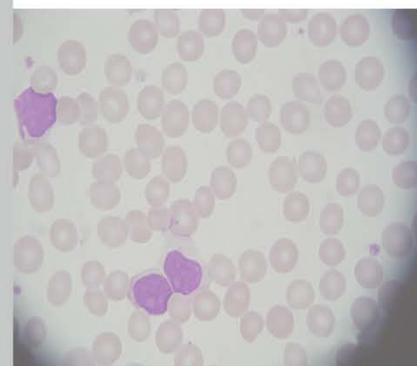




Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE
LINFOMA
en personas de 15 años y más
Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



Ministerio de Salud. Guía Clínica Linfoma en Personas de 15 años y más:

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha primera edición: Julio, 2006

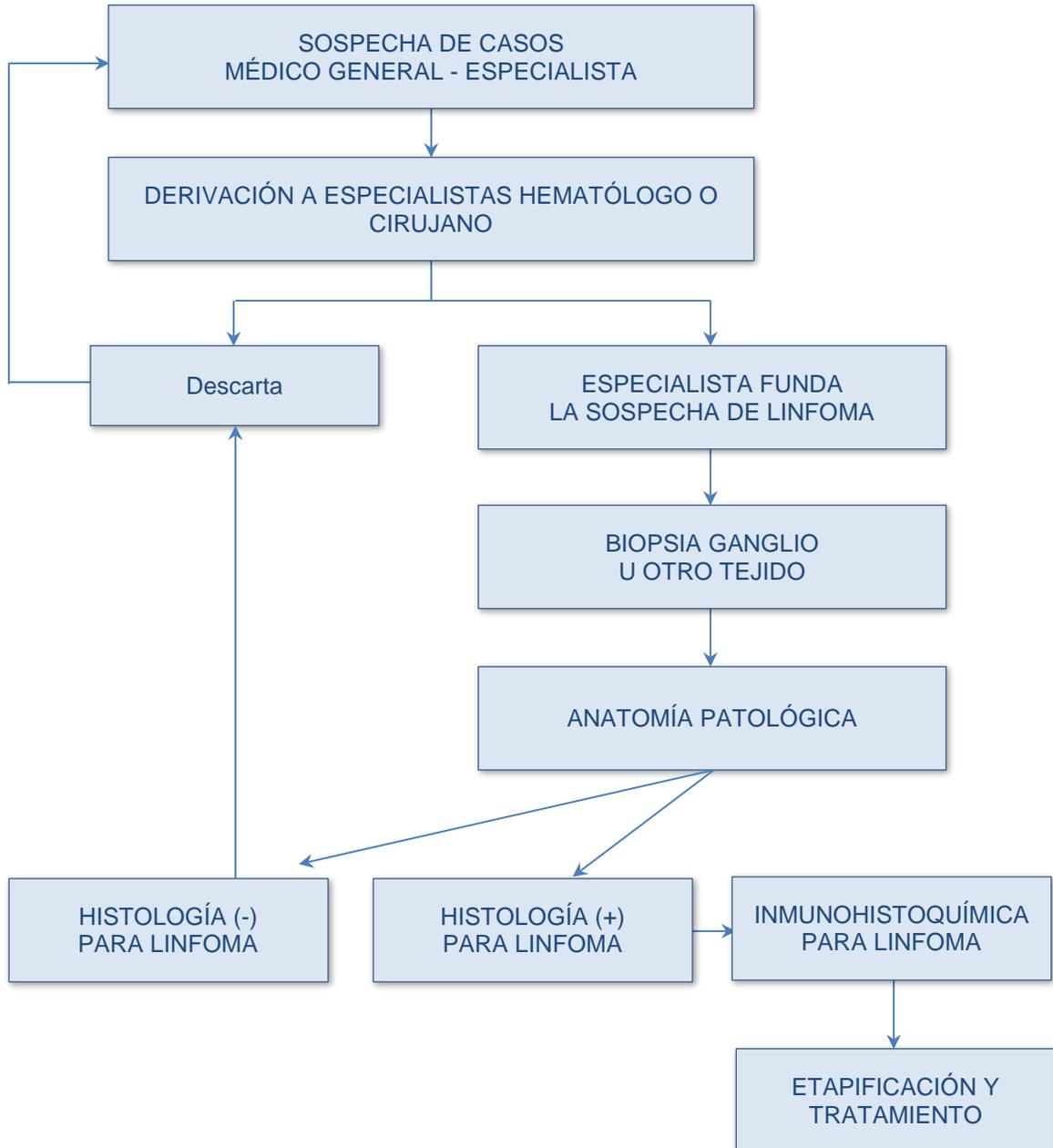
Fecha segunda edición actualizada, Marzo, 2010

