



OncoGuia de limfoma de Hodgkin

OG03/2004 Novembre 2004

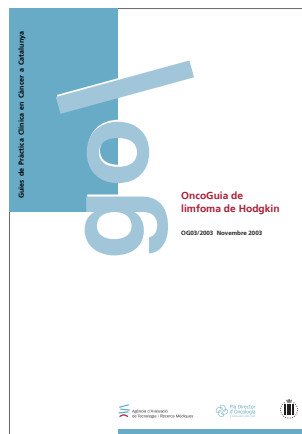
ÍNDEX

PART I: PROCÉS I METODOLOGIA DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA EN CÀNCER-ONCOGUIES

. Procés	5
. Metodologia	6
. Fonts d'informació consultades	8

PART II: ONCOGUIA DE LIMFOMA DE HODGKIN

. Algorismes	9
. Introducció	14
. Diagnòstic i avaluació	14
. Estudi d'extensió	14
. Tractament primari	15
. Avaluació de la resposta al tractament primari. Tractament de la malaltia progressiva resistència primària, i resposta parcial	15
. Tractament de les recídives	16
. Tractament en el pacient ancià	17
. Tractament en el pacient VIH positiu	17
. Bibliografia	18
. Annex 1. Classificació anatomopatològica	19
. Annex 2. Classificació per estadis	20
. Annex 3. Factors pronòstics	20
. Annex 4. Règims de quimioteràpia primària	21
. Annex 5. Dosis i camps de radioteràpia	22
. Annex 6. Règims de quimioteràpia de segona línia	24
. Annex 7. Quimioteràpia a alta dosi	24
. Annex 8. Tècniques de medicina nuclear	24
. Annex 9. Recomanacions per estandarditzar el diagnòstic histològic i citològic de les neoplàsies hematològiques	25



Per citar aquest document cal fer-ho de la manera següent:

OncoGuia de limfoma de Hodgkin. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 2004 (OG04/2004)

EDICIÓ I DISTRIBUCIÓ

AATRM

CORRECCIÓ

AATRM

DISSENY

J. López Corduente

IMPRESSIÓ

AATRM

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Dipòsit legal: B-44.320-2005

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, creada el maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la investigació orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari.

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document. Cap fragment d'aquesta edició no pot ser reproduït, emmagatzemat o transmès de cap forma ni per cap procediment, sense el permís previ exprés del titular del *copyright*.

Les persones interessades a rebre exemplars d'aquest document poden adreçar-se a:

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Esteve Terradas, 30
Recinte Parc Sanitari Pere Virgili
Edifici 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>

Comitè organitzador i de metodologia de les OncoGuies

- **Dr. Joan Vidal-Jové**
Coordinador del Programa, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques - Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Josep M. Arnau de Bolós**
Cap de secció de farmacologia clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia
- **Dra. Marta Aymerich Martínez**
Directora de la CIRIT, Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació
- **Dr. Josep M. Borràs Andrés**
Director, Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Josep R. Germà Lluch**
Director de Desenvolupament Oncològic, Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Roger Pla Farnos**
Director del Pla Director d'Oncologia a Catalunya
- **Sr. Antoni Parada Martínez**
Documentalista, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Sra. Isabel Parada Martínez**
Edició, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Sra. Elisa Rius Umpiérrez**
Edició, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Dr. Joan MV Pons i Rafols**
Director, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Experts en limfoma de Hodgkin

- **Dra. Carme Auñón Sanz**
Servei de radioteràpia, Hospital de la Esperança
- **Dr. Ramon Bordes Prats**
Servei d'anatomia patològica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. José A. Carceller Vidal**
Cap de servei d'oncologia radioteràpica, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
- **Dr. Lluís Carles Barranco**
Servei d'anatomia patològica, Hospital del Mar
- **Dra. Montserrat Estorch Cabrera**
Servei de medicina nuclear, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dra. Blanca Farrús Lucaya**
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dra. Virginia García**
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Gerard Gómez de Segura**
Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dra. Yolanda González Montes**
ICO Hospital Universitari de Girona Dr. J. Trueta
- **Dr. Josep Gumà Padrò**
Coordinador d'oncologia mèdica, Hospital Universitari de Sant Joan de Reus
- **Dr. Juan José López López**
Servei d'oncologia mèdica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Andrés Lorente Cabrera**
Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona
- **Dr. Miquel Macia Garau**
Hospital General de Catalunya
- **Dr. Emili Martínez Miralles**
Cap de medicina nuclear CRC-Mar, Hospital del Mar
- **Dra. Carme Pedro Olivé**
Servei d'hematologia, Hospital del Mar
- **Dr. Xavier Perich Alsina**
Servei de radiodiagnòstic, Hospital del Mar
- **Dr. Josep Petit Caner**
Servei d'hematologia, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dra. Lourdes Pétriz González**
Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Josep M^o Ribera**
Hospital Universitari Germans Trias Pujol
- **Dra. Yvonne Ricart Brulles**
Servei de medicina nuclear, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dra. Isabel Roca Bielsa**
Servei de medicina nuclear, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. Vicente Romagosa Puig**
Servei d'anatomia patològica, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dr. Xavier Setoain Perego**

- Servei de medicina nuclear, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dr. Josep M. Solé Monne**
Servei de radioteràpia, Hospital General de Catalunya
- **Dr. Joan Alfonso Soler Campos**
Unitat d'hematologia, Corporació Sanitària Parc Taulí
- **Dra. Anna Sureda Balari**
Cap clínic del servei d'hematologia clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dra. Victòria Tuset Bertran**
Hospital Universitari German Trias i Pujol

Assessors externs de l'OncoGuia de limfoma de Hodgkin

- **Dr. Volker Diehl**
University Clinics of Cologne University, Alemanya
- **Dr. Patrice Carde**
Institut Gustave Roussy, França
- **Dr. Massimo Federico**
Università di Módena, Itàlia
- **Dra. Sandra Horning**
Stanford University School of Medicine, EUA
- **Dr. Andrew Lister**
St Bartholomew's Hospital, Regne Unit
- **Dr. Joachim Yahalom**
Memorial Sloan-Kettering CC, Nova York, EUA

PART I. PROCÉS I METODOLOGIA DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA EN CÀNCER-ONCOGUIES

PROCÉS

Introducció

Les OncoGuies són l'eina que utilitza el Pla Director d'Oncologia per aconseguir l'equitat terapèutica. El Departament de Sanitat i Seguretat Social ha instaurat el Pla Director d'Oncologia a Catalunya que, entre altres objectius, estableix que s'han de desenvolupar mesures de millora de l'atenció oncològica basades en la millor evidència científica possible. La gestió d'aquest Pla Director ha estat encomanada a l'Institut Català d'Oncologia (ICO), empresa pública que té entre les seves missions assessorar el CatSalut-Servei Català de la Salut en la prevenció i el control del càncer a Catalunya així com en la millora de l'atenció oncològica de la població.

D'altra banda, l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM), també

empresa pública del CatSalut, té entre els seus objectius generar informació procedent de l'anàlisi rigorosa i sistemàtica de l'evidència científica a fi que aquells que han de prendre decisions dins del sistema sanitari ho facin fonamentant-se en la millor informació disponible. En aquest sentit, l'AATRM té àmplia experiència en la realització i l'avaluació de guies de pràctica clínica.

Aquests objectius i missions van cristal·litzar en la firma d'un acord ICO-AATRM per crear un programa conjunt denominat Programa de Guies de Pràctica Clínica en Càncer-OncoGuies, que presenta com a atributs fonamentals la qualitat, l'eficiència i la transparència.

Actors

L'ús d'una OncoGuia ha de garantir que es rebi el tractament recomanat pels estudis científics i els experts de tot el món involucrats en aquest tipus de malaltia. Per aconseguir aquesta fita, es va decidir que l'administració sanitària exerciria un paper dinamitzador, i que els actors fonamentals i responsables del desenvolupament de les esmentades OncoGuies serien els professionals de l'atenció sanitària, recolzats metodològicament per l'AATRM.

Les Comissions de Tumors i els departaments d'Oncologia Mèdica, Hematologia, Oncologia Radioteràpica, i Cirurgia; especialitats mèdiques i quirúrgiques com Digestiu, Endoscòpia, Pneumologia, Ginecologia, Cirurgia Plàstica, Cirurgia Toràctica; així com els especialistes en Serveis Centrals, Anatomia Patològica, Radiologia i Medicina Nuclear dels hospitals de la Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública (XHUP) en són els participants. Tots ells aporten l'experiència clínica plasmada en els protocols existents dels principals tipus de tumors i, en la fase corresponent del procés, revisen i discuteixen l'elaboració dels algorismes i el redactat del text de les OncoGuies fins a aconseguir el document definitiu, i es constitueixen en Comitè d'Experts que vetllarà per l'actualització continuada de les esmentades OncoGuies. Aquesta part del procés és fonamental per establir la dinàmica de participació i consens

que fa que el document final sigui producte de tothom i propietat tant dels experts com de les agències encarregades de produir-ho.

L'AATRM compilà i revisà sistemàticament, avaluant la seva qualitat, les guies de pràctica clínica disponibles, nacionals i internacionals, sobre els tipus de càncer que ens ocupen. També avaluà la qualitat dels protocols assistencials vigents a Catalunya pel que fa al grau d'evidència que els sustenta i al grau d'acord amb l'experiència revisada. Posteriorment, redactà les corresponents guies, que van ser discutides en diferents jornades de treball organitzades amb aquesta finalitat tant amb professionals de les diferents institucions catalanes com amb experts de l'àmbit internacional. Les principals guies internacionals avaluades han estat les de la *National Comprehensive Cancer Network*, les de la *Fédération Française de Centres de Lutte Contre le Cancer*, les del *Cancer Care Ontario* i les del *National Institute for Clinical Excellence*.

L'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, al seu torn, dona el seu suport científic al temps que coordina l'elaboració de les recomanacions generals per a la redacció dels informes patològics mitjançant la Societat Catalana d'Anatomia Patològica.

Així, les OncoGuies estan basades en l'estat del coneixement científic, la revisió de l'experiència internacional i les aportacions d'experts del nostre context, perfilant i establint la seva aplicabilitat al nostre entorn sanitari. Per tant, permetran donar garantia de rebre el millor tractament demostrat, independentment del

lloc de residència. S'ha de destacar que, en aquest cas, la innovació consisteix en l'estandardització d'aquests tractaments. Els atributs d'equitat, protecció i consens són els que reflecteixen més fidedignament la utilitat de les OncoGuies.

Contingut

La qualitat principal és el fet de ser bàsiques i clares. La guia tipus disposa de la composició següent:

- Comitè d'experts involucrats
- Procés i metodologia d'elaboració
- Algorismes de diagnòstic, tractament i seguiment
- Text explicatiu
- Bibliografia

Està previst incorporar una base de dades de resultats amb indicadors d'atenció oncològica (supervivència lliure de malaltia, supervivència

global, nombre de ganglis analitzats, i d'altres específics del tipus de tumor). Aquesta base de dades serà una incorporació diferencial i innovadora respecte a la resta de guies de pràctica clínica internacionals vigents avui dia. Actuarà tant de control de qualitat com de testimoni de la necessitat d'actualització de les OncoGuies.

L'objectiu qualitatiu és fer unes OncoGuies fiables i integradores, que puguin competir en qualitat i universalitat amb qualsevol de les considerades de referència als diferents entorns socio-sanitaris.

METODOLOGIA

Vinle de les recomanacions amb l'evidència científica disponible

En els algorismes de les OncoGuies es proposen una sèrie d'intervencions diagnòstiques, preventives o terapèutiques per a diferents tipus de tumors. Per decidir les recomanacions per a cadascun dels casos s'han tingut en compte els protocols existents i la pràctica clínica actual en els diferents hospitals catalans, així com les opinions i arguments dels membres dels diferents grups de treball expressats en una sèrie de reunions obertes i programades dins d'un pla de treball estructurat. El mètode de treball bàsic ha estat l'elaboració d'uns esborranys que s'han anat debatent i no s'han donat per definitius fins a arribar a un consens per part del grup d'experts. Els membres dels grups de treball han fet esmenes als diferents esborranys (per escrit o a les mateixes reunions) que s'han discutit en tots els casos a les reunions programades.

Per a una sèrie de recomanacions seleccionades per cada grup de treball, en funció de la seva rellevància, s'han afegit dues tasques addicionals. En primer lloc, s'ha comprovat el grau d'acord que sobre la recomanació ha existit dins del grup de treball i també se li ha

assignat una categoria dins d'una classificació del grau de consens. En segon lloc, s'ha fet una breu síntesi de l'evidència científica disponible que dona suport a la intervenció, amb l'assignació d'una categoria dins d'una classificació segons la seva qualitat.

