EC III-IV con criterios de tratamiento, se recomienda Rituximab u Obinutuzumab* en combinación con Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona (CVP) como una opción de manejo(17)(19).	**2A, NCCN 2013, SIE-SIES-GITMO**
4	En pacientes con Linfoma Folicular EC III-IV con criterios de tratamiento, se recomienda Rituximab u Obinutuzumab* en combinación con Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona (CHOP) como una opción de manejo(17)(20)(21).	**2A, NCCN 2013, SIE-SIES-GITMO**
5	En pacientes con Linfoma Folicular EC III-IV con criterios de tratamiento, se recomienda Rituximab u Obinutuzumab* en combinación con Bendamustina como una opción de manejo(17)(22).	**2A, NCCN 2013, SIE-SIES-GITMO**
6	En pacientes con Linfoma Folicular en EC III y IV sin enfermedad bulky, se recomienda quimioinmunoterapia combinada para remisiones a largo plazo y mantenimiento con Rituximab u Obinutuzumab*(17)(23)(24).	**2A, NCCN IIB, ESMO**
*En el estudio GALLIUM que evaluó Obinutuzumab con quimioterapia como primera línea de tratamiento incluyó pacientes con las siguientes características: Performance status de ECOG PS de 0-2, enfermedad en estadío III/IV o enfermedad en estadio bulky (es decir, con un diámetro tumoral de 7 cm o más) y necesidad de tratamiento según los criterios de GELF.		

6.5.5.3 MANTENIMIENTO (CONSOLIDACIÓN) POSTERIOR A PRIMERA LÍNEA

RECOMENDACIONES PARA MANTENIMIENTO (CONSOLIDACIÓN) POSTERIOR A PRIMERA LÍNEA		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con Linfoma Folicular grado histológico 1-3A avanzado (EC III-IV) con respuesta ≥ parcial (al menos respuesta parcial) a Rituximab y quimioterapia de primera línea, se recomienda mantenimiento con Rituximab cada 8 semanas por 12 dosis, como una opción de manejo según el beneficio demostrado en el estudio PRIMA(25).	**1, NCCN IB, ESMO 2013, SIE-SIES-GITMO**
2	En pacientes con Linfoma Folicular grado histológico 1-3A avanzado (EC III-IV) con respuesta a Obinutuzumab y quimioterapia primera línea, se recomienda mantenimiento con Obinutuzumab 1000 mg cada 8 semanas por 12 dosis como una opción de manejo(17).	**2A, NCCN**
3	En pacientes con Linfoma Folicular recurrente tardío o sin exposición previa a anti CD20, se recomienda mantenimiento con Rituximab u Obinutuzumab(17).	**2A, NCCN IB, ESMO 2013, SIE-SIES-GITMO**

6.5.5.4 TRATAMIENTO DE RESCATE (RECAÍDA/REFRACTARIO)

Se considera refractario a aquel Linfoma Folicular (LF) que presenta progresión de la enfermedad durante el tratamiento con Rituximab o hasta 6 meses después de la última dosis de Rituximab(16). En la recaída, es recomendable obtener una nueva biopsia quirúrgica para excluir transformación a un linfoma agresivo.

La selección de un tratamiento de rescate depende de la eficacia de regímenes previos. En recaídas tempranas (< 12-24 meses), un esquema sin resistencia cruzada es preferido (Bendamustina luego de CHOP y viceversa). Rituximab debe ser añadido si el régimen previo alcanzó > 6-12 meses de duración de remisión (categoría V B; ESMO).

RECOMENDACIONES GENERALES PARA TRATAMIENTO DE RESCATE		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con Linfoma Folicular sensible a Rituximab, se recomienda segunda línea de quimioterapia + Rituximab como una opción de tratamiento(4): • R-CVP o R-CHOP (Si recibieron en la primera línea Rituximab + Bendamustina) • Rituximab + Bendamustina (RB) • Rituximab + Etopósido + Prednisolona + ARA-C + Cisplatino (R-ESHAP) • Rituximab + ICE (R-ICE) • Rituximab + DHAP (R-DHAP)	**2A, NCCN 2016, NICE 2013, SIE-SIES-GITMO**

	• Rituximab + Fludarabina + Ciclofosfamida + Mitoxantrona • Rituximab + Gemcitabina + Oxaliplatino (R-GEMOX)	
2	En pacientes con Linfoma Folicular, se recomienda segunda línea con quimioterapia + Obinutuzumab como una opción de manejo(27)(28).	**2A, NCCN**
3	En pacientes no candidatos a tratamiento con "intención curativa" o criterios de fragilidad (unfit) en recaída sintomática(4): • Bendamustina en monoterapia. • Rituximab en monoterapia (preferido) (375 mg/m² semanas por 4 dosis). • Ciclofosfamida en pauta oral continua (asociada o no a esteroides).	**2A, NCCN** **IIB, ESMO**
4	Recientemente, la opción libre de quimioterapia del esquema R2 (Lenalidomida +/- Rituximab) deberá de ser valorada como una opción de futuro para pacientes seleccionados(29)(30).	**2A, NCCN** **ID, ESMO**