Fecha tercera edición actualizada, Julio, 2013

ÍNDICE

ALGORITMO DE DECISIONES: LINFOMA EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS	4
RECOMENDACIONES CLAVE	5
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud	7
1.2 Alcance de la guía	10
a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.....	10
b. Usuarios a los que está dirigida la guía.....	10
1.3 Declaración de intención	10
2. OBJETIVOS	12
3. RECOMENDACIONES.....	13
3.1 Linfoma de Hodgkin y No Hodgkin.....	13
3.1.1 Sospecha diagnóstica	13
3.1.2 Confirmación diagnóstica	14
3.1.3 Tratamiento	17
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	29
4.1 Evaluación del cumplimiento de la guía.....	29
5. DESARROLLO DE LA GUÍA	30
5.1 Grupo de trabajo.....	30
5.2 Declaración de conflictos de interés.....	33
5.3 Revisión sistemática de la literatura.....	33
5.4 Formulación de las recomendaciones	34
5.5 Validación de la guía	34
5.6 Vigencia y actualización de la guía.....	34
ANEXO 1. Glosario de Términos y Abreviaturas.....	35
ANEXO 2: Niveles de Evidencia y Grados De Recomendación	36
ANEXO 3: Patologías Incorporadas: quedan incluidas las siguientes enfermedades y los sinónimos, incluidos en la Clasificación de la OMS:.....	37

ALGORITMO DE DECISIONES: LINFOMA EN PERSONAS DE 15 AÑOS Y MÁS



RECOMENDACIONES CLAVE

<p>Se recomienda sospechar el diagnóstico de linfoma ante los siguientes síntomas y signos combinados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ganglios dolorosos persistentes de más de 1 cm y por más de un mes. ▪ Sensación de masa abdominal. ▪ Sudoración nocturna persistente. ▪ Baja de peso. ▪ Fiebre persistente sin explicación de causa infecciosa ▪ Asociación de esplenomegalia, sudoración nocturna y pérdida de peso. ▪ Lesiones pruriginosas o nódulos persistentes en la piel que no responden a tratamiento como una alergia. 	Recomendación C
<p>Ante la sospecha de un linfoma se recomienda considerar la edad y sexo del consultante y aquellas infecciones asociadas a infecciones virales (Epstein Barr, HTVL-1) O Helicobacter pylori. Así como personas con inmunosupresión congénita o adquirida, enfermedades autoinmunes (Sjogren, tiroiditis, enfermedad celiaca)</p>	Recomendación C
<p>Se recomienda descartar adenopatías reactivas: sepsis oral, otitis , dermatitis pabellón auricular, foliculitis axila, onicomicosis, piodermitis, entre otros. Toda adenopatía que persiste luego de tratamiento con antiinflamatorios y antibióticos por más de 30 días debe ser estudiada</p>	Recomendación C
<p>Se recomienda verificar vacunación BCG por posibilidad de adenitis TBC</p>	Recomendación C
<p>Se recomienda que todo paciente con sospecha de linfoma debe ser derivado a especialista en u plazo no de más allá de 2 semanas</p>	Recomendación C
<p>El diagnóstico de linfoma se realiza por biopsia quirúrgica/excisional de ganglio o tejido.</p>	Recomendación C
<p>Exámenes de laboratorio: Hemograma, Creatinina, Pruebas hepáticas, LDH, Nitrógeno ureico, calcio, fósforo, proteinemia total, albúmina, beta 2 microglobulina. Electroforesis de Proteínas y cuantificación de inmunoglobulinas.</p>	Recomendación C
<p>Estudio Radiológico</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiografía de Tórax ▪ Tomografía Axial Computarizada de tórax. ▪ Tomografía Axial Computarizada de abdomen y pelvis. ▪ Cintigrama óseo según corresponda y PET/scan según corresponda 	Recomendación C
<p>Estudios de biología molecular: PCR o RT-PCR Estudios serológicos para VIH, VHB, VHC y HTLV-1, este último solo en Linfomas T. Sólo Linfomas Digestivos: ▪ Endoscopia digestiva y biopsia. Linfoma SNC: ▪ TAC cerebro, ▪ RNM.</p>	Recomendación C

<p>Linfoma óseo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cintigrama óseo, ▪ RNM. 	
En pacientes con Linfoma de Hodgkin se recomienda La quimioterapia en todas las etapas clínicas, localizada y avanzada.	Recomendación A
En paciente con linfoma de Hodgkin en etapas localizadas. Se recomienda la quimioterapia ABVD 3-4 ciclos, seguido de radioterapia de campos comprometidos 30 Gy	Recomendación A
En paciente con linfoma de Hodgkin en etapas avanzadas. El tratamiento es ABVD, 6-8 ciclos. La radioterapia puede utilizarse a masas residuales después de la quimioterapia o masas bulky al diagnóstico	Recomendación A
En pacientes jóvenes, menores de 60 años, puede utilizarse el esquema BEACOPP, o BEACOP escalado, que produce mayor sobrevida libre de recaída y sobrevida global, aunque con mayor toxicidad.	Recomendación A
En pacientes con Linfoma no Hodgkin La quimioterapia está recomendada en todas las etapas clínicas	Recomendación A
Los pacientes que presentan recaída, deben confirmarse con biopsia, para descartar transformación a linfoma agresivo en linfomas foliculares y efectuar la etapificación completa, (igual que al diagnóstico). Finalizada la etapificación iniciará el tratamiento con el protocolo de recaída	Recomendación A
La educación al paciente y su familia, disminuye el estrés y mejora la adhesividad al tratamiento.	Recomendación C
Es recomendable mantener coordinación con el equipo de cuidados paliativos con el fin de apoyar al paciente ante el gran estrés que provoca el tratamiento y ofrecer en todo momento alternativas paliativas.	Recomendación C
Es aconsejable el seguimiento prolongado, ya que existe el riesgo de recaída o desarrollar un segundo cáncer, en sitios de radioterapia o mielodisplasia y/o leucemias secundarias.	Recomendación C
El seguimiento, debe iniciarse a los 30 días de finalizado el tratamiento. Considera el control médico especialista y exámenes de laboratorio y radiológicos según necesidad	Recomendación C

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

Los linfomas son neoplasias del sistema linfático que se originan generalmente en los ganglios linfáticos u otro tejido del organismo por células neoplásicas del tejido linfoide. Es la neoplasia hematológica más frecuente del adulto.