Així, cada una d'aquestes recomanacions seleccionades s'esmenta en els algorismes amb dos valors: un referit al grau de consens dins del grup de treball i un altre referit a la qualitat de l'evidència científica que la recolza; habitualment, s'afegeix una crida a un text en què se sintetitza breument l'evidència. A continuació, es descriuen el procés i les categories d'ambdues classificacions. Les classificacions s'han elaborat tenint en compte les propostes actuals del *National Cancer Institute* (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/), la *National Comprehensive Cancer Network-NCCN* (www.nccn.org/), l'*NHS Scotland* (www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/), l'*Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI* (www.icsi.org/), la *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (www.fnclcc.fr/) i l'*AATRM* (www.aatrm.net/).

Classificació de l'evidència científica disponible

Habitualment, la majoria de classificacions vigents avui dia utilitzen com a element bàsic la susceptibilitat al biaix del disseny dels estudis que donen suport a l'eficàcia de la intervenció que es planteja. En general, concedeixen el nivell més alt de la classificació als estudis en els quals l'assignació dels pacients als diferents grups ha estat aleatòria (habitualment assaigs clínics controlats aleatoritzats o metaanàlisis d'assaigs clínics d'aquestes característiques) i el nivell mínim a l'opinió d'experts en absència d'evidència de nivell superior. En categories intermèdies se situen els estudis epidemiològics observacionals analítics amb un grup control (per exemple, estudis de cohorts o de casos i controls) i els estudis observacionals sense un grup control (per exemple, sèries de casos).

Com s'acaba de comentar, la majoria de classificacions valoren fonamentalment l'evidència sobre l'eficàcia de la intervenció que es planteja i no valoren formalment qüestions relacionades amb el risc de iatrogènia, ni la conveniència de la intervenció ni els seus costos. Acceptant com a plantejament inicial que l'eficàcia és el primer que s'ha de tenir en compte, en el cas concret de l'oncologia s'ha valorat que era fonamental reflectir a la classificació quina era la variable de mesura d'eficàcia emprada als estudis que donen suport a la intervenció plantejada, ja que es considera superior una mesura que ha demostrat millorar la supervivència que una altra que només ha demostrat millorar la taxa de respostes tumorals.

Classificació del grau de consens

Categoria E	Estàndard. Quan tot el grup de treball està d'acord en considerar recomanable la intervenció que es planteja en el context concret de l'algorisme.
Categoria OC	Opció de consens. Quan la majoria (90%) del grup de treball considera recomanable la intervenció que es planteja en el context concret de l'algorisme.
Categoria O	Opció. Quan hi ha discrepàncies majors sobre si la intervenció és recomanable i no s'ha arribat a un consens per part de la majoria del grup de treball.

S'ha de tenir en compte que, amb certa freqüència, per a una mateixa població poden estar disponibles diferents intervencions sobre les quals hi hagi hagut, al si del grup de treball, graus de consens que poden haver estat diferents.

Classificació de l'evidència disponible

Categoria 1	Estudis experimentals amb assignació aleatòria (assaigs clínics aleatoritzats o metaanàlisis d'aquests assaigs clínics)
Categoria 2	Estudis observacionals amb grup control (estudis de cohorts, estudis de casos i controls)
Categoria 3	Estudis observacionals sense grup control (sèries de casos)
Categoria 4	Opinió d'experts

A aquestes categories s'afegeix una lletra en funció de la variable principal de mesura emprada als estudis que donen suport a l'eficàcia de la intervenció:

A	Mortalitat total
B	Mortalitat per càncer
C	Qualitat de vida
D	Mesures indirectes (interval lliure de malaltia, interval lliure de progressió de la malaltia, taxa de resposta tumoral)

Així doncs, cada una de les recomanacions seleccionades s'ha classificat en una sèrie de nivells que van des d'un màxim d'**1A** fins a un mínim de **3D**; quan la recomanació es basava únicament en l'opinió d'experts no tenia sentit assignar la lletra corresponent a la variable principal de mesura.

S'ha de tenir en compte que, amb certa freqüència, per a una mateixa població poden estar disponibles diferents intervencions recolzades per una evidència científica que pot ser de qualitat diferent i ser classificada, per tant, en nivells diferents.

Limitacions del mètode utilitzat

Classificació del grau de consens

No s'han fet votacions formals al si dels grups de treball i el grau de consens ha estat estimat pel coordinador del grup, encarregat d'anar incorporant la classificació de l'evidència científica disponible i el grau de consens per a cada una de les intervencions seleccionades. Posteriorment, la classificació provisional del grau de consens per a cada intervenció era

confirmada, o modificada si es donava el cas, a les reunions del grup de treball.

No s'ha definit un mètode concret per passar de la classificació de l'evidència científica disponible a la recomanació per a cada intervenció seleccionada; no s'han definit criteris explícits per considerar els aspectes esmentats a l'apartat anterior (per exemple, magnitud dels beneficis, risc de iatrogènia, etc.) ni tampoc els costos ni aspectes relacionats amb la conveniència de les intervencions (per exemple, complexitat o necessitat d'un monitoratge especial). Sovint, alguns d'aquests aspectes s'han discutit al si dels grups de treball tot basant-se en l'evidència, en ocasions contradictòria, fet que ha influït en el grau de consens al qual s'ha arribat. En el futur es valorarà si fa falta modificar el mètode per passar de la classificació de l'evidència disponible a fer les recomanacions i establir el grau de consens.

Classificació de l'evidència disponible

La classificació ha utilitzat com a criteri bàsic la susceptibilitat al biaix del disseny dels estudis que donen suport a la intervenció, però no ha emprat cap escala concreta per mesurar amb més detall la qualitat específica de cada un dels diferents tipus d'estudi ni l'heterogeneïtat dels resultats entre diferents estudis. D'altra banda, s'ha centrat en l'eficàcia i en la variable principal de mesura, però no ha tingut en compte de manera formal ni la magnitud dels beneficis ni la incertesa sobre l'estimació de l'eficàcia (precisió de la mesura). Tampoc no s'ha incorporat a la valoració formal el risc de iatrogènia o toxicitat de la intervenció. Moltes d'aquestes qüestions addicionals s'han plantejat en algunes de les discussions al si dels grups de treball i han tingut el seu pes en el moment d'arribar a un major o menor grau de consens sobre la recomanació de cada una de les intervencions. En el futur, es valorarà si val

la pena incorporar formalment alguna o totes aquestes qüestions per classificar l'evidència o graduar la força de les recomanacions.

Una altra limitació ha estat que no s'han definit uns criteris explícits per a la identificació i selecció de l'evidència científica disponible per a cada intervenció seleccionada. Per a cada una d'elles, membres concrets dels grups d'experts han fet una proposta de síntesi de l'evidència científica, amb les referències bibliogràfiques corresponents, i una proposta de classificació inicial; ambdues propostes eren sotmeses a discussió, i modificació si es donava el cas, al si del grup. En alguns casos s'ha tingut en compte l'evidència científica recollida en altres recomanacions o guies de pràctica clínica ja publicades. En el futur, es pensa a mantenir un grup reduït d'experts per a cada guia que, entre altres tasques, faci una identificació i selecció de nova evidència científica en funció de la seva rellevància per confirmar o canviar les recomanacions fetes en aquesta primera edició. Es valorarà si val la pena incorporar formalment uns criteris explícits per a la identificació i selecció de l'evidència científica.

Finalment, cal esmentar que la classificació emprada és especialment adequada per a les intervencions preventives i terapèutiques, però probablement faria falta ajustar-la per a les intervencions diagnòstiques o pronòstiques. Malgrat aquesta limitació, tenint en compte que es començava un projecte de notable complexitat i que la majoria d'intervencions seleccionades per vincular amb l'evidència científica disponible són terapèutiques, es va decidir utilitzar una sola classificació per a totes les intervencions seleccionades. En el futur, es valorarà si fa falta ajustar aquesta classificació per a algun tipus concret d'intervenció i com fer-ho.

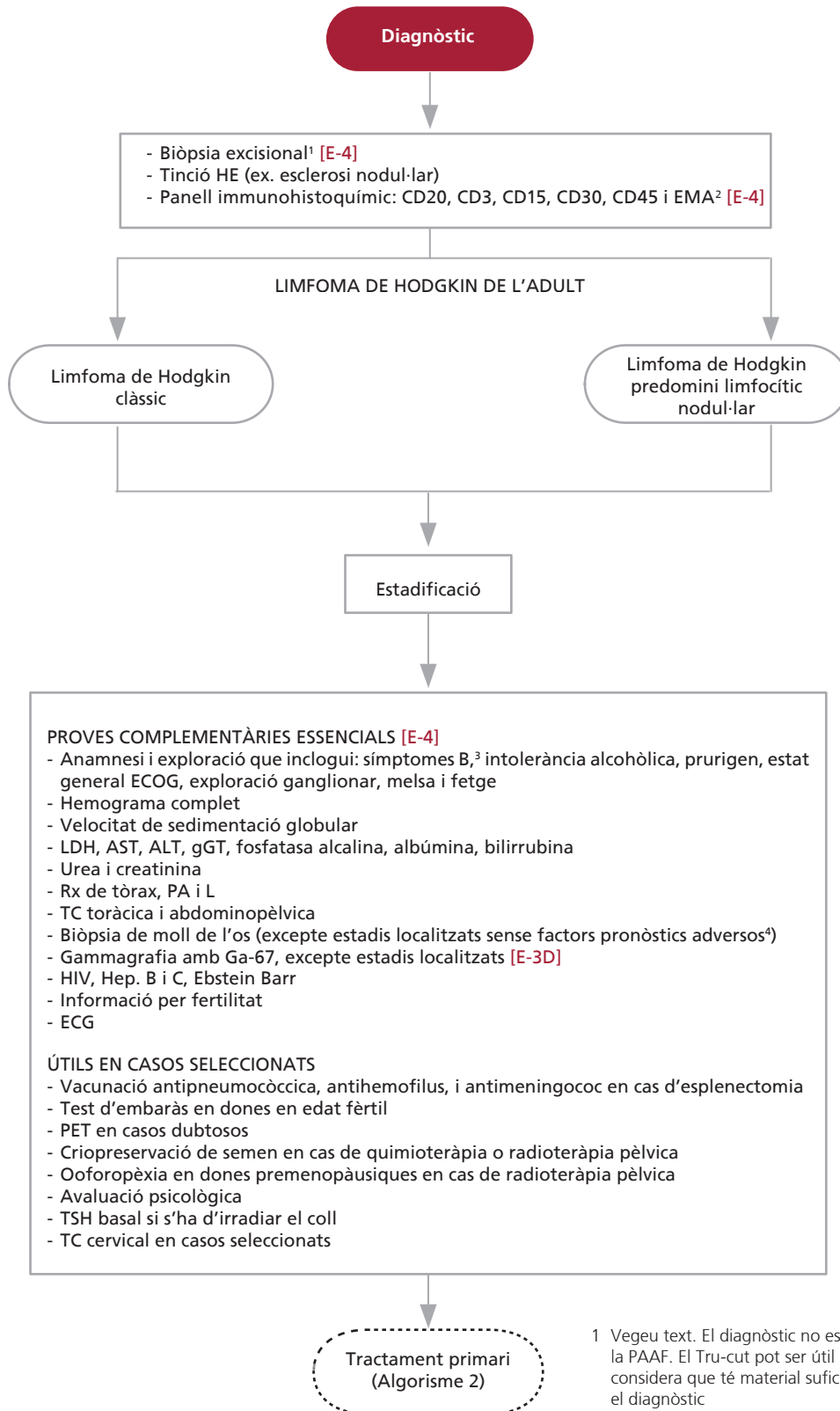
FONTS D'INFORMACIÓ CONSULTADES

- 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/)