6.5.5.5 MANTENIMIENTO (CONSOLIDACIÓN DE SEGUNDA LÍNEA) POSTERIOR A TRATAMIENTO DE RESCATE

RECOMENDACIONES PARA MANTENIMIENTO DESPUÉS DE RESCATE		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes que recaen luego de primera línea de quimioinmunoterapia (Rituximab + quimioterapia) y alcanzan una respuesta a la reinducción con Rituximab y quimioterapia, se recomienda mantenimiento con Rituximab(26)(31).	**1, NCCN 2013, SIE-SIES-GITMO**
2	En pacientes con Linfoma Folicular con una recurrencia temprana (6-12 meses) y refractario/resistente a Rituximab, se recomienda mantenimiento con Obinutuzumab(27).	**2A, NCCN**

6.5.5.6 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

RECOMENDACIONES GENERALES PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ASCT) está indicado en los pacientes en primera recaída de alto riesgo (menor de 24 meses) que han demostrado quimiosensibilidad a través una respuesta completa o respuesta parcial luego de un tratamiento de rescate. El ASCT también está indicado en los pacientes en segunda o posterior recaída(32)(33).	**2A, NCCN** **IB, ESMO** **2016, NICE** **2013, SIE-SIES** **GITMO**

El trasplante alogénico (AlloSCT) está indicado en recaída luego de trasplante autólogo, especialmente en pacientes con recaída temprana y enfermedad refractaria (categoría 2A, NCCN) (categoría IV B, ESMO). La disponibilidad de un donante compatible, la colecta frustra de progenitores hematopoyéticos y la preferencia del paciente debe ser considerado para tomar esta decisión (33).

6.5.5.7 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

Un estudio observacional no controlado metacéntrico de cohorte incluyó pacientes infectados por VIH con AIDS-Related Lymphomas (Linfomas relacionados a SIDA; en inglés ARL) diagnosticados entre enero de 2005 y diciembre de 2008 en Alemania (n = 163). Los pacientes con ARL CD20 positivo tuvieron una supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS) significativamente mejores que los pacientes con ARL CD20 negativa HR: 0,28; IC 95 %: 0,15-0,53 y HR: 0,29; IC 95 %: 0,16-0,53. En casos positivos para CD20, el uso de Rituximab se asoció con una mejor OS y PFS (n = 128, HR: 0,48, IC 95 % 0,25-0,93 y HR: 0,47, IC 95 % 0,26 0,86, incluso en pacientes con deficiencia inmunitaria grave en el diagnóstico de ARL (recuento de células T CD4 < 100 células/ml, n = 33; OS: cociente de riesgo 0,25; IC 95 %: 0,07-0,90.

En el análisis multivariado, los recuentos de células T CD4 de más de 100 células/ml y el uso de Rituximab se asociaron para mejorar el tratamiento y la PFS. En total, hubo 12 muertes asociadas a poliquimioterapia, que no se relacionaron con regímenes terapéuticos específicos ni con el uso de Rituximab(34).

En conclusión, los pacientes con ARL positiva para CD20, el recuento de células T CD4 en el momento del diagnóstico de ARL y el uso de Rituximab tuvieron un fuerte impacto en la supervivencia. Rituximab fue beneficioso en los ARL incluso en el contexto de una deficiencia inmunitaria grave y no se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves(34). El rol de Rituximab con quimioterapia en pacientes con VIH ha sido bien documentado, en varios estudios han sugerido que hay un beneficio de la adición de Rituximab a CHOP o quimioterapia EPOCH en pacientes con CD4 de 50 a 100/mm3 con fiebres neutropénicas e infecciones.

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON VIH		
N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con Linfoma Folicular no tratados previamente, con infección por VIH y con recuento de CD4 > 50/mm3, se recomienda primera línea Rituximab-CHOP o Rituximab-EPOCH(34).	**2A, NCCN**

Con respecto a la dosificación de Ciclofosfamida dependiendo del recuento de la cantidad de CD4:

- Si el recuento basal de CD4 es > 200 células/mm2: iniciar Ciclofosfamida a 750 mg/m².
- Si el recuento basal de CD4 es 50-200 células/mm2: iniciar la Ciclofosfamida a 375 mg /m².
- Para los recuentos basales de CD4 < 50 células /mm², no se han publicado dosis de Ciclofosfamida superiores a 187.5 mg /m².

- Para el ciclo 1, considerar una dosis inicial de 187.5 mg/m2 y considerar la terapia inicial con EPOCH solo con la adición de Rituximab en ciclos futuros si el EPOCH es tolerado y/o el recuento de CD4 ha mejorado con la terapia antirretroviral concurrente (35).