No existe una etiología definida. La mortalidad en linfoma de Hodgkin ha experimentado una leve reducción desde su incorporación al AUGGE el año 2004. Sin embargo, para su mejor análisis el linfoma no Hodgkin se necesita un período de observación de al menos 5 años.

Existen 2 tipos clínicos: Hodgkin y no Hodgkin.

Linfoma de Hodgkin

Esta neoplasia afecta a adultos jóvenes, entre 20 y 40 años, con una media de 37 años y tiene una alta de curación, sobre 80%.¹

En Chile, la tasa de incidencia estimada corresponde a 2 casos nuevos por 100 mil habitantes. Representa 1 de cada 5 linfomas y es más frecuente en el sexo masculino. Tiene una distribución bimodal, jóvenes (15-35 años) y mayores de 50 años. Es más frecuente en estratos socioeconómicos altos. Existe asociación con infección por Epstein Barr.

Una evaluación de 692 pacientes, tratados en los centros públicos de salud¹, en un periodo de 16 años, 1988-2004, (Rev. Med. Chile Marzo 2007), se observó diferencias epidemiológicas respecto de países más desarrollados, como menor proporción de la variedad histológica esclerosis nodular, que constituye el 70% en países más desarrollados. En Chile, la variedad histológica esclerosis nodular corresponde a 41%.

Respecto de los resultados del tratamiento se ha logrado la curación en el 85-90% de los pacientes, ya que aquellos en etapas tempranas de la enfermedad logran sobrevivir de 89% a 5 años y aquellos en etapas avanzadas, 70% a 5 años. En países con mayor desarrollo estas cifras son 90-95% en etapas localizadas y 85-90% en etapas avanzadas.

Linfoma No Hodgkin

La mayoría se presenta con adenopatías de crecimiento progresivo, indoloras, cervicales, axilares o inguinales, y 30% se presenta en sitios extra-ganglionares, cuya ubicación más frecuente es digestiva. Puede haber síntomas (B): fiebre, sudoración o baja de peso. Síntomas gastrointestinales en linfoma primario digestivo, más frecuentemente gástrico. Otros síntomas si

¹ Cabrera ME, et al. Hodgkin lymphoma in Chile: experience of the national adult cancer program. Rev Med Chile 2007; 135: 341-350.

hay compromiso primario o secundario de otros órganos extranodales como piel, vía aérea alta, amígdalas, SNC, óseo, tiroides.

Síntomas neurológicos: por compresión medular (parestias, paraparesia).

Alrededor de un 40% cura con las terapias actuales.

La edad de mayor ocurrencia se ubica entre los 45 a 70 años, con una media de 56 años y una relación hombre / mujer de 1,5:1.

Existe una mayor incidencia en personas con inmunosupresión congénita o adquirida, enfermedades autoinmunes (Sjogren, tiroiditis, enfermedad celíaca), asociada a infecciones virales (Epstein Barr, HTVL-1) o *Helicobacter pylori*.

En el *I Congreso Internacional de Cáncer del Niño y Adulto*, organizado por MINSAL, efectuado en Octubre 2004, se presentó los resultados de 2.657 pacientes. También se observó algunas diferencias epidemiológicas con respecto a países más desarrollados. Por ejemplo se observó una menor proporción de linfoma folicular indolente, que constituye el 20-30% de todos los linfomas no Hodgkin en USA y Europa. En nuestra casuística, esta histología, se presentó sólo en 16% de los casos. Predominó en cambio la histología agresiva en 46% de los pacientes, levemente superior a países de mayor desarrollo. La sobrevida a 10 años de los **linfomas indolentes** (570 pacientes) fue de 43%, mientras que en linfomas agresivos (1.635 pacientes) fue de 25%. Estas cifras son inferiores en un 10%, en comparación con países de mayor desarrollo.

A diferencia de lo que se observa en aquellos países donde es inexistente, observamos un 1.2% de casos asociados al virus HTLV-1. Esta patología es de muy mal pronóstico y es prevalente en Japón. Así mismo, al igual que en los países más desarrollados, está en aumento el número de pacientes con linfoma asociados a la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). De hecho, 75 casos (2.4%) presentaba serología positiva para VIH.