PART II. ONCOGUIA DE LIMFOMA DE HODGKIN

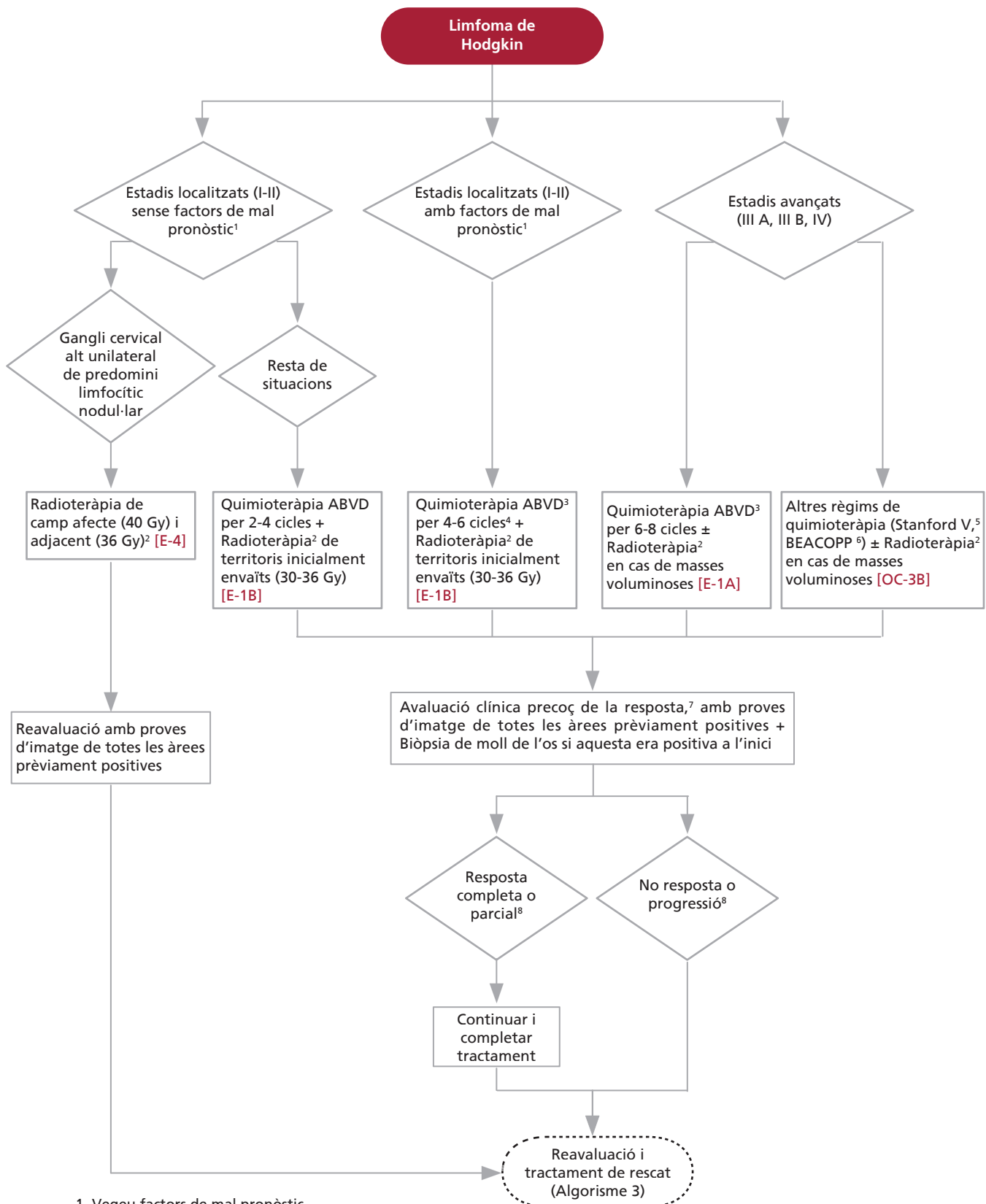
ALGORISMES

ALGORISME 1. Diagnòstic i estadificació del limfoma de Hodgkin



1 Vegeu text. El diagnòstic no es pot basar en la PAAF. El Tru-cut pot ser útil si el patòleg considera que té material suficient per donar el diagnòstic
 2 En casos dubtosos, CD57 i ALK1
 3 Cal definir els símptomes B: febre >38°C, sudoració nocturna, pèrdua de pes >10% en els darrers 6 mesos
 4 Cal definir factors pronòstics

ALGORISME 2. Tractament primari per estadis del limfoma de Hodgkin



1 Vegeu factors de mal pronòstic

2 Vegeu text

3 ABVD: Adriamicina Bleomicina Vinblastina Dacarbazina

4 En cas de massa mediastínica voluminosa: quimioteràpia 6 cicles + radioteràpia de camp afecte

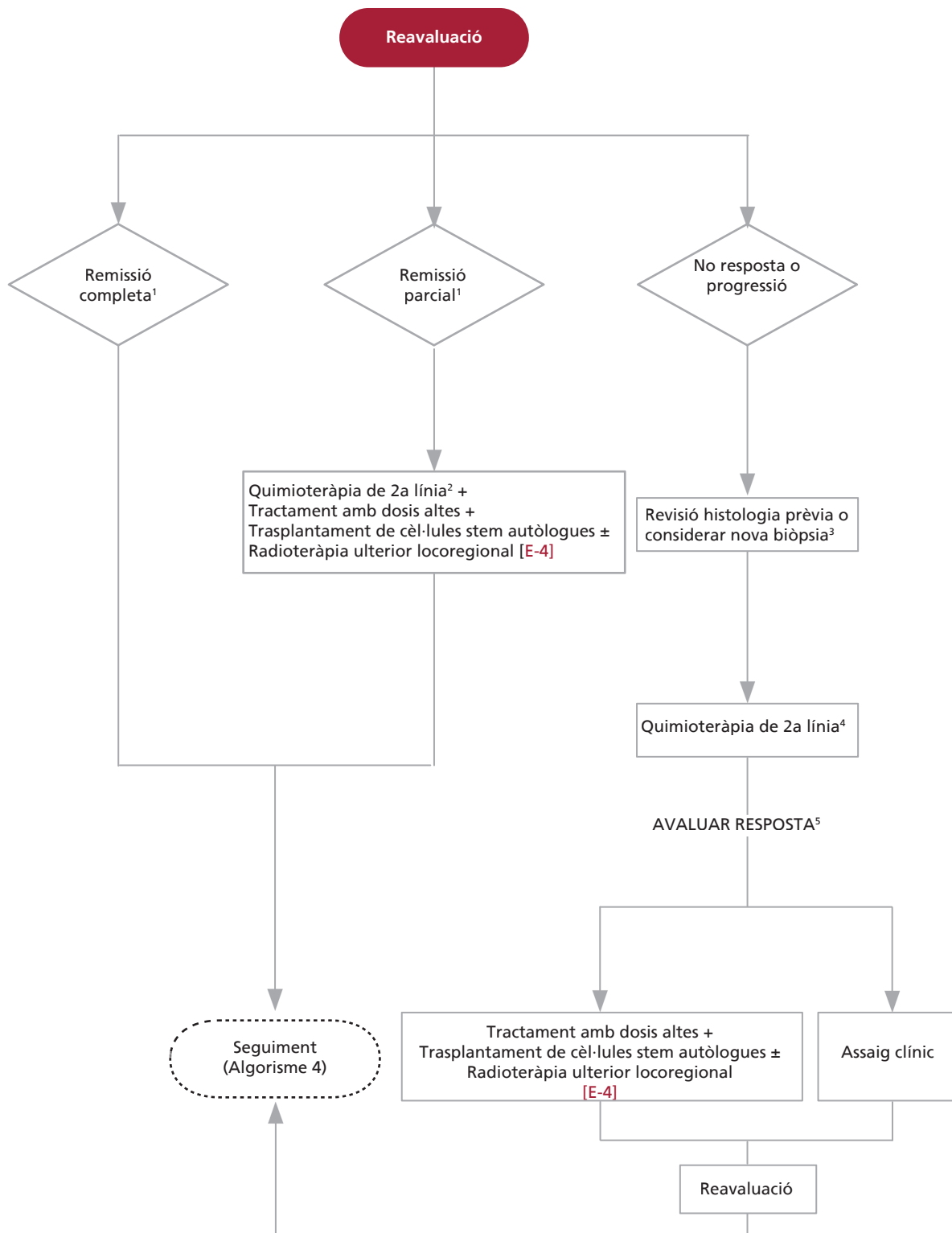
5 Stanford V: Adriamicina Vinblastina Ciclofosfamida Vincristina Bleomicina Etopòsid Prednisona ± radioteràpia

6 BEACOPP: Bleomicina Etopòsid Adriamicina Ciclofosfamida Vincristina Procarbazona Prednisona

7 En cas de 6 cicles, s'ha d'avaluar després del 4t; en cas de <4, al final del tractament

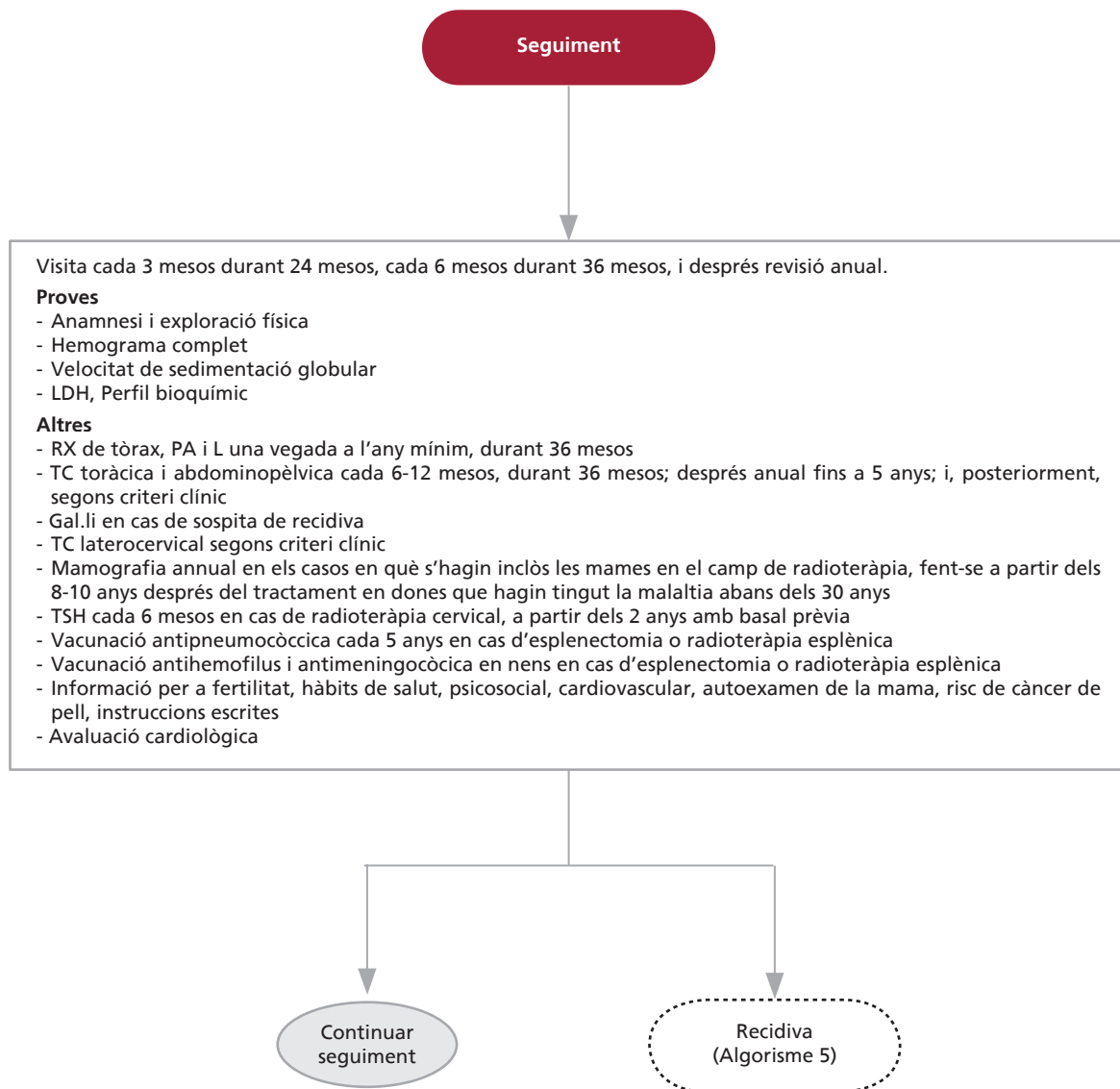
8 Vegeu criteris de Cheson

ALGORISME 3. Reavaluació de la malaltia inicial i tractament de rescat en malaltia primàriament refractària