6.5.6 EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL TRATAMIENTO

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL TRATAMIENTO	
TIPO DE EVENTO	**CARACTERISTICAS**
Espera cautelosa/ (Observación)/ Watch and wait/ Vigilancia clínico - biológica activa	Estrategia de tratamiento que produce ansiedad a los pacientes, puesto que deben esperar hasta que la enfermedad se haya vuelto agresiva para obtener tratamiento activo. No obstante, es válida si tenemos en cuenta el pronóstico de esta enfermedad en comparación con otros tipos de cáncer.
Radioterapia	• La mayoría de las personas tendrán algunos efectos secundarios, pero con frecuencia son leves. Los efectos secundarios son variables de un individuo a otro. • La radioterapia puede producir efectos secundarios en los órganos directamente irradiados, pero también en los tejidos u órganos cercanos no susceptibles de protegerse de los rayos X. La combinación de radioterapia con quimioterapia puede incrementar los efectos adversos. Los síntomas y signos varían de acuerdo con la parte del cuerpo que se irradia. Por ejemplo: en cabeza y cuello pueden afectarse las glándulas salivales y provocar xerostomía. A pesar de ello, la mayoría de los efectos secundarios son transitorios. • Algunos efectos secundarios a largo plazo pueden tardar meses y, en ocasiones, años, en aparecer como resequedad de la piel y telangiectasias. • En raras ocasiones pueden aparecer segundas neoplasias.
Inmunoterapia (Anticuerpo monoclonal-Rituximab)	• Efectos secundarios relacionados con la infusión: reacciones alérgicas, como síntomas similares al catarro común, disnea, sibilancias, fiebre, mialgias, enrojecimiento y prurito, edema en labios, lengua, garganta y rostro, hipotensión arterial y dolor torácico. • En el caso de sufrir efectos secundarios relacionados con la infusión, esta debe interrumpirse y volver a iniciarse cuando hayan desaparecido todos los síntomas. • Efectos adversos: - Fiebre (53 %) - Escalofríos (33 %) - Susceptibilidad a infecciones (31 %) - Astenia (26 %) - Náuseas (23 %) - Angioedema (11 %) - Mareos (10 %) - Vómitos (10 %)

	- Hematología: leucopenia (14 %), linfopenia (48 %), neutropenia (14 %), trombocitopenia (12 %)
Quimioterapia	• La quimioterapia produce con mucha frecuencia efectos secundarios que dependen del fármaco y de la dosis empleada. Ciertas combinaciones aumentan la toxicidad. La naturaleza, frecuencia y gravedad de los efectos secundarios varían para cualquier combinación de fármaco quimioterapéutico usado. • Existen terapias de apoyo eficaces para algunos de estos efectos secundarios y es posible tratarlas. • Los efectos secundarios que se sabe que ocurren con uno o varios fármacos quimioterapéuticos que se usan en estos momentos para el Linfoma Folicular y más frecuentes son: - Anemia, trombocitopenia, leucopenia. - Astenia. - Fiebre, escalofríos, mialgias y síntomas gripales. - Estomatitis, mucositis. - Náuseas, vómitos y diarrea. - Algunos de los fármacos pueden provocar oliguria, coloración amarillenta de la orina (Doxorubicina) - Amenorrea, oligomenorrea (por ejemplo: doxorrubicina, ciclofosfamida y Mitoxantrona) o hipermenorrea (por ejemplo: Mitoxantrona). En los hombres existe también un riesgo de infertilidad.
Otros efectos secundarios que pueden ocurrir con frecuencia	• Dolor óseo, constipación (en el caso de la vincristina). Constipación también puede aparecer como resultado de algunos fármacos administrados para prevenir las náuseas y los vómitos. • La Doxorrubicina puede provocar miocarditis. Es importante la evaluación de la función cardíaca antes de la administración. • En raras ocasiones, la Doxorrubicina puede provocar leucemia o segundas neoplasias • En general, todos los efectos secundarios deben notificarse tan pronto como aparezcan.

Fuente:

- Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Tendler CL, Brice P, Haioun C, et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. J Clin Oncol. 1998;16(7):2332-8.
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma
- Marcus R, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26:4579-4586
- Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus Rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 381: 1203-1210.
- Hainsworth JD, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent Non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002; 20:4261-4267.
- Martinelli G, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. J Clin Oncol 2010; 28:4480-4484.

- Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9759):42-51.
- Van Oers MHJ, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized Intergroup Study. J Clin Oncol 2010; 28:2853-2858
- Sehn LH, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17:1081-1093.
- Martin P, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). Ann Oncol 2017; 28:2806-2812
- Morschhauser F, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. N Engl J MEd 2018; 379:934-947

6.5.7 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

OBINUTUZUMAB

La quimioinmunoterapia basada en Rituximab (anticuerpo quimérico anti-CD20 tipo I) ha mejorado resultados en pacientes con Linfoma Folicular. El uso de Rituximab de mantenimiento luego de inducción está asociado con una mediana de PFS de 6 a 8 años y una OS estimada de 87.4 % a 6 años. No obstante, la mayoría de los pacientes puede tener una recaída, y la progresión rápida de enfermedad luego de primera línea de tratamiento está asociado con menor supervivencia(27).