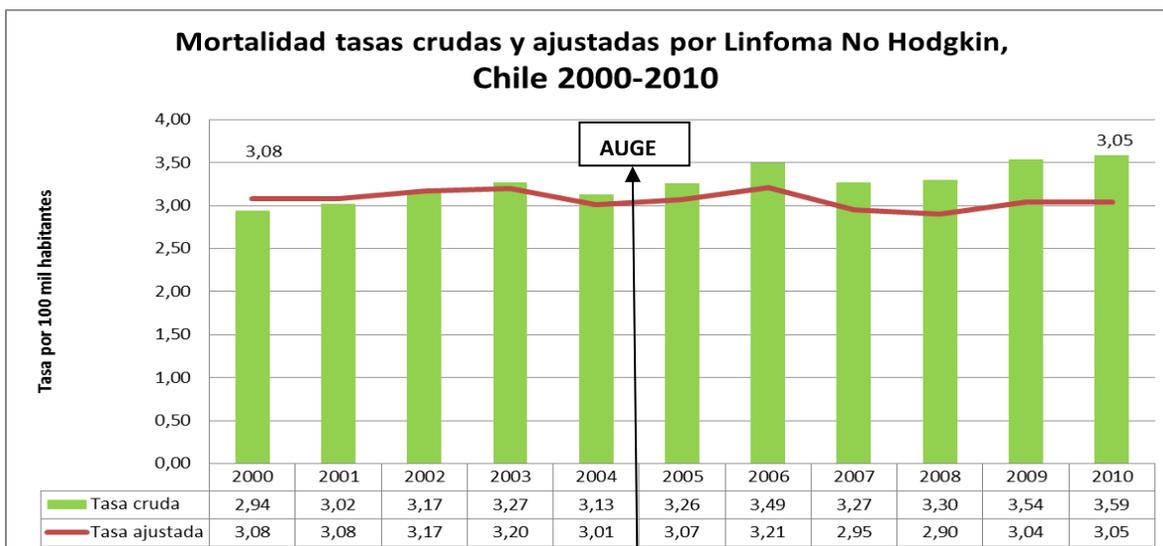
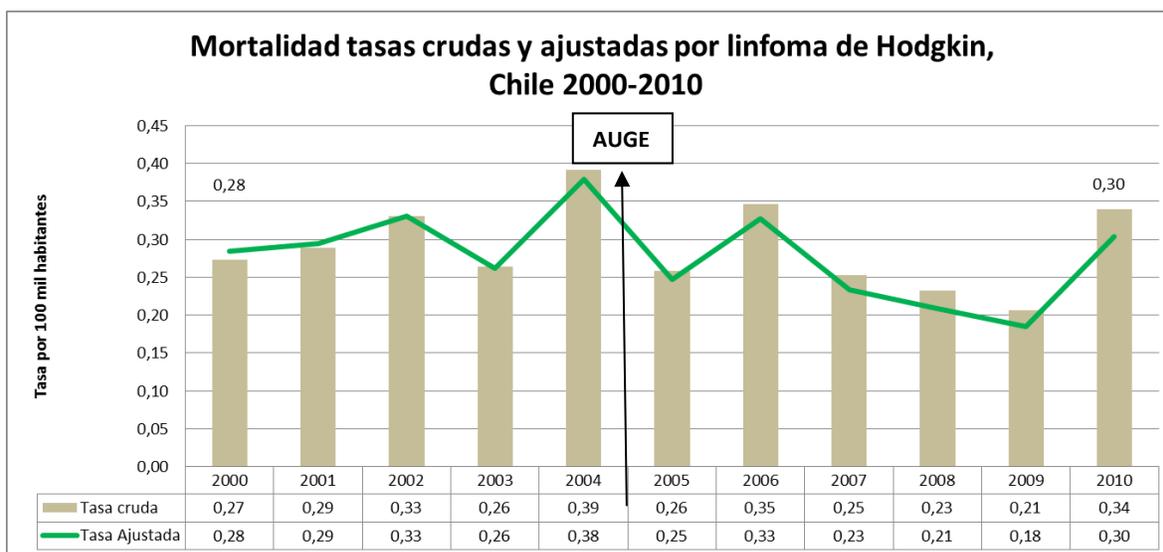
En una revisión más reciente de 200 casos consecutivos de linfoma no Hodgkin de la Región Metropolitana y 5ª región, realizada el año 2007 en Santiago por un grupo de 5 expertos **hematopatólogos del International Lymphoma Study Group**, utilizando la clasificación histológica de la WHO, la distribución de los principales subtipos de linfoma, fue parecida a la que se observa en países más desarrollados². Así el linfoma folicular constituyó el 25% y el linfoma difuso de células grandes B el 38.5%, del total de linfomas no Hodgkin. La sobrevida a 5 años de los linfomas MALT fue 71%, de linfomas foliculares 67%, de difuso de células grandes B 51%, de linfomas T 22% y del linfoma del manto 9%. Estas cifras son similares a las de países desarrollados.

² Cabrera ME, et al. *Leuk & Lymphoma*. 2012; 53:1311-7

- **INCIDENCIA (Casos nuevos)** (tasas por 100 mil habitantes)
Tasa Internacional³ de Linfoma no Hodgkin: 5,1 por cien mil hab.
Tasa Internacional de Linfoma de Hodgkin: 1,0 por cien mil hab.
Tasa Chilena estimada⁴ de Linfoma no Hodgkin: 5,6 por cien mil hab.
Tasa Chilena estimada de Linfoma de Hodgkin: 1,0 por cien mil hab.

El linfoma No Hodgkin es 5 veces más frecuente que el Hodgkin

- **MORTALIDAD**



³ GLOBOCAN, IARC, 2008

⁴ Estimación PANDA, BASE DE DATOS 1988-2011.

- **SOBREVIDA**⁵

Linfoma de Hodgkin, sobrevida global 80-85% a 5 años. Alta tasa de curación.

Linfoma No Hodgkin, sobrevida global 35% a 5 años.