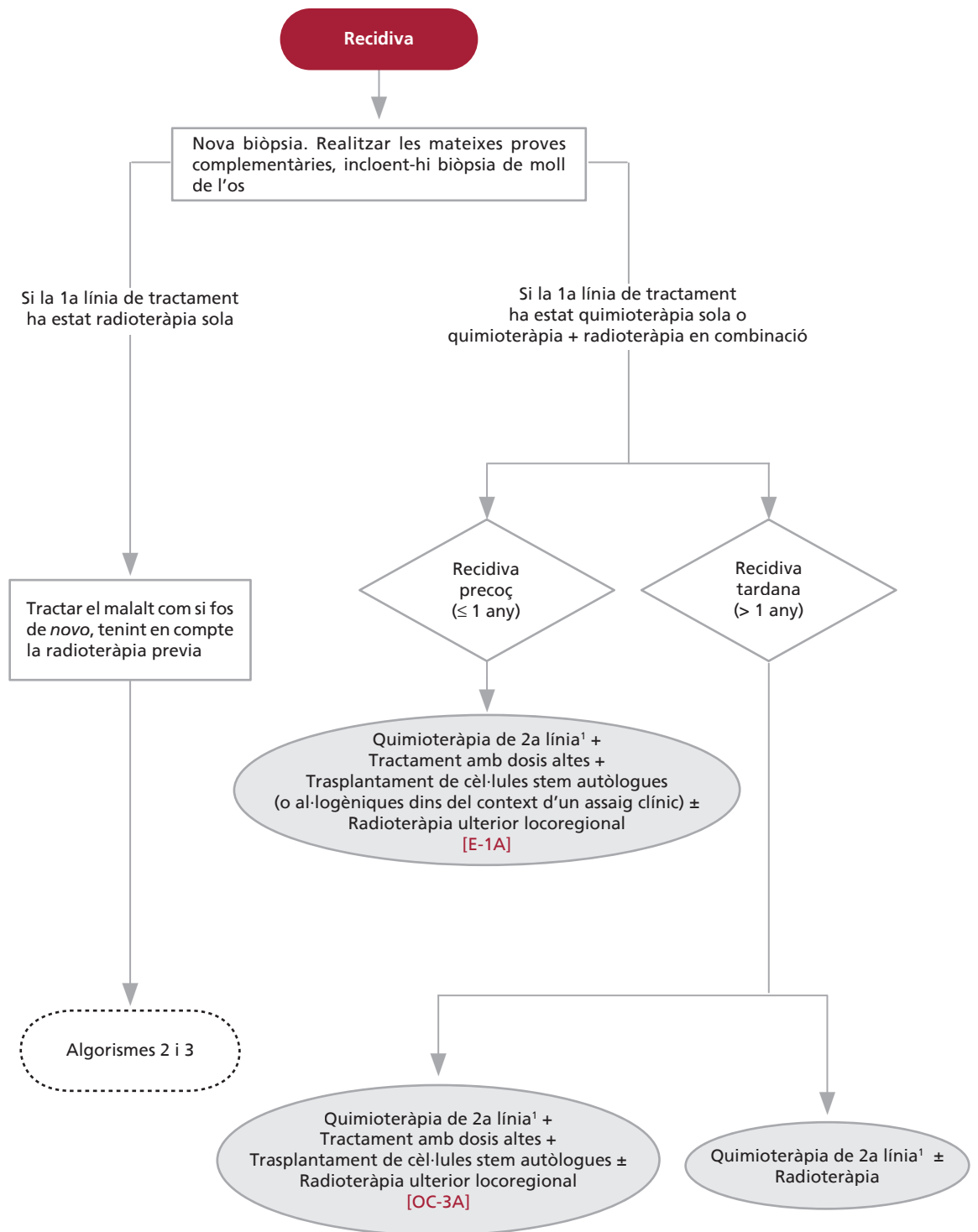


- 1 Criteris de Cheson
- 2 Es pot evitar en casos de molt bona resposta parcial (95%)
- 3 Per confirmar diagnòstic
- 4 DHAP (Dexametasona, Ara-C, Cisplatí), ESHAP (Etopòsid, 6-metil prednisolona, Ara-C, Cisplatí) o similars
- 5 Com a factor pronòstic

ALGORISME 4. Seguiment de limfoma de Hodgkin



ALGORISME 5. Tractament de recidiva del limfoma de Hodgkin



1 Amb pautes sense resistència creuada amb l'opció de 1a línia

INTRODUCCIÓ

El limfoma de Hodgkin (LH) és una neoplàsia limfoide relativament rara (2,2 casos anuals per cada 100.000 habitants i el 9,6% del total de neoplàsies limfoides a Catalunya).¹ L'eficàcia del tractament ha conduït a una elevada supervivència a llarg termini, si bé poden aparèixer complicacions tardanes greus.²⁻⁴ L'objectiu del tractament ha de ser curatiu, però no a costa de toxicitats evitables, com ara la infertilitat, la fibrosi pulmonar, la malaltia coronària i l'aparició de neoplàsies secundàries com la leucèmia aguda. En l'última dècada es tendeix a tractar els pacients segons els factors pronòstics o de risc; atesa la taxa elevada de curació, molt particularment en els casos favorables o de presentació localitzada, l'objectiu del tractament primari ha de ser la curació amb els mètodes menys tòxics, en què es combina en general quimioteràpia breu i s'evita l'ús d'alquilants clàssics amb radioteràpia limitada; d'altra banda, en els casos de malaltia avançada, l'objectiu se centra a trobar tractaments més eficaços que els actuals.^{5,6} Els pacients que recauen poden ser rescatats utilitzant segones o ulteriors formes de tractament, que inclouen l'ús de quimioteràpia a alta dosi i autotrasplan-

tament de progenitors hemopoètics perifèrics, sense per això deixar d'obtenir la finalitat perseguida, és a dir, la curació del pacient. La utilització d'anticossos monoclonals en el procés diagnòstic anatomopatològic així com el millor coneixement de les bases biològiques i del curs evolutiu d'aquesta malaltia han permès definir millor les formes histopatològiques de l'LH i diferenciar el subtipus del predomini limfocític nodular que, en certes presentacions localitzades, es comporta com un limfoma B de baix grau de malignitat i ha de ser tractat de forma diferent a l'LH clàssic.^{7,8} En resum, l'LH és una neoplàsia poc freqüent per a la qual es disposa de tractament eficaç que, a més de procurar la curació dels pacients, moltes vegades joves, no ha de comprometre la seva esperança ni la seva qualitat de vida mitjançant toxicitats tardanes, especialment quan es tracta d'estadis localitzats de bon pronòstic. La morbiditat i la mortalitat associades a la quimioteràpia a altes dosis amb ulterior autotrasplantament de progenitors hemopoètics perifèrics ha disminuït tant en els últims anys que constitueix el tractament d'elecció per a la majoria de pacients amb LH refractari o recurrent.

DIAGNÒSTIC I AVALUACIÓ

La PAAF ha de considerar-se insuficient com a únic mètode diagnòstic. El Tru-Cut pot ser útil en casos en què la massa tumoral sigui de difícil accés quirúrgic, sempre que el patòleg consideri que hi ha material suficient per fer el diagnòstic. Però es recomana que sempre que sigui possible s'estableixi el diagnòstic mitjançant biòpsia per escissió del gangli

major assequible o d'un cuny ampli en cas de massa tumoral no resecable. En casos d'LH clàssic, la tinció amb hematoxilina-eosina és suficient per establir el diagnòstic, però es recomana afegir un panell mínim que inclogui CD-20, CD-3, CD-15, CD-30 i EMA. En casos dubtosos o amb predomini limfocític nodular, es recomana afegir CD-57 i ALK-1.

ESTUDI D'EXTENSIÓ

Comprèn la història clínica (anamnesi i examen físic), proves habituals de laboratori, proves d'imatge (radiografia de tòrax, ecografia hepàtica, TC, rastreig amb Ga67) i biòpsia de medul·la òssia.

TRACTAMENT PRIMARI

Se separen les presentacions localitzades de bon i de mal pronòstic, així com les avançades. Per als estadis localitzats sense factors desfavorables es recomana combinar 3 o 4 cursos de quimioteràpia esquema ABVD amb radioteràpia sobre camp afecte a la dosi de 30-36 Gy. Els pacients amb histologia de predomini limfocític nodular i presentació clínica cervical suprahioidal poden ser tractats amb radioteràpia exclusiva sobre camp afecte i adjacents, incloent-hi cervical baixa i preauricular ipsilateral; per a la resta de presentacions clíniques d'aquesta forma histològica es recomana tractar com en les formes d'LH clàssic.

En els estadis localitzats amb algun factor desfavorable es recomana també tractament combinat amb quimioteràpia, esquema ABVD per 4 o 6 cursos, i radioteràpia sobre camp afecte a la dosi de 30-36 Gy. La malaltia mediastínica voluminosa és la presentació més freqüent en aquesta situació i, una vegada conculsa la quimioteràpia, es recomana irradiar sobre un camp Mantle modificat que inclou el mediastí, els hils i les àrees supraclaviculars/cervicals baixes.

En el cas d'estadis avançats, el tractament es basa en la quimioteràpia. No es recomana l'ús

del règim MOPP a causa de la seva toxicitat (esterilitat, leucèmia secundària) i la seva menor efectivitat davant de règims com l'ABVD. Encara que no es coneix quin règim de quimioteràpia és el millor, es recomana l'ABVD, per 6 o 8 cursos, pels seus bons perfils terapèutic i de seguretat; altres règims com l'Stanford V i el BEACOPP es van dissenyar a fi d'augmentar la taxa de respostes. El règim Stanford V⁵ ha demostrat una eficàcia elevada i una toxicitat escassíssima a les mans dels seus promotors; actualment, un protocol d'intergrups nord-americà l'està comparant de forma prospectiva enfront de l'ABVD. El grup alemany⁶ ha demostrat l'efectivitat del BEACOPP escalat, al qual s'atribueix una toxicitat elevada. La radioteràpia sobre camp afecte pot usar-se si després de la quimioteràpia hi ha una resposta parcial (en casos de malaltia no voluminosa)⁹ i com a consolidació en casos de malaltia voluminosa (així, tant el règim Stanford V com el BEACOPP escalat inclouen radioteràpia per a situacions d'aquest tipus). Els factors pronòstics en la malaltia avançada no s'utilitzen per prendre decisions terapèutiques però sí per avaluar els resultats en sèries de pacients.¹⁰

AVALUACIÓ DE LA RESPOSTA AL TRACTAMENT PRIMARI. TRACTAMENT DE LA MALALTIA PROGRESSIVA, RESISTÈNCIA PRIMÀRIA, I RESPOSTA PARCIAL

Es recomana l'avaluació precoç de la resposta per detectar els casos de malaltia primàriament refractària o progressiva. Aquesta, així com la reavaluació una vegada acabat el programa terapèutic primari, segons els criteris de Cheson,¹¹ inclourà proves d'imatge i biòpsia de medul·la òssia si era positiva al diagnòstic.

Si en l'avaluació precoç s'aprecia resposta, encara que no sigui completa, és recomanable seguir el programa terapèutic inicial fins a concloure-ho.

D'apreciar-se progressió de la malaltia, absència de resposta o resposta mínima, ja sigui en l'avaluació precoç o en la final, és recomanable revisar la biòpsia original o considerar-ne la realització d'una de nova per confirmar el diagnòstic. En aquestes situacions

es recomana una breu quimioteràpia de segona línia (ESHAP, DHAP) amb mobilització de progenitors hemopoètics perifèrics (PHP),¹² seguit de quimioteràpia a alta dosi i autotrasplantament de PHP. Posteriorment, s'ha de valorar la indicació de radioteràpia sobre masses residuals actives. En els casos en què després de quimioteràpia de segona línia no s'aprecia resposta o s'assisteixi a una progressió de la malaltia, es pot considerar la possibilitat d'incloure el pacient en algun assaig clínic (per exemple, trasplantament al·logènic amb condicionament d'intensitat reduïda).

Els pacients que obtenen remissió parcial després del tractament primari són candidats a quimioteràpia a alta dosi i autotrasplantament de PHP; es recomana breu quimioteràpia

de segona línia (ESHAP, DHAP) prèviament, després de la qual ha de valorar-se la indicació de radioteràpia ulterior sobre masses residuals actives.

Els pacients que aconsegueixen una remissió completa amb el tractament primari han de rebre un seguiment regular.