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 tipo II que tiene menor citotoxicidad dependiente de complemento, pero mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, fagocitosis y mayores efectos directos de muerte de células B. Ha demostrado beneficio en el tratamiento de LF, así como la actividad antitumoral de Obinutuzumab combinado con quimioterapia se ha observado en pacientes con Leucemia linfocítica crónica, en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolentes y agresivos previamente tratados, y en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolentes refractarios a Rituximab(27).

A. OBINUTUZUMAB EN LF REFRACTARIO A RITUXIMAB

Los pacientes que fallan a un régimen que contiene Rituximab tienen escasas opciones de tratamiento y un pobre pronóstico. Bendamustina como monoterapia ha mostrado 75-80 % de alcanzar una respuesta en este escenario, pero el beneficio es corto, con una mediana de PFS de 7-9 meses. Es por ello, que con el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20 se ha podido mejorar los resultados cuando Rituximab no tiene mayor beneficio(27).

En el estudio GADOLIN, fase III, abierto, multicéntrico, se estudió el uso de Obinutuzumab + Bendamustina vs. Bendamustina monodroga (a dosis de 120 mg/m^2) en pacientes con Linfoma No Hodgkin CD20 (+) indolentes refractarios a Rituximab (n = 396). El objetivo primario fue PFS. La refractariedad a Rituximab está definida como la falla a respuesta al tratamiento, o progresión durante cualquier régimen que contiene Rituximab (monoterapia o en combinación con quimioterapia), o progresión dentro de los 6 meses de la última dosis de Rituximab, en la inducción o mantenimiento (27).

Estudio GADOLIN (Obinutuzumab + Bendamustina vs. Bendamustina monodroga en pacientes con Linfoma No Hodgkin CD20 (+) indolente refractario a Rituximab (categoría 2A, NCCN)(27).

INDUCCIÓN			
OBINUTUZUMAB	1000 mg	EV	Ciclo 1: Día 1, 8 y 15; seguido de 1000 mg Día 1 los siguientes ciclos (2-6 ciclos).
BENDAMUSTINA	90 mg/m^2	EV	Días 1-2 de cada ciclo, durante el periodo de inducción.
MANTENIMIENTO			
OBINUTUZUMAB	1000 mg	EV	Día 1 cada 2 meses por 2 años (o hasta progresión de enfermedad)

Como resultados, luego de una mediana de seguimiento de 21.9 meses en el grupo de la combinación y 20.3 meses en el grupo de Bendamustina monodroga, se obtuvo una mayor PFS en el grupo Obinutuzumab + Bendamustina (mediana no alcanzada, IC 95 %, 22.5-no estimado) comparado con Bendamustina monoterapia (14.9 meses, 12.8-16.6), HR: 0.55, IC 95 %, 0.40-0.74, P = 0.0001. Eventos grado 3-5 fueron mayores en el grupo Obinutuzumab + Bendamustina (68 %) comparado con Bendamustina monoterapia (62 %). Los eventos grado 3 o mayores más frecuentes fueron neutropenia (33 % vs. 22 %), trombocitopenia (11 % vs. 16 %), anemia (8 % vs. 10 %) y reacciones relacionadas a la infusión (11 % vs. 6 %) en Obinutuzumab + Bendamustina y Bendamustina monodroga, respectivamente(27).

Como conclusión, Obinutuzumab + Bendamustina seguido de Obinutuzumab mantenimiento mejoró la eficacia vs. Bendamustina monodroga en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente refractario a Rituximab.

Una actualización del estudio GADOLIN (presentado el 13 noviembre 2019) mostró que luego de un seguimiento a 2 años, se obtuvo una mediana de OS de 88.3 vs. 65.6 meses a favor de Obinutuzumab (G) + Bendamustina (B) comparado con Bendamustina (HR: 0.77, IC 95 %, 0.57-1.03, P = 0.0810, reducción de riesgo 23%) en todos los pacientes con LNH. En los pacientes con LF, se tuvo una mediana de PFS de 24.1 vs. 13.7 meses a favor de G + B (HR: 0.51, IC 95 %, 0.39-0.67, P < 0.0001) y una mediana de OS no alcanzada (NR) vs. 60.3 meses (HR: 0.72, IC 95 %: 0.51-0.98, P = 0.0343). El análisis final del estudio GADOLIN mostró que G + B está asociado con un 43 % de reducción en el riesgo de progresión o muerte comparado con B en pacientes con LNH indolente refractario a corticoides y un 49 % de reducción en pacientes con LF, con un beneficio además en la OS en pacientes con LF. No hubo nuevos eventos adversos reportados en el seguimiento(36).

B. OBINUTUZUMAB EN LF EN PRIMERA LÍNEA

En el estudio GALLIUM, fase III randomizado, se comparó la eficacia y seguridad de inducción (primera línea) con Obinutuzumab vs. Rituximab, cada uno combinado con quimioterapia, seguido de mantenimiento con el mismo anticuerpo monoclonal, en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente (Linfoma Folicular o Linfoma de la zona marginal) sin tratamiento previo. El objetivo primario del estudio fue PFS en pacientes con Linfoma Folicular (n = 1202)(17).