1.2 Alcance de la guía

a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Esta guía es aplicable a:

Población de ambos sexos de 15 años y más de edad con sospecha de linfoma.

Pacientes adultos con linfoma diagnosticado/confirmado.

- Pacientes adultos con linfoma en tratamiento.

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos generales y especialistas de medicina interna, hematólogos, hematólogos de laboratorio, hematólogos de banco de sangre, infectólogos, neurólogos, gastroenterólogos, radioterapeutas, radiólogos, oncólogos médicos, anatomopatólogos,
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en el manejo de pacientes adultos con linfoma: enfermeras, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos, psicólogos entre otros.

1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no aseguran un desenlace exitoso en cada paciente.

⁵ | Congreso Internacional de Cáncer del Niño y Adulto, Chile, Octubre 2004, Ministerio de Salud.
Evaluación Cáncer del Adulto, 2013, Ministerio de Salud.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Linfoma en personas de 15 años y más".

Sus objetivos son:

- Aumentar la proporción de linfomas detectados precozmente, en especial el Linfoma de Hodgkin.
- Aportar recomendaciones para el manejo de personas con linfoma desde su detección hasta el tratamiento de los casos avanzados, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- Mejorar el diagnóstico histopatológico de los linfomas no Hodgkin.
- Disminuir la variabilidad de la atención en la detección y tratamiento preventivo y seguimiento del linfoma.
- Orientar a médicos generales y otros no especialistas respecto de la identificación de los pacientes de riesgo que debieran ser candidatos a derivación.
- Contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes en tratamiento.
- Contribuir a disminuir la transmisión de la infección por el virus HTLV-1.
- Contribuir a disminuir la morbilidad y mortalidad ajustada por linfoma en Chile.

3. RECOMENDACIONES

Preguntas clínicas abordadas por la guía:

- ¿Cuándo sospechar Linfoma?
- ¿Es distinguible el linfoma de otras neoplasias hematológicas del adulto?
- ¿Cuál es el procedimiento para la confirmación de Linfoma?
- ¿Cómo etapificar un Linfoma confirmado?
- ¿Cuáles son las mejores estrategias terapéuticas?
- ¿Cuál es el tratamiento con quimioterapia según tipo y estadio del linfoma?
- ¿Qué tratamientos están indicados en estadios avanzados?
- ¿Qué tratamientos están indicados en las recidivas?
- Seguimiento del Linfoma.

3.1 Linfoma de Hodgkin y No Hodgkin

3.1.1 Sospecha diagnóstica

La sospecha de un linfoma se produce frente a un aumento de volumen (adenopatía) indolora en cualquier sitio, (cara, cuello, axila, ingle), progresivo (≥ 1 cm), que no responde a tratamiento con antiinflamatorios o antibióticos y que persiste por más de 30 días.

En este caso debe efectuarse un **hemograma**, el que puede estar normal o presentar alteración de una o más series.

Solicitar una **Radiografía de tórax** para buscar presencia de adenopatías en mediastino y un scanner para buscar adenopatías en, retroperitoneo, hepatomegalia y/o esplenomegalia.

La sospecha puede ocurrir en cualquier nivel de atención. También, el propio paciente puede haberlo detectado a través de su auto examen periódico.

Es importante descartar adenopatías reactivas buscando focos infecciosos: sepsis oral, otitis, dermatitis pabellón auricular, foliculitis axilar, onicomicosis, piodermitis, entre otros. En nuestro medio verificar vacunación BCG por la posibilidad de adenitis TBC.

En suma, toda adenopatía que persiste luego de tratamiento con antiinflamatorios y antibióticos por más de 30 días debe ser estudiada. Todos los pacientes con sospecha de Linfoma deben ser derivados prontamente (**no más de 2 semanas**) al especialista del nivel secundario.

Los siguientes síntomas y signos combinados pueden sugerir un linfoma:

- Ganglios indoloros persistentes de más de 1 cm y por más de 1 mes
- Sensación de masa abdominal
- Sudoración nocturna persistente

- Baja de peso
- Fiebre persistente sin explicación de causa infecciosa
- Asociación de esplenomegalia, sudoración nocturna, y pérdida de peso
- Lesiones pruriginosas o nódulos persistentes en la piel que no responden a tratamiento como una alergia

Estudio Clínico inicial

Los pacientes con sospecha de cáncer hematológico Linfoma deben ser referidos a especialista hematólogo-cirujano.

3.1.2 Confirmación diagnóstica

El paciente debe ser referido a un centro especializado autorizado para el tratamiento de adultos con linfoma, que disponga de especialistas hematólogos y equipo multidisciplinario capacitado, en especial patólogos, radiólogos, enfermeras oncológicas y técnicos paramédicos.

Indispensable disponibilidad para realizar el estudio de etapificación con estudio histológico, inmunohistoquímica, radiología, coordinación con unidades de apoyo: como, laboratorio clínico básico, de tratamiento intensivo y especialidades médicas banco de sangre, psicólogo, kinesiólogo, Unidad centralizada de preparación de drogas antineoplásicas para quimioterapia, y otras especialidades médicas⁶. **Nivel de evidencia 4**

El diagnóstico de linfoma debe hacerse por **biopsia quirúrgica/excisional**⁷ de un ganglio linfático o tejido, que aporte suficiente material para muestras fijadas en formalina. Las biopsias core con aguja, no se recomiendan, a menos que esta sea la única forma segura de obtener material diagnóstico.