TRACTAMENT DE LES RECIDIVES

La quimioteràpia/radioteràpia a dosis altes seguida de rescat amb progenitors hemo-poètics autòlegs constitueix en l'actualitat el tractament de rescat estàndard en aquells pacients amb LH primàriament refractari o en recidiva després d'esquemes de quimioteràpia/radioteràpia convencionals. Els resultats d'un estudi prospectiu, multicèntric i aleatoritzat confirmen la superioritat del trasplantament autòleg enfront de la quimioteràpia de rescat convencional en pacients amb LH en recidiva. El trasplantament resulta superior a la quimioteràpia convencional, no només en pacients en recidiva després d'una primera remissió completa de curta durada (<1 any), sinó també en aquells pacients que recauen després d'una remissió completa de llarga durada, encara que en aquest últim cas les diferències no van resultar ser significatives.¹³

És objecte de debat el tipus de quimioteràpia de rescat que s'ha d'administrar a un pacient en recidiva abans del trasplantament. La major part dels pacients rep quimioteràpia de segona línia abans del trasplantament en un intent de reduir la quantitat de massa tumoral i millorar els resultats del procediment. No hi ha evidència ferma en la literatura que apunti que un esquema de rescat ofereix millors resultats que un altre ni tampoc no hi ha informació del nombre de cicles que s'han d'utilitzar. Sembla clar que la quimioteràpia administrada abans del procediment pot augmentar els efectes secundaris a llarg termini i, per tant, la recomanació actual suposa la utilització de dos o tres cicles de quimioteràpia.^{13,14} Malgrat el fet que el trasplantament és capaç de rescatar un percentatge important de pacients en recidiva o refractaris, té encara resultats pobres en determinats subgrups de pacients. El trasplantament ofereix supervi-

vències inferiors al 40% en la gran part de les sèries publicades de pacients primàriament refractaris i els resultats a llarg termini tampoc no són bons en pacients que recauen moltes vegades.

Hi ha poca informació dels resultats del trasplantament al·logènic en l'LH. Clàssicament, el trasplantament al·logènic s'ha associat a una mortalitat elevada relacionada amb el procediment, bàsicament causada per la malaltia de l'empelt contra el receptor i a problemes infecciosos fatals. En un intent de reduir aquesta mortalitat relacionada amb el procediment s'han desenvolupat recentment els esquemes de condicionament d'intensitat reduïda; la potència curativa d'aquests règims es basa més en la capacitat d'eradicació d'un possible efecte de l'empelt contra el tumor que en la capacitat d'eradicació del propi tractament de condicionament. Malgrat el fet que el nombre de pacients inclosos en aquest tipus de protocols és encara reduït i el seu seguiment curt, sembla que la mortalitat relacionada amb el procediment és inferior a l'obtinguda amb la utilització d'un trasplantament al·logènic convencional, encara que la incidència de malaltia de l'empelt contra el receptor aguda és similar. Tant la supervivència lliure de progressió com la supervivència global són esperançadores. Sembla que els pacients que desenvolupen una malaltia de l'empelt contra el receptor aguda tenen un risc inferior de recidiva que els que no la desenvolupen. En aquest sentit, hi ha protocols prospectius en marxa que avaluen els resultats del trasplantament al·logènic amb tractaments de condicionament d'intensitat reduïda en determinats subgrups de pacients de mal pronòstic utilitzant els esquemes de rescat de què es disposa actualment.

TRACTAMENT EN EL PACIENT ANCIÀ

El percentatge d'ancians que moren per LH progressiu i per esdeveniments tòxics relacionats amb el tractament és molt més elevat que el de pacients joves,¹⁵ fet que indica que hi ha uns factors relacionats amb la mateixa malaltia i uns altres amb el pacient que fan diferent el tractament de l'LH en l'ancià. Això no obstant, l'edat per si sola no ha de contraindicar un tractament agressiu, particularment si els pacients són biològicament més joves. Els procediments de diagnòstic i l'estudi d'extensió han de ser els mateixos que en els joves. Atès el poc nombre de casos d'LH majors de 65 anys, es disposa d'escassos estudis prospectius de combinacions per a ancians.¹⁶ La majoria d'estudis disponibles són retrospectius i amb règims diversos, el que impedeix extreure conclusions. Un estudi italià recent demostra l'eficàcia i l'escassa toxicitat del règim de VEPEMB.¹⁷ Per aquest motiu és recomanable que aquests pacients s'inclouin en estudis prospectius específics

per a aquest subgrup de particular mal pronòstic. Si no es disposa dels esmentats estudis, sembla adequat que les formes de malaltia localitzada de bon pronòstic es tractin amb 3 cursos de quimioteràpia (ABVD, per exemple) i radioteràpia (30 Gy) sobre camp afecte; les formes localitzades de mal pronòstic i la malaltia avançada poden tractar-se amb 6 cursos de quimioteràpia (ABVD, per exemple) i radioteràpia (30 Gy) sobre àrees de malaltia voluminosa. Pot ser necessària la utilització de G-CSF per assegurar l'administració d'una intensitat adequada de dosi de quimioteràpia. S'ha d'extremar la vigilància de les toxicitats i observar de prop la resposta al tractament ja que les recidives precoces són freqüents.

S'ha d'oferir la millor pal·liació a els pacients amb greus alteracions orgàniques prèvies al diagnòstic d'LH i que els impedeixin de rebre un tractament curatiu.

TRACTAMENT EN EL PACIENT VIH POSITIU

L'LH en els pacients amb infecció pel VIH tendeix a presentar-se en formes histològiques més agressives (cel·lularitat mixta i depleció limfocítica) i en estadis més avançats que en la població no immunodeprimida. Partint de la base de la millora dels resultats en el tractament dels limfomes no hodgkinians amb l'associació de quimioteràpia i tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA), en l'actualitat es recomana tractar de la mateixa manera els pacients amb LH, encara que els estudis amb quimioteràpia i TARGA en

LH encara són molt escassos. Tant la pauta ABVD com d'altres com l'Stanford V tenen una toxicitat acceptable en aquests malalts, sempre que tinguin bon estat general i un grau d'immunodepressió acceptable. Al costat de la quimioteràpia i el TARGA, és aconsellable l'administració de G-CSF per reduir en la mesura del possible la durada de la neutropènia postquimioteràpia. Finalment, no s'ha d'oblidar la profilaxi de les infeccions oportunistes.^{18,19}

BIBLIOGRAFIA

1. Salar A, Fernández DS, Romagosa V, Domingo-Clarós A, González-Barca E, de Sanjose 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.
2. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood.* 1999;93(3):761-79.
3. Diller L, Medeiros NC, Shaffer K, Matulonis U, Mauch P, Neuberg D et al. Breast cancer screening in women previously treated for Hodgkin's disease: a prospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):2085-91.
4. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, Backstrand KH, Silver B, Marcus KC et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):2101-8.
5. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):630-7.
6. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386-95.
7. Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, Silver B, Kadin ME, Canellos GP et al. Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1997;15(9):3060-6.
8. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):776-83.
9. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, Veer MB, Lybeert ML et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2396-406.
10. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1506-14.
11. 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. Fe de errades a: *J Clin Oncol* 2000 Jun;18(11):2351.
12. Petit J, Boque C, Cancelas JA, Sarra J, Muñoz J, García J et al. Feasibility of ESHAP + G-CSF as peripheral blood hematopoietic progenitor cell mobilisation regimen in resistant and relapsed lymphoma: a single-center study of 22 patients. *Leuk Lymphoma.* 1999;34(1-2):119-27.
13. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2065-71.
14. Glossmann JP, Josting A, Pfistner B, Paulus U, Engert A. A randomized trial of chemotherapy with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) plus peripheral stem cell transplantation (PBSCT) vs single-agent high-dose chemotherapy followed by BEAM plus PBSCT in patients with relapsed Hodgkin's disease (HDR2). *Ann Hematol.* 2002;81(8):424-9.
15. Stark GL, Wood KM, Jack F, Angus B, Proctor SJ, Taylor PR. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol.* 2002;119(2):432-40.
16. Proctor SJ, Rueffer JU, Angus B, Breuer K, Flechtner H, Jarrett R et al. Hodgkin's disease in the elderly: current status and future directions. *Ann Oncol.* 2002;13(Suppl 1):133-7.
17. Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, Adamo F, Bertini M, Cavalieri E et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Ann Oncol.* 2004;15(1):123-8.
18. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, López-Guillermo A, Sureda A, Abella E et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-related Hodgkin's disease. *AIDS.* 2002;16(14):1973-6. Fe de errades a: *AIDS* 2003;17(1):1145.
19. Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood.* 2002;100(6):1984-8.

ANNEX 1. CLASSIFICACIÓ ANATOMOPATOLÒGICA

Taula 1. Classificació de l'OMS de les neoplàsies limfoides

Neoplàsies de cèl·lules B

- Neoplàsies de precursors de cèl·lules B
 - Leucèmia limfoblàstica de precursors B
 - Limfoma limfoblàstic B
- Neoplàsies de cèl·lules B madures (perifèriques)
 - Leucèmia limfàtica crònica B / limfoma de limfòcits petits
 - Leucèmia prolimfocítica B
 - Limfoma limfoplasmacític
- Limfoma B de la zona marginal esplènica (amb o sense limfòcits pilosos)
- Tricoleucèmia
- Mieloma / Plasmocitoma
- Limfoma B de la zona marginal extraganglionar de tipus MALT
- Limfoma B de la zona marginal ganglionar (amb o sense cèl·lules monocitoides)
- Limfoma fol·licular
- Limfoma de cèl·lules del mantell
- Limfoma B difús de cèl·lules grans
 - Limfoma B difús de cèl·lules grans del mediastí
 - Limfoma primari de cavitats
 - Limfoma / Leucèmia de Burkitt

Neoplàsies de cèl·lules T i natural killer (NK)

- Neoplàsies de precursors T
 - Leucèmia limfoblàstica de precursors T
 - Limfoma limfoblàstic T
- Neoplàsies de cèl·lules T madures (perifèriques)
 - Leucèmia prolimfocítica T
 - Leucèmia de limfòcits T granulars
 - Leucèmia de cèl·lules NK agressiva
 - Leucèmia / limfoma T de l'adult (HTLV-1+)
 - Limfoma extraganglionar T/NK, de tipus nasal
 - Limfoma T associat a enteropatia
 - Limfoma T gamma/delta hepatoesplènic
 - Limfoma T subcutani paniculític
 - Micosis fungoides / síndrome de Sézary
 - Limfoma T / nul anaplàstic de cèl·lules grans, cutani primari
 - Limfoma T perifèric sense especificació addicional
 - Limfoma T angioimmunoblàstic
 - Limfoma anaplàstic de cèl·lules grans T / nul, sistèmic

Limfoma (malaltia) de Hodgkin

- De predomini limfocític nodular
 - Limfoma de Hodgkin clàssic
 - Esclerosi nodular (graus 1 i 2)
 - Ric en limfòcits
 - Cel·lularitat mixta
 - Depleció limfocítica
-

ANNEX 2. CLASSIFICACIÓ PER ESTADIS

Taula 1. Classificació d'Ann Arbor, modificació de Cotswolds, simplificada

Estadi I	Afectació d'una regió ganglionar Afectació d'una estructura limfàtica (p. ex. melsa, tim, anell de Waldeyer) Afectació d'una localització extralimfàtica localitzada (p. ex. os, pulmó, pericardi) (IE)
Estadi II	Afectació de dues o més regions ganglionars al mateix costat del diafragma (II) (el mediastí és una sola localització; els hils pulmonars, si ambdós estan afectats, són dues localitzacions). Afectació localitzada d'una localització o òrgan extralimfàtic contigu a una regió ganglionar (IIE) Anotar el nombre de regions anatòmiques afectes (p. ex. II3)
Estadi III	Afectació de regions ganglionars a ambdós costats del diafragma (III), o centrada en una localització o òrgan extralimfàtic contigu (IIIE) o de la melsa (IIIS) o d'ambdós (IIISE) Pot subdividir-se en: III1: supracel·l·lac (melsa, ganglis de l'hil esplènic, celíacs o portals) III2: infracel·l·lac (ganglis paraaòrtics, ilíacs, mesentèrics)
Estadi IV	Afectació difusa o disseminada d'una o més localitzacions extralimfàtiques amb o sense afectació associada de ganglis limfàtics A: asimptomàtic B: febre, suor nocturna, pèrdua de pes > 10 % en 6 mesos X: sufix afegit en cas de malaltia voluminosa

ANNEX 3. FACTORS PRONÒSTICS

1. **ESTADIS PRECOÇOS (I, II) DE PRONÒSTIC FAVORABLE:** cap dels factors de risc següents:
 - a. Edat > 50 anys
 - b. VSG > 50 mm/h
 - c. Tres o més localitzacions ganglionars separades
 - d. Massa mediastínica amb proporció > 0,35
 - e. Síntomes B
 - f. Malaltia E (extraganglionar)
2. **ESTADIS PRECOÇOS (I, II) DE PRONÒSTIC DESFAVORABLE:** qualsevol dels factors de risc següents:
 - a. Edat > 50 anys
 - b. VSG > 50 mm/h
 - c. Quatre o més localitzacions ganglionars separades
 - d. Massa mediastínica amb proporció > 0,35
 - e. Síntomes B
 - f. Malaltia E (extraganglionar)
3. **ESTADIS AVANÇATS (III, IV) ***
 - Edat ≥ 45 anys
 - Sexe masculí
 - Estadi IV
 - Hb <10,5 g/dl
 - Albúmina <40 g/L
 - Limfòcits <0,6 x 10⁹/L o <8%
 - Leucòcits ≥ 15 x 10⁹/L