Estudio GALLIUM (Obinutuzumab + quimioterapia vs. Rituximab + quimioterapia en pacientes con Linfoma Folicular sin tratamiento previo (categoría 2A, NCCN)(17).

INDUCCIÓN			
OBINUTUZUMAB	1000 mg	EV	Ciclo 1: Día 1, 8 y 15; seguido de 1000 mg Día 1 los siguientes ciclos
QUIMIOTERAPIA	CHOP	EV	6-8 ciclos
	CVP	EV	6-8 ciclos
	BENDAMUSTINA	EV	90 mg/m² Días 1-2 de cada ciclo, durante el periodo de inducción
MANTENIMIENTO			
OBINUTUZUMAB	1000 mg	EV	Día 1 cada 2 meses por 2 años

Como resultados, luego de una mediana de seguimiento de 34.5 meses, se obtuvo un significativo menor riesgo de progresión, recaída, o muerte con quimioterapia basada en Obinutuzumab (3 year-PFS: Obinutuzumab 80.0 % vs. Rituximab 73.3 %, HR: 0.66, IC 95 %, 0.51 - 0.85, P = 0.001). Los ratios de respuesta fueron similares en ambos grupos (Obinutuzumab 88.5 % vs. 86.9 % Rituximab) así como la OS. Eventos adversos grado 3 - 5 fueron más frecuentes en el grupo Obinutuzumab que en el grupo Rituximab (74.6 % vs. 67.8 %). El evento adverso más común fue eventos relacionados a la infusión (definido como cualquier evento que ocurre durante la infusión o dentro de las primeras 24 horas luego de la infusión, como por ejm: reacción infusional, cefalea, hipotensión, etc.) debido a Obinutuzumab (59.3 %, IC 95 %, 55.3 - 63.2) vs. Rituximab (48.9 %, IC 95 %, 44.9 - 52.9 %, P < 0.001). Las náuseas y vómitos fueron comunes(17).

Como conclusión, La quimioinmunoterapia con Obinutuzumab y terapia mantenimiento mostró una mayor PFS que la terapia basada en Rituximab(17).

6.5.8 SEGUIMIENTO (Anexo N° 8)

VII. RESPONSABILIDADES

7.1 La Dirección de Medicina y la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, serán los responsables de monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.

7.2 El Departamento de Oncología Médica y el Departamento de Patología, serán los responsables de realizar la evaluación y el seguimiento de la implementación del presente Documento Técnico.

7.3 El Departamento de Oncología Médica, será responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico.

7.4 Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará a quien corresponda su actualización.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1: Guías de práctica clínica seleccionadas.

ANEXO N° 2: Indicadores para evaluar la implementación del Documento Técnico

ANEXO N° 3: Clasificación histológica del Linfoma Folicular – OMS

ANEXO N° 4: Estadiaje del Linfoma Folicular

ANEXO N° 5: Regímenes de tratamiento de primera línea para Linfoma Folicular

ANEXO N° 6: Regímenes de tratamiento de rescate para Linfoma Folicular

ANEXO N° 7: Regímenes de mantenimiento para Linfoma Folicular

ANEXO N° 8: Seguimiento

ANEXO N° 1 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS

OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN	FECHA DE ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	B-Cell Lymphomas. Version 6.2019.	Según nivel de evidencia y consenso con ≥ 85 % de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Noviembre 2019
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU	2002	Agosto 2016
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management.	Los pasos básicos en el proceso de desarrollo son: 1. Desarrollar preguntas clínicas. 2. Búsqueda sistemática de la evidencia. 3. Evaluar críticamente la evidencia. 4. Incorporar la evidencia económica en salud.	Realiza una "declaración de calificación" considerando: 1. La solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención 2. El grado de consenso. 3. Los costos y la rentabilidad de una intervención.	2016	Julio 2016
SIE-SIES-GITMO	SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma	Según nivel de evidencia y consenso entre las sociedades de Hematología de Italia y el Grupo Italiano de Trasplante de Médula Ósea.	Niveles de evidencia y grados de recomendación basado en la metodología GRADE.	2006	Diciembre 2013

OEG: Organismo Elaborador de Guía. GPC: Guía de Práctica Clínica.

ANEXO N° 2 INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO

INDICADOR A	
Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes en tratamiento con Bendamustina asociado a Obinutuzumab
Tipo de indicador	Proceso
Cálculo	Por fórmula: Total de pacientes con Linfoma Folicular recurrente o refractario a Rituximab en tratamiento con Bendamustina asociado a Obinutuzumab/Total de pacientes con Linfoma Folicular recurrente o refractario a Rituximab
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Sistema informático INEN (SIS-INEN)
Criterios de implementación	- Consignar en la HC el manejo multidisciplinario indicado y verificar el sello de administración del Servicio de Quimioterapia Ambulatoria.
Ejemplo	Paciente con diagnóstico de Linfoma Folicular recurrente o refractario a Rituximab, se plantea tratamiento con Bendamustina asociado a Obinutuzumab.