El diagnóstico histológico debe basarse en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2001 y 2008)⁸. Esta clasificación subdivide los linfomas según el tipo celular del cual derivan (B, T o NK) y luego si deriva de precursores o células maduras. La clasificación describe además características de inmunofenotipo, citogenética y clínicas, de cada subtipo de linfoma. El estudio de inmunohistoquímica es esencial para diferenciar los distintos subtipos de linfoma y decidir el tratamiento. El inmunofenotipo por citometría de flujo, es una herramienta útil y puede ser complementario con la inmunohistoquímica. El análisis citogenético y molecular puede ser de utilidad para identificar subtipos de linfoma.

⁶ Norma General Técnica N°74 Cáncer del Adulto; Protocolos Nacionales PANDA, resolución exenta N°46 del 31 de Enero 2005. Dpto. de Asesoría Jurídica del Ministerio de Salud.

⁷ Marshall A, Lichtman. No Hodgkin Lymphoma. En Williams; Hematology. 2007

⁸ Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC 2008.

Una vez confirmado el diagnóstico, el paciente debe iniciar la etapificación para realizar la clasificación clínica. Aproximadamente el 50 % de los pacientes se hospitaliza, dependiendo de su estado general o presencia de complicaciones.

Se instalará catéter venoso central con bolsillo subcutáneo o bien central de inserción periférica, en todo paciente.

Todas las personas recibirán tratamiento para el dolor, si fuese necesario.

Etapificación

Esta etapa debe ser efectuada en centros especializados La etapificación se realiza a través de exámenes de laboratorio, imágenes e histología⁹. **Nivel de evidencia III.**

Recomendación C.

- **Exámenes de laboratorio:**

Hemograma, creatinina, pruebas hepáticas, LDH, Nitrógeno ureico, calcio, fósforo, ácido úrico, proteinemia total, albúmina, beta 2 microglobulina.

Electroforesis de Proteínas y cuantificación de inmunoglobulinas.

- **Estudio Radiológico**

- Radiografía de Tórax
- Tomografía Axial Computarizada de tórax.
- Tomografía Axial Computarizada de abdomen y pelvis.
- Cintigrama óseo según corresponda

- Biopsia quirúrgica/excisional de ganglio o tejido
- Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de la biopsia (90%).
Panel básico recomendado para inmunohistoquímica en tejido fijado en parafina: CD45 (LCA), CD20, CD3, CD10, CD15, CD30, BCL2, BCL6, Ki-67, ciclina D1, CD138, kappa/lambda, HHV8.
- Biopsia ósea por punción con o sin aspirado (mielograma).
- Citología y estudio de inmunofenotipo en líquidos, sangre periférica o médula ósea por citometría de flujo, solo si están comprometidos, con determinación de antígenos para linfocitos de estirpe B y/o T: CD3, CD5, CD19, CD10, TdT, CD20, CD23, CD25, CD103, FMC7, kappa/lambda.
- Recuento CD4.
- Estudio genético molecular para detección de recombinación de BCL2, BCL6 o MYC, por FISH o PCR.
- Citogenética para t(14;18), t(11;14), t(8;14).
- Estudios serológicos para VIH, VHB, VHC y HTLV-1, este último solo en Linfomas T.
- Ecocardiograma (si se planea uso de antraciclinas)
- Test embarazo en mujeres en edad fértil, si se hará quimioterapia.

⁹ Los establecidos en los protocolos Nacionales PANDA

En casos seleccionados

- Endoscopia digestiva alta o baja, test ureasa, y biopsia.
- TAC cerebro, RNM.
- Radiografías ósea, scanner oseo, RNM ósea.

Indicaciones de PET/CT en linfoma.

Según el último consenso del grupo internacional de linfoma (Cheson B, et al)¹⁰, el PET/CT, está recomendado (no obligatorio), en:

- No se requiere para la etapificación del linfoma no Hodgkin de células grandes B (LDCGB) y el linfoma de Hodgkin (LH). En linfoma folicular, linfoma del manto y otros tipos histológicos está recomendado cuando el objetivo de tratamiento, es la remisión completa.
- Si sería recomendado para la evaluación de respuesta después del tratamiento, en LDCGB y LH, especialmente en aquellos pacientes con masa residual mayor 2 cm, en mediastino o abdomen, dada la capacidad de distinguir viabilidad tumoral de necrosis o fibrosis. **Nivel de evidencia IV**

Etapificación clínica de acuerdo al sistema de Ann Arbor.

LINFOMA DE HODGKIN Y NO HODGKIN (Ann Harbor)	
Etapa*	Criterio
I	Una sola región ganglionar o sitio extralinfáticos. (IE).
II	≥ 2 regiones ganglionares al mismo lado del diafragma o un órgano extralinfáticos y sus ganglios linfáticos regionales al mismo lado del diafragma (IIE).
III	Ganglios a ambos lados del diafragma, incluido el bazo.
IV	Compromiso de uno o más sitios extralinfáticos (ej. Médula ósea, pulmón, hígado= y compromiso ganglionar distante (no regional).
*Subclasificación E indica compromiso extranodal adyacente a un ganglio (ej, enfermedad de ganglios mediastínicos e hiliares con infiltración pulmonar adyacente, se clasifica como etapa IIE). La etapa puede ser A, para indicar la ausencia o B la presencia de síntomas constitucionales (baja peso, fiebre o sudoración nocturna). Estos ocurren generalmente en etapas III y IV (20-30%); el sufijo X se usa en enfermedad voluminosa o "bulky", > 10 cm diámetro máximo o > 1/3 de diámetro torácico en Rx. tórax.	