* Segons Hasenclever i Diehl

ANNEX 4. RÈGIMS DE QUIMIOTERÀPIA PRIMÀRIA

1. ABVD

Règim ABVD

Adriamicina	25 mg/m ²	dies 1 i 15
Bleomicina	10 mg/m ²	dies 1 i 15
Vinblastina	6 mg/m ²	dies 1 i 15
Dacarbazina	375 mg/m ²	dies 1 i 15

2. Règim Stanford V

Agent	mg/ m ² IV#	Setmana											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Adriamicina	25	•		•		•		•		•		•	
Vinblastina	6+	•		•		•		•		•		•	
Ciclofosfamida	600	•				•				•			
Vincristina	1.4++ (max2)		•		•		•		•		•		•
Bleomicina	5		•		•		•		•		•		•
VP16	60 x2dcons			••				••				••	
Prednisona	40 po	Dies alterns durant 10 setmanes +++											

G-CSF segons necessitats

- # Totes les dosis calculades segons el pes real excepte que la superfície corporal excedeixi 2m²; en aquests casos, s'administrarà la dosi màxima a 2m²
- + Dosis reduïdes en setmanes 9 i 11 (4 mg/m²) per a pacients d'edat ≥ 50 anys
- ++ Dosis reduïdes en setmanes 10 i 12 (1 mg/m²) per a pacients d'edat ≥ 50 anys
- +++ Durant setmanes 11 i 12 reduir 10 mg a dies alterns

Radioteràpia: 36 Gy sobre

- Mediastí voluminós (massa ≥ 1/3 del diàmetre màxim intratoràcic) per radiografia estàndard:
Mantle modificat: mediastí, regions hilars i supraclaviculars bilaterals; tractament en contingüitat amb apropiada modificació de dosi en el cas d'existir localitzacions intratoràciques extralimfàtiques contigües: pulmó, pleura, pericardi, paret toràcica.
- Masses individuals o confluents ≥ 5 cm: Camp afecte.
- Melsa amb nòduls macroscòpics per tc (només esplenomegàlia no és criteri).

3. BEACOPP estàndard

Agent	mg/m ²	Dies
Bleomicina	10	8
Etopòsid	100	1-3
Adriamicina	25	1
Ciclofosfamida	650	1
Vincristina	1,4 (com a màxim 2)	8
Procarbicina	100	1-7
Prednisona	40	1-14

Repetir a les 3 setmanes, per 8 cicles

4. BEACOPP escalat

BEACOPP escalat

Ciclofosfamida*	1.250 mg/m ²	i.v. Dia 1
Doxorubicina	35 mg/m ²	i.v. Dia 1
Etopòsid**	200 mg/m ²	i.v. Dia 1-3
Procarbazina	100 mg/m ²	v.o Dia 1-7
Prednisona	40 mg/m ²	v.o Dia 1-14
Vincristina	1,4 mg/m ² com a màxim 2 mg	i.v. Dia 8
Bleomicina***	10 mg/m ²	i.v. Dia 8
G-CSF		s.q. A partir del dia 8

Repetir cicle dia 22

* Uromitexà

** o Etopòsid-Fosfat (100 mg Etopòsid =113 mg Etopòsid-Fosfat)

*** Prevenció de la fibrosi pulmonar induïda per Bleomicina)

ANNEX 5. DOSIS I CAMPS DE RADIOTERÀPIA

1. Posició del pacient

Decúbit supí. En cas d'irradiació d'àrees axil·lars en adults es recomana la posició akimbo (braços per sobre del cap), per allunyar els ganglis de la gàbia toràcica (existeix menys protecció humeral). En joves en els quals s'han d'irradiar les axil·les és més recomanable la posició dels braços al llarg del cos per a una millor protecció humeral.

2. Límits de camp*

Laterocervical: s'inclouen els ganglis preauriculars si existeix afectació cervical alta. El límit superior és el que els inclogui si fa falta, o la mastoide. Límit inferior 2 cm per sota de la clavícula. Vora lateral: incloure dos terços medials de la clavícula. La vora medial arriba fins a les apòfisis transverses ipsilaterals.

Supraclavicular: límit superior: mastoide. Límit inferior: 2 cm per sota de la clavícula. Límit lateral: tota la clavícula, fins al cap humeral. Límit medial: arriba fins a les apòfisis transverses contralaterals.

Mediastí: límit superior: espai C5-C6. Límit inferior: 5 cm per sota de la carina o 2 cm per sota de la malaltia present prequimioteràpia. Límit lateral: el volum postquimioteràpia amb 1,5 cm de marge. S'inclouran els hils (amb 1 cm de marge si no hi havia malaltia i 1,5 cm si hi havia).

Axil·la: límit superior: espai C5-C6. Límit inferior: punta de l'escàpula o 2 cm per sota dels ganglis afectes. Límit medial: apòfisi transversal ipsilateral. Límit lateral: fora de pell.

Paraaòrtics: límit superior: espai D10-D11, o 2 cm per sobre de la malaltia coneguda prequimioteràpia. Límit inferior: espai L4-L5, o 2 cm per sota de la malaltia coneguda prequimioteràpia. Límits laterals: incloure apòfisis transverses, o 2 cm per fora de la malaltia present postquimioteràpia.

* Protecció d'òrgans crítics segons tolerància

Melsa: només es tracta si és afectada. El volum que té l'òrgan postquimioteràpia amb 1,5 cm de marge.

Hil hepàtic: només es tracta si és afectada.

Regions ilíaca externa-inguinal-femoral: límit superior: l'espai L5-S1. Si estava afectada la ilíaca comuna espai L3-L4. Límit inferior: 5 cm per sota del trocànter menor. Límit lateral: trocànter major o 2 cm per fora dels ganglis inicialment afectes. Límit medial: vora interna del forat obturador, o 2 cm medialment dels ganglis inicialment afectes.

Mantle: els seus límits són els de les àrees supradiafragmàtiques descrites.

Mini Mantle: Mantle sense mediastí.

Mantle modificat: mediastí, regions hilars i supraclaviculars bilaterals; tractament en contigüitat amb apropiada modificació de dosi en el cas d'existir localitzacions intratoràciques extralimfàtiques contigües: pulmó, pleura, pericardi, paret toràcica.

Y invertida: irradiació bilateral dels camps infradiafragmàtics descrits.

Irradiació nodal total: camp de Mantle + Y invertida.

Irradiació nodal subtotal: Mantle + lumboaòrtics.

3. Dosimetria

Es recomana dosimetria tridimensional per TC. Limitació de dosi segons tolerància dels òrgans crítics.

4. Energia de tractament

Fotons d'alta energia (de 4 a 18 MV). Electrons en els camps preauriculars.

S'escollirà l'energia segons els càlculs dosimètrics.

5. Dosi

- Radioteràpia exclusiva: De 40 a 44 Gy en regions afectes.
De 30 a 36 Gy en regions contigües.
- Radioteràpia postquimioteràpia:
 - Estadis I i II en remissió completa:
 - Si hi havia malaltia Bulky prèvia: de 30 a 36 Gy en àrea afectada i de 25 a 30 Gy en àrea no afectada.
 - Sense malaltia Bulky prèvia: de 25 a 30 Gy en àrea afectada i de 20 a 25 Gy en àrees adjacents.
 - Estadis I i II en remissió parcial: de 36 a 40 Gy en àrees afectes i 30 Gy en àrees adjacents.
 - Estadis III i IV en remissió completa:
 - Malaltia Bulky: 20 a 24 Gy en àrea prèviament afectada.
 - Sense malaltia Bulky: no radioteràpia.
 - Estadis III i IV en remissió parcial: de 24 a 30 Gy en àrea afectada.

Distribució de la dosi: càlcul de dosi a punt ICRU, amb homogeneïtat de +/- 7%. S'ha de considerar fer sobredosificacions per aconseguir aquesta homogeneïtat de la dosi.

6. Recidives

Dins del camp d'irradiació previ: no es tractarà amb radioteràpia si les dosis prèvies han estat >36-40 Gy, encara que no és impossible en funció dels òrgans crítics.

Fora del camp d'irradiació: irradiació de camps afectes (ja descrits) a dosi màxima.

ANNEX 6. RÈGIMS DE QUIMIOTERÀPIA DE SEGONA LÍNIA (*)

ESHAP

Etopòsid 40 mg/m² al dia, dies 1 a 4
 6-metil-prednisolona 500 mg/d, dies 1 a 5
 Ara-C 2 g/m² el dia 5
 Cisplatí 25 mg/m² infusió contínua el dia, dies 1 a 4
 Repetir a les 3-4 setmanes

DHAP

Dexametasona 40 mg al dia, dies 1 a 4
 Ara-C 2 g/m²/12 hores el dia 1
 Cisplatí 100 mg/m² el dia 1
 Repetir a les 3-4 setmanes

(*) Administrar G-CSF (5 µg/Kg/d) després de quimioteràpia quan es persegueixi mobilitzar PHP

ANNEX 7. QUIMIOTERÀPIA A ALTA DOSI

CBV

Ciclofosfamida 100 mg/kg
 BCNU 400 mg/m² o 15 mg/kg
 (si capacitat de difusió pulmonar limitada o història de pneumonitis: CCNU 15 mg/kg)
 Etopòsid 60 mg/kg

BEAM

BCNU 300 mg/m², dia -6
 Etopòsid 200 mg/m², dies -5 a -2
 Ara-C 200 mg/m², dies -5 a -2
 Melfalan 140 mg/m², dia -1

ANNEX 8. TÈCNiques DE MEDICINA NUCLEAR

- La gammagrafia amb Ga-67 és molt útil per al seguiment dels LH durant o en finalitzar el tractament, ja que permet distingir l'activitat tumoral de la fibrosi o la necrosi provocada pel tractament. Això té especial utilitat per valorar la malaltia residual dels LH amb lesions voluminoses. Ja que no tots els LH capten Ga-67, es recomana fer una gammagrafia amb Ga-67 abans del tractament. Això permet de conèixer la seva captació i extensió inicial i facilita el monitoratge de la resposta.
- En cas de reavaluació, i des del punt de vista de la medicina nuclear, s'aconsella:
 - Ga-67 en els casos inicialment captadors de Ga-67.
 - PET en cas de:
 - . limfomes Ga-67 negatiu inicial
 - . Ga-67 de seguiment negatiu o dubtós amb clínica o TC discordant

Quant a la metodologia, alguns punts són essencials per a una bona avaluació:

- dosis altes de Ga-67: 370 MBq com a dosi de referència per a adults tipus
- rastreig corporal i tomogammagrafia (SPECT) de tòrax i/o d'abdomen
- en cas de reavaluació, es recomana esperar 3 setmanes després de la quimioteràpia i 6 setmanes després de la radioteràpia.

PET 18F-FDG

La glucosa marcada amb 18 F (18F-FDG) és també un indicador de l'activitat metabòlica tumoral. La PET amb 18F-FDG (PET 18F-FDG) obté imatges tomogràfiques de cos sencer amb una resolució més elevada i eficàcia diagnòstica que la gammagrafia amb Ga-67. Actualment, el cost de la PET-FDG és més alt que el de la gammagrafia amb Ga-67, i la disponibilitat menor. La PET basal ajuda a conèixer l'extensió inicial de la malaltia i facilita l'avaluació de la resposta, però aquesta PET basal no és tan imprescindible com en el cas del Ga-67, ja que la majoria de Hodgkins capten FDG.

En els LH, la PET-FDG està indicada en els casos següents:

- reavaluació de limfomes amb Ga-67 negatiu inicial
- reavaluació de limfomes amb Ga-67 de seguiment negatiu o dubtós i amb TC o clínica discordant.

ANNEX 9. RECOMANACIONS PER ESTANDARDITZAR EL DIAGNÒSTIC HISTOLÒGIC I CITOLÒGIC DE LES NEOPLÀSIES HEMATOLÒGIQUES

A. RECOMANACIONS PER A L'AVALUACIÓ HISTOLÒGICA DE LA PATOLOGIA LIMFOIDE EXTRAMEDULAR

El diagnòstic de la patologia limfoide requereix la integració de la història clínica amb la informació obtinguda de l'estudi morfològic i, freqüentment, immunofenotípic de les mostres cel·lulars i tissulars. En alguns casos, per tal d'establir un diagnòstic precís, també són requerits estudis moleculars o citogenètics. Per tant, per tal de poder realitzar una avaluació de la patologia limfoide, és crucial obtenir una mostra adequada i seguir un processament que permeti realitzar els estudis apropiats per a cada patologia en concret. L'informe diagnòstic ha de recollir tota aquesta informació de manera integrada.