INDICADOR B	
Nombre del indicador	Efectividad de Bendamustina asociado a Obinutuzumab
Tipo de indicador	Resultado
Cálculo	Estudio retrospectivo tipo cohorte Población: Pacientes con Linfoma Folicular recurrente o refractario a Rituximab en tratamiento con Bendamustina asociado a Obinutuzumab, atendidos en el INEN Objetivo principal: Sobrevida libre de progresión (PFS) Definición de evento: Tiempo hasta la progresión, recaída o muerte como resultado de cualquier causa.
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) electrónica - Sistema informático INEN (SIS-INEN)
Criterios de implementación	Alcanzar una PFS no inferior a lo descrito en el estudio pivotal (IC 95 % 0.39 - 0.69)
Justificación	En lo última actualización con pacientes con LF, se tuvo una mediana de PFS de 24.1 vs. 13.7 meses a favor de G + B (HR: 0.51, IC 95 %, 0.39-0.67, P < 0.0001) y una mediana de OS no alcanzada (NR) vs. 60.3 meses (HR: 0.72, IC 95 %: 0.51-0.98, P = 0.0343). El análisis final del estudio GADOLIN mostró que G + B está asociado con un 43% de reducción en el riesgo de progresión o muerte comparado con B en pacientes con LNH indolente refractario a corticoides y un 49 % de reducción en pacientes con LF, con un beneficio además en la OS en pacientes con LF. El objetivo del estudio es evaluar la efectividad de Bendamustina asociado a Obinutuzumab según los valores de inferencia (intervalos de confianza) para la población.

ANEXO N° 3 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL LINFOMA FOLICULAR – OMS 2016

TIPO HISTOLÓGICO	ICDO
a) Linfoma Folicular	9690/3
- Neoplasia folicular in situ	9695/1
- Linfoma Folicular tipo duodenal	9695/3
- Linfoma Folicular testicular	9690/3
b) Linfoma Folicular tipo pediátrico	9690/3

ANEXO N° 4 ESTADIAJE DEL LINFOMA FOLICULAR – ANN HARBOR

ESTADÍO	CARACTERÍSTICAS
I	Una sola región ganglionar (I) o un solo órgano o sitio extralinfático (IE)
II	Dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE)
III	Ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) que también puede ir acompañada de la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE), de la complicación del bazo (IIIS), o de ambos, (IIIS+E)
IV	Uno o más sitios extralinfáticos asociada a ganglio linfático o sin ella, o con afectación aislada de un órgano extralinfático y complicación ganglionar distante (no regional).
Nota: La designación E se usa cuando las malignidades linfoides extraganglionares surgen en tejidos separados, pero cercanos, de los conglomerados linfáticos principales. Puede subclasificarse como A o B dependiendo de la existencia de síntomas B	

Fuente: Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5): v83-v90.

ANEXO N° 5 REGÍMENES DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA LINFOMA FOLICULAR

ESQUEMA	MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	TIEMPO DE ADMINISTRACION
R-CHOP*(18)(21)	Rituximab	375 mg/m²	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
		1400 mg	SC	A partir del 2° ciclo cada 21 días por 6 ciclos (primer ciclo debe ser EV a dosis habitual)
	Ciclofosfamida	750 mg/m²	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
	Adriamicina	50 mg/m² .	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
	Vincristina	1.4 mg/m² (máximo: 2 mg)	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
	Prednisona	60 mg/m²	VO	Días 1-5 cada 21 días por 6 ciclos
R-CVP*(19)	Rituximab	375 mg/m²	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
		1400 mg.	SC	A partir del 2° ciclo cada 21 días por 6 ciclos (primer ciclo debe ser EV a dosis habitual)
	Ciclofosfamida	750 mg/m²	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
	Vincristina	1.4 mg/m² (máximo: 2 mg)	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
	Prednisona	60 mg/m²	VO	Días 1-5 cada 21 días por 6 ciclos
RB*(23)	Rituximab	375 mg/m²	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
		1400 mg	SC	A partir del 2° ciclo cada 21 días por 6 ciclos (primer ciclo debe ser EV a dosis habitual)
	Bendamustina	90 mg/m²	EV	Días 1-2 por 6 ciclos
R2*(29)(30)	Rituximab	375 mg/m²	EV	Días 1, 8, 15 y 22 en el ciclo 1, luego día 1 en el ciclo 2 al 6, cada 28 días
	Lenalidomida	15 mg ciclo 1; 20 mg ciclos 2 - 12	VO	Días 1 a 21 cada 28 por 12 ciclos