Para propósitos pronósticos, tanto en LH como LNH, es indispensable evaluar:

- Edad
- Etapa clínica
- Número de sitios extranodales comprometidos

¹⁰ Cheson B, Pfister B, Juweid ME, Gascoyne R, Specht L, Horning S, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25:579-586.

- Hemograma
- Albúmina
- LDH
- Performance status

Confirmado el diagnóstico, el hematólogo tratante informará al paciente y su familia sobre las características de la enfermedad, pronóstico, alternativas terapéuticas, riesgos y beneficios del tratamiento y sus efectos adversos, los que deberán estar contenidos en el proceso del Consentimiento Informado¹¹.

El paciente y su familia deben recibir apoyo psicosocial.

3.1.3 Tratamiento

El tratamiento depende de:

1. Subtipo histológico del linfoma: LH o LNH. Entre los LNH, depende si el linfoma es de estirpe B o T. A su vez, entre los linfomas de estirpe B, depende si el linfoma es agresivo o indolente.
2. Estadío clínico: etapa localizada (I-II) o avanzada (III-IV).

Recomendable discusión en Comité de Hemato oncología e indispensable en situaciones complejas.

El tratamiento comprende las siguientes armas terapéuticas:

- Quimioterapia, es el tratamiento de elección.
- Radioterapia, en casos seleccionados
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos, en casos seleccionados.

Todos los tratamientos se efectuarán en centros especializados debidamente autorizados para su ejecución.

Previo a cualquiera de los tratamientos: es indispensable la evaluación odontológica y el control con el hematólogo, quien efectuará examen físico, revisión de exámenes e imágenes e iniciará el proceso de consentimiento informado.

Los pacientes con problemas de acceso venoso o enfermedad de alto riesgo es necesario instalar un catéter central de inserción periférica o con bolsillo subcutáneo. Si se opta por acceso venoso con bolsillo subcutáneo el procedimiento debe ser efectuado por cirujano en pabellón tanto la inserción como el retiro del mismo. Posterior a la instalación de

¹¹ Ley de Deberes y Derechos de los pacientes, 2012

catéter, es indispensable efectuar una Rx de tórax de control para verificar la ubicación del catéter. **Grado de Recomendación C.**

A. Linfoma de Hodgkin.^{12, 13}

La quimioterapia está indicada en todas las etapas clínicas, localizada y avanzada. **Etapas localizadas.** El tratamiento de elección es la quimioterapia ABVD 3-4 ciclos, seguido de radioterapia de campos comprometidos 30 Gy. La radioterapia podría ser omitida, utilizando 6 ciclos ABVD. **Nivel de evidencia I Recomendación A**

Etapas avanzadas¹⁴ El tratamiento es ABVD, 6-8 ciclos. La radioterapia puede utilizarse a masas residuales después de la quimioterapia o masas bulky al diagnóstico.

En pacientes jóvenes, menores de 60 años, puede utilizarse el esquema BEACOPP, o BEACOP escalado, que produce mayor sobrevida libre de recaída y sobrevida global, aunque con mayor toxicidad. **Nivel de evidencia I. Recomendación A**

B. Linfoma no Hodgkin^{15,16}

La quimioterapia está indicada en todas las etapas clínicas.

El estudio inmunohistoquímico es esencial para determinar el subtipo celular, ya que el pronóstico y tratamiento dependen de si se trata de un linfoma indolente o agresivo, tiene origen celular B, T o NK/T. **Nivel de evidencia III. Recomendación C.**

Los esquemas más utilizados son el CHOP, COP, CHOEP, R-CHOP, R-COP, R-CHOEP, hiper CVAD.

Linfomas de estirpe B.

El tratamiento depende de la histología, ya que puede tratarse de linfomas indolentes o agresivos.

¹² Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, Burns BF, Winter JN, Horning SJ, Dar AR, Djurfeldt MS, Ding K, Shepherd LE; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4634-42. Epub 2005 Apr 18.

¹³ Pecht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. *International Hodgkin's Disease Collaborative Group. J Clin Oncol.* 1998 Mar;16(3):830-43.

¹⁴ Blood 2008 (ASH annual Meeting abstract 112)

¹⁵ Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004 Sep 1;104(5):1258-65.

¹⁶ Ghielmini M, Vito U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Annals of Oncology* 24: 561-576, 2013.

Linfoma folicular B. Es el segundo subtipo más frecuente de linfoma en países occidentales y representa aproximadamente un 25% de los linfomas no Hodgkin. Su frecuencia ha aumentado en las últimas décadas¹.

El reporte histológico debe ser informado con los grados según la clasificación OMS: de acuerdo al número de blastos por campo mayor (grado 1-2: ≤15 blastos, grado 3: >15 blastos). El linfoma folicular grado 3B (con sábanas de blastos) se considera un linfoma agresivo y se tratan como tal.