Història clínica

És recomanable incloure les dades fonamentals de la història clínica que permetin situar la patologia examinada en el context concret del pacient. En algunes patologies serà impossible realitzar un diagnòstic precís sense dades bàsiques de la història clínica.

Descripció macroscòpica

Obtenció i processament de la mostra

Obtenció de la mostra: en el cas de la patologia ganglionar, s'ha de disposar d'un gangli limfàtic no fragmentat. En el cas de l'existència d'un grup ganglionar afectat, s'ha d'obtenir el gangli de major grandària que no presenti necrosi, encara que aquest sigui el més profund i la seva obtenció comporti una major dificultat tècnica. L'exèresi hauria de ser duta a terme per un cirurgià experimentat. Les recomanacions següents són generals per a tot tipus de mostres amb sospita de patologia limfoide.

Remissió al laboratori d'anatomia patològica: davant de la sospita d'una patologia limfoide en un teixit, la mostra ha de remetre's tan ràpid com sigui possible i en fresc al laboratori d'anatomia patològica com si es tractés d'una biòpsia peroperatòria. Serà necessària una valoració macroscòpica immediata, realitzar seccions d'un gruix màxim de 2mm perpendiculars a l'eix major de la peça i prendre empremtes. En el cas de no poder remetre immediatament el gangli limfàtic al laboratori d'anatomia patològica, aquest ha de ser seccionat abans de submergir-lo en el fixador.

Fixació: una fracció de les seccions ha de ser fixada en formol tamponat al 4% (solució comercial de formol tamponada al 10%) perquè aquesta fixació permetrà estudis immunohistoquímics i moleculars posteriors. El fixador B-5 proporciona una bona morfologia i permet una part dels estudis immunohistoquímics, però no permet els estudis moleculars.

Congelació: és recomanable congelar algunes seccions de teixit incloses en OCT en isopentà prerafregat a -60°C. El teixit congelat es pot emmagatzemar temporalment a -20°C, però, per tal d'obtenir una conservació permanent, l'emmagatzematge s'haurà de realitzar a -80°C o en nitrogen líquid.

Suspensions cel·lulars: per als estudis citogenètics o de citometria de flux, s'ha de realitzar una suspensió cel·lular mitjançant el rentat del teixit amb un medi de cultiu en condicions estèrils. Posteriorment, s'ha de remetre immediatament al laboratori.

Informe macroscòpic

L'informe macroscòpic ha d'indicar:

- Identificació, tipus, forma en què es rep la mostra i mètode utilitzat per a la seva obtenció.
- Les mesures, o el pes en el cas de la melsa, i les característiques macroscòpiques.
- Els fixadors utilitzats, si s'agafen mostres congelades, si es remeten mostres a altres laboratoris (microbiologia, investigació) o si es realitzen suspensions cel·lulars per a estudis complementaris.
- Els blocs obtinguts individualment indicant el fixador utilitzat.

Estudis complementaris

Estudis immunohistoquímics

Per al diagnòstic de la majoria de processos limfoproliferatius es requereix el seu estudi immunofenotípic. Per tal d'obtenir-lo, s'ha d'utilitzar un grup seleccionat d'anticossos, que pot variar segons la sospita diagnòstica. El grup seleccionat mínim requerit inclou: CD20, CD79a, kappa, lambda, CD3, CD5, CD7, CD10, CD23, CD68, bcl-2, CD30, CD15, ciclina D1, Ki-67, TdT. L'informe immunofenotípic ha d'establir:

- Si els estudis han estat realitzats en el propi laboratori o en un laboratori de referència.
- Mostra i mètode utilitzat (immunohistoquímica, citometria de flux, seccions fixades, material congelat).
- Nomenclatura de tots els anticossos usats, tant si resulten positius com negatius, utilitzant la nomenclatura CD i, en els casos en què sigui rellevant, també anomenar el clon utilitzat (p.ex.: CD68 KP1 o PGM1). S'han d'evitar termes genèrics com, per exemple, els de marcadors Pan-T o Pan-B.
- Descripció de la positivitat o la negativitat de les cèl·lules tumorals i la seva distribució arquitectural. En cas de positivitat, cal descriure també el patró d'expressió (p.ex.: CD3 citoplasmàtic o CD3 membrana). Cal descriure la positivitat o la negativitat de les cèl·lules acompanyants i la seva distribució arquitectural.
- Comentari dels resultats en relació amb les troballes morfològiques.

Estudis citogenètics i moleculars

En alguns casos, pot ser necessari l'estudi molecular o citogenètic per tal de determinar la clonalitat de la proliferació, l'existència de translocacions particulars, expressions de gens o presència de seqüències virals. L'informe molecular ha d'establir:

- Si els estudis han estat realitzats en el propi laboratori o en un laboratori de referència.
- Mostra i mètodes utilitzats (mostra fixada en formol, congelada, PCR, RT-PCR, Southern blot, gel d'agarosa, acrilamida, electroforesi capil·lar, citogenètica convencional, FISH, altres).
- Indicació del tipus d'estudi concret realitzat.
- Especificació del resultat obtingut.
- Comentari sobre el significat del resultat en relació amb les troballes morfològiques i fenotípiques.

Diagnòstic

El diagnòstic final ha d'incloure:

- El tipus de teixit i la localització anatòmica, si es coneix.
- El procediment utilitzat en l'obtenció de la biòpsia.
- El tipus histològic del procés limfoproliferatiu sobre la base de la classificació de l'OMS, indicant les variants morfològiques, grau citològic, característiques arquitecturals o paràmetres addicionals que siguin recomanables per tal d'establir un millor pronòstic i indicació terapèutica.
- En el cas que la tumoració no pugui ser classificada, es recomana indicar-ne les causes (mostra insuficient, processament inadequat, significat incert de les troballes, altres) i la recomanació a seguir (nova biòpsia, seguiment del pacient, altres).

Comentari

És recomanable realitzar un comentari final en què s'integrin tots els estudis realitzats. En cas necessari, poden discutir-se els criteris utilitzats en el diagnòstic diferencial així com la correlació amb la clínica del pacient i les recomanacions pertinents.

Recomanacions generals

1. El diagnòstic hematopatològic s'ha d'entendre com un diagnòstic integrat de múltiples estudis. No s'han d'establir diagnòstics basats únicament en una sola tècnica. Malgrat que alguns dels estudis siguin realitzats per laboratoris de referència, el diagnòstic integrat ha de ser realitzat en el seu conjunt per un patòleg responsable del diagnòstic que examini tota la informació de forma integrada.
2. En els centres en els quals no existeixi un hematopatòleg amb dedicació exclusiva, és recomanable que totes les biòpsies hematopatològiques siguin examinades pel mateix patòleg, tot mantenint la formació continuada i compartint responsabilitats amb altres patòlegs per tal de cobrir les necessitats del servei en cas d'absència del responsable de l'àrea.
3. És recomanable que els casos que plantegin dificultats diagnòstiques, ja sigui perquè corresponguin a patologies poc freqüents o perquè requereixin estudis complementaris, siguin remesos a centres de referència que disposin de la infraestructura necessària per a la seva avaluació adequada.

B. RECOMANACIONS PER A L'AVALUACIÓ DE LES BIÒPSIES DE MEDUL·LA ÒSSIA EN LES NEOPLÀSIES HEMATOLÒGIQUES

Protocol d'avaluació de la biòpsia de medul·la òssia

Indicacions

- Estudi d'extensió de neoplàsies malignes
- Síndromes limfoproliferatives
- Síndromes mieloproliferatives
- Síndrome febril d'origen desconegut
- Citopènies perifèriques de causa no evident
- Síndrome leucoeritroblàstica
- Esplenomegàlia de causa desconeguda

Es desaconsella la biòpsia de medul·la òssia en l'estudi de leucèmies agudes i de síndromes mielodisplàsiques, excepte quan l'aspirat medul·lar sigui improductiu o es vulguin recopilar certes dades, com el grau de fibrosi.

Tècnica d'obtenció de la mostra

Agulla de Jamshidi o similars, preferentment sobre cresta ilíaca posterosuperior o anterosuperior.

De manera sistemàtica s'han de realitzar empremtes del cilindre obtingut. És opcional l'obtenció simultània d'aspirat medul·lar per a estudi citomorfològic.

És recomanable l'obtenció de material per a citometria de flux i per a citogenètica quan existeixi la indicació.

Es desaconsella la biòpsia amb trocars de més de 2mm de diàmetre intern o amb tècniques quirúrgiques més agressives.

L'obtenció de grumoll medul·lar per processar en parafina pot ser útil en certs casos, però es desaconsella el seu ús rutinari.

Processament de la mostra

Qualsevol tècnica de fixació i descalcificació de la biòpsia és adequada. Es recomana, però, la fixació amb B-5 i la descalcificació amb àcid fòrmic, car s'obté una qualitat morfològica millor sense que minvin les possibilitats d'estudi immunohistoquímic. Per altra banda, quasi mai caldrà fer estudis moleculars en aquest tipus de material (l'extracció d'ADN queda malmesa per la fixació amb B-5).

Tècniques histoquímiques de rutina

A més de l'usual hematoxilina-eosina, es pot fer, de manera opcional, la tinció de Giemsa.

La reticulina i el tricròmic de Masson es poden reservar per als casos indicats. El ferro (Perls) i el PAS aporten molt poca informació a l'examen histològic.

Avaluació de la mostra. Paràmetres que cal examinar

- Estructura trabecular òssia: rarefacció, remodelació, reabsorció.
- Cel·lularitat: estimació referida al grup d'edat: hipo, normo o hiper cel·lular.
- Comprovació de la presència d'elements de les tres sèries medul·lars. Estimació del percentatge relatiu.
- Comprovació de la distribució normal dels elements precursors (sèrie blanca paratrabecular, vermella central i megacariocitària perisinusoïdal).
- Presència d'elements en totes les fases de la maduració.
- Presència d'elements estranys: cèl·lules neoplàsiques, granulomes, paràsits.
- Avaluació de la presència de limfòcits, plasmàtiques i cèl·lules cebades.
- Avaluació de l'estroma.

Es desaconsella que es treguin conclusions en biòpsies amb menys de tres espais medul·lars. L'informe es pot frasejar com: "Mostra amb escassa representació medul·lar, sense evidència de..."

Estudi immunohistoquímic

És una eina molt útil en moltes circumstàncies, però es creu que la seva utilització cal considerar-la en funció de les possibilitats i interessos de cadascun dels laboratoris/ grups de treball. Es creu recomanable la seva utilització en les següents circumstàncies:

Estudi de malaltia mínima (citoqueratines en neoplàsies epitelials i CD3/CD20 en neoplàsies limfoides).

- CD30 en sospita de limfoma de Hodgkin per la morfologia quan no hi ha diagnòstic previ. *No necessària en biòpsies d'estadificació.*
- CD1a/PS-100 en sospita d'histiocitosi X.
- C-kit/CD68 en sospita de mastocitosi.
- CD20 en sospita de tricoleucèmia.
- CD34 per a la detecció de blastes.

Es desaconsella que s'intenti la tipificació d'un procés limfoproliferatiu sobre la base de la biòpsia. És una tasca dels citohematòlegs mitjançant l'estudi de sang perifèrica i/o aspirat medul·lar. S'aconsella fermament la realització d'exàmens conjunts de les mostres de biòpsia i aspirat per part del patòleg i el citohematòleg.

C. RECOMANACIONS PER A L'AVALUACIÓ DEL DIAGNÒSTIC CITOLÒGIC DE LES NEOPLÀSIES HEMATOLÒGIQUES

Síndromes mieloproliferatives cròniques (SMPC)

- Leucèmia mieloide crònica (LMC)
- Policitemia vera (PV)
- Trombocitemia essencial (TE)
- Mielofibrosi idiopàtica (MI)

Proves comunes

- **Morfologia**
 - *Estudi morfològic del frotis de sang perifèrica mitjançant tinció panòptica: s'ha de realitzar sobre frotis de sang sense anticoagulants; en el seu defecte, es poden confeccionar amb sang amb EDTA i en les dues primeres hores.*

Valoració de la fórmula leucocitària a 200 elements (mielèmia, basofília, eritroblastèmia), de la morfologia eritrocitària (dacriòcits) i de la morfologia plaquetària. Imprescindible.

- *Aspirat medul·lar (tinció panòptica)*: els frotis es realitzaran a partir del material medul·lar sense anticoagulants.