ESQUEMA	MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	TIEMPO DE ADMINISTRACION
Rituximab en monoterapia(4)	Rituximab	375 mg/m^2	EV	Días 1, 8, 15 y 22
Obinutuzumab (8 ciclos) ** + CHOP (6 ciclos)(17)	Obinutuzumab	1000 mg	EV	Días 1, 8 y 15 cada 28 días (1° ciclo)
		1000 mg	EV	Día 1 (resto de ciclos) cada 28 días
	Ciclofosfamida	750 mg/m^2	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
	Adriamicina	50 mg/m^2	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
	Vincristina	1.4 mg/m^2 (máximo: 2 mg)	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
	Prednisona	60 mg/m^2	VO	Días 1-5 cada 21 días por 6 ciclos
Obinutuzumab (8 ciclos) ** + CVP (8 ciclos)(17)	Obinutuzumab	1000 mg	EV	Días 1, 8 y 15 cada 28 días (1° ciclo)
		1000 mg	EV	Día 1 (resto de ciclos) cada 28 días
	Ciclofosfamida	750 mg/m^2	EV	Día 1 cada 21 días por 8 ciclos
	Vincristina	1.4 mg/m^2 (máximo: 2 mg)	EV	Día 1 cada 21 días por 8 ciclos
	Prednisona	60 mg/m^2	VO.	Días 1 - 5 cada 21 días por 8 ciclos
Obinutuzumab (G) (6 ciclos) ** + Bendamustina (B) (6 ciclos)(17)	Obinutuzumab	1000 mg	EV	Días 1, 8 y 15 cada 28 días (el 1° ciclo)
		1000 mg	EV	Día 1 (resto de ciclos) cada 28 días
	Bendamustina	90 mg/m^2	EV	Días 1-2

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 6. 2019.

*Se recomienda mantenimiento con Rituximab EV 375 mg/m2 de superficie corporal o 1400 mg de Rituximab subcutáneo una vez cada 2 meses (empezando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años (12 infusiones en total)

** En los esquemas con Obinutuzumab se recomienda mantenimiento con este fármaco 1000 mg cada 2 meses durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero)

ANEXO N° 6 REGÍMENES DE TRATAMIENTO DE RESCATE PARA LINFOMA FOLICULAR

ESQUEMA	MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	TIEMPO DE ADMINISTRACION
Bendamustina monoterapia(28)	Bendamustina	120 mg/m²	EV	Días 1-2
R-ESHAP(37)	Rituximab	375 mg/m²	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
		1400 mg	SC	A partir del 2° ciclo cada 21 días por 6 ciclos (primer ciclo debe ser EV a dosis habitual)
	Etopósido	40 mg/m² /día	EV	Días 1-4
	Metilprednisolona	500 mg/día	EV	Días 1-4
	Citarabina	2000 mg/m²	EV	Día 5.
	Cisplatino	25 mg/m²/ día	EV	Días 1-4
Obinutuzumab (G) (6 ciclos) ** + Bendamustina (B) (6 ciclos)(27)	Obinutuzumab	1000 mg	EV	Días 1, 8 y 15 cada 28 días (el 1° ciclo)
		1000 mg	EV	Día 1 (resto de ciclos) cada 28 días
	Bendamustina	90 mg/m²	EV	Días 1-2 cada 28 días por 6 ciclos
R-ICE(38)	Rituximab	375 mg/m²	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
	Ifosfamida	5 g/m²	EV	Día 2
	Carboplatino	5 AUC	EV	Día 2
	Etopósido	100mg/m²	EV	Día 1-3

ESQUEMA	MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	TIEMPO DE ADMINISTRACION
R-DHAP(39)	Rituximab	375 mg/m^2	EV	Día 1 cada 21 días por 6 ciclos
	Dexametasona	40 mg	EV	Días 1-4
	Citarabina	2000 mg/m^2 cada 12h (2 dosis en total)	EV	Día 2
	Cisplatino	100mg/m^2	EV	Día 1
R-FCM(40)	Rituximab	375 mg/m^2	EV	Día 1 cada 28 días por 6 ciclos
	Ciclofosfamida	200mg/m^2	EV	Día 1-3
	Mitoxantrona	8mg/m^2	EV	Día 1
	Fludarabina	25mg/m^2	EV	Día 1-3
R-GEMOX(41)	Rituximab	375 mg/m^2	EV	Día 1 cada 14 días por 6 ciclos
	Gemcitabina	1000mg/m^2	EV	Día 1
	Oxaliplatino	100mg/m^2	EV	Día 1

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 5. 2019.
** En los esquemas con Obinutuzumab se recomienda mantenimiento con este fármaco 1000 mg cada 2 meses durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero)

ANEXO N° 7 REGÍMENES DE MANTENIMIENTO PARA LINFOMA FOLICULAR

ESQUEMA	MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	TIEMPO DE ADMINISTRACION
Rituximab(25)(26)	Rituximab	375 mg/m²	EV	Día 1 cada 8 semanas por 12 dosis
Obinutuzumab(17)(27)	Obinutuzumab	1000 mg	EV	Día 1 cada 8 semanas por 12 dosis**
** En los esquemas con Obinutuzumab se recomienda mantenimiento con este fármaco 1000 mg cada 2 meses durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad (lo que ocurra primero)				

ANEXO N° 8 SEGUIMIENTO

Evaluación clínica	Imágenes	Consideraciones especiales	Guía práctica clínica
• Historia clínica, evaluación física y hemograma, creatinina, transaminasas, DHL y beta 2 microglobulina cada 3-6 meses por 5 años, luego anualmente o según criterio clínico **(2A, NCCN)** • Historia clínica (síntomas B) y examen físico cada 3-4 meses los 2 primeros años, luego cada 6 meses los años 3 a 5, y luego anualmente. **(V D, ESMO)**	• Tomografía computarizada (TC) cada 6 meses durante los 2 primeros años. Luego de este periodo, se puede realizar de manera anual **(2A, NCCN).** • Exámenes radiológicos o ultrasonido cada 6 meses por 2 años y opcionalmente anual hasta los 5 años. TC (cuello, tórax, abdomen, pelvis) y PET-CT (debe ser considerado cuando haya sospecha de transformación a linfoma agresivo) opcionales, no son mandatorios fuera de ensayos clínicos, cada 6 meses una vez al año los años 1 a 2. Cada 12 meses los años 3 a 5, y solo si sospecha clínica luego del año 5 **(ESMO).**	• Examen físico (particularmente énfasis en ganglios linfáticos periféricos, hígado, bazo) **(ESMO).** • Hemograma y bioquímica de rutina (incluyendo DHL) cada 6 meses los 2 primeros años, luego sólo cuando es necesario según evaluación de síntomas sospechosos **(ESMO).** • Evaluación de función tiroidea en pacientes con irradiación a cuello, en el año 1, 2 y 5 **(ESMO).** • PET-CT no debe ser usado para seguimiento **(ESMO)(SIE-SIES-GITMO).**	1. NCCN guidelines. B-Cell Lymphomas (Surveillance. V6. 2019). 2. ESMO guidelines (Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma. 2016). 3. SIE-SIES-GITMO guidelines. 2013

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoiec and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008
2. Swerdlow SH, Williams ME. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. Hum Pathol. 2002;33(1):7-20
3. Ferlay J. GLOBOCAN 2018. Lyon: World Health Organization International Agency for Research on Cancer, 2018
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 6. 2019. Último acceso: 08 de noviembre de 2019. Publicado el 23 de setiembre de 2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
5. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5): v83-v90
6. Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. NICE guideline Published: 20 July 2016. [Cited 2018, July 11]. Available from: nice.org.uk/guidance/ng52
7. Zinzani PL, Marchetti M, Billio A, Barosi G, Carella AM, Lazzarino M, et al. SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma. Am J Hematol. 2013;88(3):185-92
8. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104(5):1258-65
9. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol. 2009;27(27):4555-62
10. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Tendler CL, Brice P, Haioun C, et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. J Clin Oncol. 1998;16(7):2332-8.
11. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. Cancer. 2010;116(16):3843-51.
12. Michallet AS, Lebras LL, Bauwens DD, Bouafia-Sauvy FF, Berger FF, Tychyj-Pinel CC, et al. Early stage follicular lymphoma: what is the clinical impact of the first-line treatment strategy? J Hematol Oncol. 2013; 6:45.
13. Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 1.2013. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(3):257-72; quiz 73.
14. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2012; 30: 3368–3375.
15. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014; 15: 457–463
16. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. J Clin Oncol 2012; 30: 3848–3853.

17. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. GALLIUM trial. N Engl J Med. 2017;377(14):1331-44
18. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005; 106: 3725–3732
19. Marcus R, Imrie K, Solal-Céligny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 4579–4586
20. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 706–714.
21. Czuczman RS, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. J Clin Oncol 2004; 22:4711-4716.
22. Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus Rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 381: 1203-1210.
23. Hainsworth JD, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent Non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002; 20:4261-4267.
24. Martinelli G, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. J Clin Oncol 2010; 28:4480-4484.
25. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9759):42-51
26. Van Oers MHJ, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized Intergroup Study. J Clin Oncol 2010; 28:2853-2858
27. Sehn LH, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17:1081-1093.
28. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. Cancer. 2010;116(1):106-14.
29. Martin P, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). Ann Oncol 2017; 28:2806-2812
30. Morschhauser F, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. N Engl J MEd 2018; 379:934-947
31. Forstpointner R, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood. 2006;108(13):4003-8

32. American Cancer Society. Tipos de trasplantes de células madre para el tratamiento del cáncer [Internet]. 2019 American Cancer Society. Disponible en: https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/trasplante-de-celulas-madre/tipos-de-trasplantes.html
33. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, Lopez-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica. 2013;98(7):1014-21.
34. Wyen C, Jensen B, Hentrich M, Siehl J, Sabranski M, Esser S, et al. Treatment of AIDS-related lymphomas: rituximab is beneficial even in severely immunosuppressed patients. AIDS. 2012;26(4):457-64.
35. Sparano J, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma.
36. Sehn L, et al. Sustained Overall Survival Benefit of Obinutuzumab Plus Bendamustine Followed by Obinutuzumab Maintenance Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Gadolin Study. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 2822.
37. Martin A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Haematologica. 2008;93(12):1829-36.
38. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2004;103(10):3684-8
39. Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef IN, et al. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. Leuk Lymphoma. 2008;49(6):1074-80
40. Forstpointner R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2004;104(10):3064-71
41. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol. 2008;80(2):127-32