Valoració de la cel·lularitat global, de la proporció dels precursors de les tres sèries hematopoètiques i de les seves alteracions morfològiques. Imprescindible.

- *Citoquímica*
 - a. Tinció de ferro medul·lar: imprescindible en TE (per descartar ferropènia i anèmia refractària sideroblàstica). Opcional a les altres SMPC.
 - b. Índex de FAG: opcional.
- *Biòpsia de medul·la òssia*: tinció mitjançant hematoxilina-eosina per valorar la cel·lularitat global, la quantitat i la distribució dels precursors hematopoètics, així com les seves alteracions morfològiques. Tinció de fibres de reticulina per valorar l'existència i quantitat de fibrosi i tinció de fibres de col·lagen en el cas que existeixi fibrosi reticulínica grau III. Imprescindible en TE, MI i LMC; opcional en PV.

- **Estudi citogenètic de la medul·la òssia**: imprescindible.
- **Biologia molecular de medul·la òssia o sang perifèrica**: determinació de l'existència de reordenament del gen bcr-abl: imprescindible.

Proves específiques

- **Policitèmia vera**: cultiu de precursors hematopoètics (BFU-E) de sang perifèrica, amb i sense addició d'eritropoetina. Opcional (vegeu criteris diagnòstics del "Polycythemia Vera Study Group").
- **Trombocitèmia essencial**: cultiu de precursors hematopoètics de sang perifèrica (BFU-E i CFU-Meg) amb i sense addició de factors de creixement. Opcional (vegeu criteris diagnòstics del "Polycythemia Vera Study Group").
- **Crisi blàstica o transformació aguda de les SMPC**: cal aplicar el protocol d'estudi de leucèmia aguda.

Síndromes mielodisplàsiques

Proves comunes

→ Dades clíniques i biològiques

Dades clíniques i biològiques més rellevants. Hemograma, dosificació factors maduratiu i antecedents patològics. Imprescindible.

→ Morfologia

- *Estudi morfològic del frotis de sang perifèrica mitjançant tinció panòptica*: es realitzarà sobre frotis de sang sense anticoagulants; en el seu defecte, es poden confeccionar amb sang amb EDTA i en les dues primeres hores.

Valoració de la cel·lularitat global i de les seves alteracions morfològiques. El comptatge del nombre de blastes es realitzarà sobre un mínim de 500 cèl·lules. Imprescindible.

- *Aspirat medul·lar mitjançant tinció panòptica*: els frotis es realitzaran a partir del material medul·lar sense anticoagulants.

Valoració de la cel·lularitat global i de les seves alteracions morfològiques. El comptatge del nombre de blastes es realitzarà sobre un mínim de 500 cèl·lules. Imprescindible.

- *Citoquímica*
 - a. Tinció de ferro medul·lar amb tinció de PERLS: cal valorar fenomen d'anèmia sideroacrèstica. Imprescindible.
 - b. Mieloperoxidasa, índex de FAG, esterases: opcional.

- *Biòpsia de medul·la òssia*: tinció mitjançant hematoxilina-eosina només en aquells casos en què l'aspirat de medul·la òssia sigui improductiu o existeixi sospita de fibrosi. Opcional.

- Estudi citogenètic de la medul·la òssia: imprescindible.
- Biologia molecular de medul·la òssia o sang perifèrica: opcional.
- Estudi cultiu "in vitro" de medul·la òssia o sang perifèrica: opcional.

Leucèmies agudes

Criteri diagnòstic: $\geq 20\%$ de blastes ($\geq 25\%$ de blastes a sang o medul·la òssia).

Estudi de les cèl·lules blàstiques (previ al tractament).

Proves específiques

- *Frotis de sang perifèrica* (tinció panòptica): imprescindible. S'ha de realitzar sobre frotis de sang sense anticoagulant; en el seu defecte, es poden confeccionar amb sang amb EDTA i en les dues primeres hores.

Cal quantificar blastes o els seus equivalents i observar les seves característiques. Aspecte de la cromatina, nuclèols, granulació patològica, bastons d'Auer Feixos. Trets de dishe-mopoesi. Evidència de maduració ($\geq 10\%$ de granulòcits semimadurs/madurs).

- *Aspirat medul·lar.* Imprescindible. Els frotis es realitzaran a partir del material medul·lar sense anticoagulants. Estudi quantitatiu i qualitatiu de totes les sèries medul·lars. Cal quantificar displàsia i component monocític. Evidència de maduració ($\geq 10\%$ de granulòcits semima-durs/madurs).

- *Estudi citoquímic.* Imprescindible. Mieloperoxidasa "+" en $\geq 3\%$ dels blastes → mieloide. Esterases inespecífiques, patró de positivitats, inhibició amb FNa.

- *Estudi citoquímic.* Opcional.

Cloroacetatoesterasa si component eosinòfil.

Tinció de Perls: sideroblastes, formes en anell, ferro de dipòsit.

Lisozima (a sèrum).

Negre Sudan B en preparacions envellides.

Fosfatasa àcida patró de positivitats.

Reacció de PAS.

- *Estudi immunofenotípic.* Imprescindible:

AntiMPO, CD79a, CD3

Si antiMPO positiu (línia granulomonocítica) CD13, CD33, CD15, CD117, CD45d, CD11b CD7, CD4, CD14, CD34, CD10, CD19, CD56, TdT.

Si és CD79a+(línia limfoide B): CD20, CD22, CD10, cadena mi citoplasmàtica, cadenes lleugeres kappa i cadenes lleugeres lambda.

Si és CD3c+(línia limfoide T): TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, coexpressió 4/8.

Si és antiMPO/CD79a, CD3 negatiu, correspon a línia eritroide, megacariocítica o a cèl·lules mare.

Línia eritroide: glicoforina A, C, CD36, CD71 combinat amb CD45.

Línia megacariocítica: CD41, CD42, CD61 (FAAFA).

- *Estudi immunofenotípic.* Opcional. En casos de sospita de leucèmia promielocítica: PG3 (FAAFA).

- *Biòpsia òssia* (empremtes cilindre ossi). Imprescindible si sang pancitopènica amb aspirat medul·lar infructuós (fibrosi, medul·la empaquetada).

- *Biòpsia òssia opcional:* cal avaluar cel·lularitat global, fibrosi, coexistència amb altra pato-logia, trabècules òssies.

- **Immunohistoquímica**

CD34, mieloperoxidasa, glicoforina C, CD68, CD3, CD79a, Ulex europeus, CD61, TdT, CD10 i lisozima.

- *Estudi citogenètic per determinar el genotip*, Imprescindible per classificar segons OMS i MIC-M: S'ha de guardar material congelat per a extracció d'ADN i ARN.

Citogenètica convencional (línia mieloide): t(8;21), t(16;16), inv(16),t(15;17) o variants, anomalies 11q23 (es disposa d'un kit per a la seva detecció simultània). Altres anomalies. Si no es detecten, cal aplicar: HIS, PCR especialment per a: CBFβ/MYH11, gen MLL, gen híbrid PML/RARa en translocacions críptiques.

Citogenètica convencional (línia limfoide): hipo/hiperdiploïdia, t(9;22), t(1;19), cal estudiar 14q11,2 i 7p14-5, i altres anomalies.

HIS, RT-PCR: transcrit BCR/ABL, reordenament gen MLL, transcrit TEL/AML-1 ja que la t(12;21) és críptica.

Estudi gen Fit-3 per PCR o CD135.

- *Estudi ultraestructural i citoquímica ultraestructural*. Opcional.

En blastosi de filiació no catalogada pels procediments anteriors.

Eritrèmia pura molt immadura.

Leucèmia de precursors basòfils/eosinòfils molt immadurs.

Leucèmies megacarioblàstiques CD61/41 negatives (peroxidasa plaquetària).

Síndromes limfoproliferatives

Es poden distingir tres grups segons el grau d'infiltració:

a. Afectació ganglionar o massa tumoral = estudi histològic.

b. Afectació ganglionar o massa tumoral amb infiltració a la medul·la òssia.

c. Afectació ganglionar o massa tumoral amb infiltració a la medul·la òssia i amb expressió en sang perifèrica.

Es farà referència als grups b i c, dels quals el citòleg té material.

→ Morfologia

- *Estudi morfològic del frotis de sang perifèrica i/o medul·la òssia mitjançant tinció panòptica*: es valorarà la morfologia limfocitària de sang perifèrica en aquells casos en què existeixi expressió perifèrica. S'ha de realitzar sobre frotis de sang sense anticoagulant; en el seu defecte, es poden confeccionar amb sang amb EDTA i en les dues primeres hores. Imprescindible.

- *Aspirat medul·lar (tinció panòptica)*. Els frotis es realitzaran a partir del material medul·lar sense anticoagulants. Es valorarà la morfologia limfocitària de medul·la òssia en els casos en què existeixi infiltració medul·lar sense afectació a sang perifèrica. Imprescindible.

- *Citoquímica: tinció de ferro medul·lar*. Es realitzarà sobre un frotis medul·lar i en el moment del diagnòstic per detectar possible fenomen d'anèmia sideroacrèstica i poder-lo comparar després del tractament. Opcional.

- *Biòpsia de medul·la òssia: tinció mitjançant hematoxilina-eosina*.

→ Immunofenotip

Preferentment per citometria de flux utilitzant dobles o triples marcatges. S'adjunta al final una taula amb els anticossos monoclonals imprescindibles. Imprescindible.

→ **Estudi citogenètic**

Citogenètica convencional

De la sang perifèrica: en tots els casos en què existeixi expressió perifèrica. Opcional.

De medul·la òssia: Opcional quan existeix expressió a sang perifèrica. Només imprescindible en els casos en què no existeixi expressió perifèrica. FISH.

→ **Biologia mol·lecular:** opcional.

Gammapaties monoclonals

Mieloma múltiple

→ **Morfologia**

- *Estudi morfològic del frotis de sang perifèrica mitjançant tinció panòptica:* s'ha de realitzar sobre frotis de sang sense anticoagulant; en el seu defecte, es poden confeccionar amb sang amb EDTA i en les dues primeres hores.

Valoració de la fórmula leucocitària (presència i percentatge de cèl·lules plasmàtiques) i de la morfologia eritrocitària (hematies en "piles de monedes"). Imprescindible.

- *Aspirat medul·lar* (tinció panòptica): els frotis es realitzaran a partir del material medul·lar sense anticoagulants.

Valoració del grau d'infiltració per cèl·lules plasmàtiques i valoració de dades morfològiques, així com de la cel·lularitat global i de la proporció i característiques dels precursors de les tres sèries hematopoètiques. Imprescindible.

- *Biòpsia de medul·la òssia:* tinció mitjançant hematoxilina-eosina. Només en el cas d'aspirat medul·lar no productiu.

→ **Immunofenotip (citometria de flux).** Opcional. En ocasions pot ser imprescindible realitzar CD38/CD56/CD19.

Leucèmia de cèl·lules plasmàtiques

Cal aplicar el protocol de la síndrome limfoproliferativa crònica amb expressió a sang perifèrica.

Macroglobulinèmia de Waldenström

Cal aplicar el protocol de síndrome limfoproliferativa crònica amb expressió a medul·la òssia.

Taula. Anticossos monoclonals imprescindibles

Bateria recomanada d'anticossos monoclonals
Una vegada orientada l'estirp per morfologia, s'utilitza la bateria de limfòcits B o T; en cas de dubte sobre l'estirp, es realitza un doble marcatge amb CD3/CD19.
Protocol de limfòcits B
CD19, CD5, CD23, CD79b, FMC-7, CD20, CD10, Kappa, Lambda, IgM, IgD, CD103, CD25, CD11c, CD38.
Protocol de limfòcits T
CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD16, CD56, TCRa-b, TCRg-d, CD4/CD7.

Nota: és imprescindible valorar, a més del percentatge de cèl·lules positives, la intensitat d'expressió de cada marcador (segons log), és a dir, on es disposen les poblacions respecte dels patrons de normalitat.



Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

www.aatrm.net

Esteve Terradas, 30
Recinte Parc Sanitari Pere Virgili
Edifici Mestral, 1a planta
08023 Barcelona
Tel. 93 259 42 00
Fax 93 259 42 01



Pla Director
d'Oncologia
A CATALUNYA 2001-2004



L'Acadèmia
FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



CatSalut

Servei Català
de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

El Programa OncoGuies ha estat possible també gràcies a la col·laboració de les següents companyies:

Amgen Oncology

AstraZeneca Oncology

Aventis Oncology

Bristol Myers Squibb, S.L.

Laboratoris Dr. Esteve, S.A.

Lilly

Merck Farma y Química, S.A.

Pfizer

Productos Roche Oncology

Sanofi - Synthelabo