Aproximadamente el 15% de los pacientes se presentan en etapa precoces I-II. Para propósitos pronósticos, debe determinarse el Índice Pronóstico Internacional para linfoma folicular, FLIPI (Follicular Lymphoma-International Prognostic Index): > edad >60 años, >4 ganglios comprometidos, etapa avanzada III/IV, LDH elevada, hemoglobina <12 g/dl.

Existe un índice revisado FLIPI2¹⁷, que incorpora: b2 microglobulina, diámetro de ganglio >6 cm, compromiso médula ósea y mantiene edad >60 años y hemoglobina <12 g/dl. **Nivel de evidencia III. Recomendación C.**

Etapas I-II^{18, 19}

La radioterapia de campos comprometidos (30-40 Gy) es el tratamiento preferido con potencial curativo **Nivel de evidencia III. Recomendación C.**

Etapas III-IV²⁰

No existe un tratamiento curativo. Como pueden existir regresiones espontáneas o enfermedad estable por períodos prolongados, la quimioterapia debe iniciarse solo si existen síntomas B, insuficiencia medular, compresión de órganos, enfermedad masiva, derrame pleural, ascitis o enfermedad progresiva. **Nivel de evidencia I. Recomendación A**

Cuatro estudios randomizados, demostraron que el inicio precoz de quimioterapia en casos asintomáticos, no demostró mejoría en sobrevida libre de progresión ni sobrevida global.

¹⁷ 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 Sep 20;27(27):4555-62.

¹⁸ Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Annals of Oncology 24: 561-576, 2013.

¹⁹ Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. J Clin Oncol. 1996 Apr;14(4):1282-90.

²⁰ Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, MarcusRE, Jelliffe A, Vaughan G, Hudson, Linch DC; British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2003 Aug 16;362(9383):516-22

Inducción. Se tratan con quimioterapia con anticuerpo monoclonal anti CD20 o rituximab, en combinación con quimioterapia como COP, CHOP, fludarabina-ciclofosfamida o fludarabina-mitoxantrona, o bendamustina. **Nivel de evidencia I Recomendación A^{21,22}.**

Estudios de metanálisis han confirmado una mejoría de la respuesta global, sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG), cuando se agrega rituximab a la quimioterapia.

En pacientes con contraindicación de quimioterapia más intensiva, puede utilizarse rituximab solo o agentes alquilantes como clorambucil.

Consolidación o mantención^{23,24}. El rituximab de mantención por 2 años, mejora la SLP.

La quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante autólogo, prolonga la Sobre vida libre de progresión (SLP), pero no la sobre vida global (SG). **Nivel de evidencia I. Recomendación A²⁵.**

Evaluación de la respuesta. Realizar imágenes en la mitad y al finalizar la quimioterapia. Si la respuesta es insuficiente o no hay respuesta, evaluar quimioterapia de rescate.

Linfoma extranodal de zona marginal de tejido asociado a mucosas: MALT²⁶.

El tracto gastrointestinal es la localización extranodal más frecuente, y la ubicación más común, el estómago (2/3) y el resto en intestino delgado, colon y recto. El tratamiento es conservador, excepto en casos de obstrucción intestinal o perforación, que requieren cirugía con resección tumoral local, previo a la quimioterapia.

²¹ Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for 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 Dec;106(12):3725-32

²² Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC. 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 Oct 1;26(28):4579-86. Epub 2008 Jul 28. *J Clin Oncol* 2008; 28:4579-4586

²³ Salles G, Seymour J-F, Offner F 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: 42-51.

²⁴ Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and metaanalysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(4): 248-255.

²⁵ Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, Hess G,

. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2667-74

²⁶ E. Zucca1 & M. Dreyling: On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

La mayoría se presenta en etapa localizada, I ó II E y el tratamiento es la erradicación de *helicobacter pylori* (HP), con antibióticos, claritromicina, amoxicilina y omeprazol.

El 10%²⁷ que no responde a la erradicación, puede tratarse con radioterapia local, 30 Gy o quimioterapia R-COP. **Nivel de evidencia II. Recomendación B**

Linfoma del manto²⁸. Representa aproximadamente 6% de los linfomas no Hodgkin, se trata con los mismos esquemas antes mencionados, como CHOP, R-CHOP o hiper CVAD, aunque con alto riesgo de recaída. Se consideran aún, linfomas incurables. La sobrevida es de 3-5 años. **Nivel de evidencia III. Recomendación C**

Leucemia de células vellosas.²⁹ Se trata en primera línea con análogos de purinas como cladribina, pentostatina o inmunoquimioterapia R-COP o R-CHOP. Tiene una excelente sobrevida, mayor a 80% a 10 años. La esplenectomía también tiene utilidad en pacientes con esplenomegalia masiva y leve a moderada infiltración de médula ósea. **Nivel de evidencia III. Recomendación C**

Linfoma/leucemia esplénico variante linfoma de células vellosas, llamado también linfoma esplénico de zona marginal, representa alrededor de 1-2% de los linfomas. Es un linfoma indolente y se caracteriza por esplenomegalia y la presencia de linfocitos vellosos circulantes.

Pacientes asintomáticos pueden observarse solamente. Aquellos sintomáticos por la esplenomegalia, puede ofrecerse la esplenectomía o quimioterapia como R-COP o agentes alquilantes como clorambucil, si existen comorbilidades, al igual que otros linfomas indolentes. Se sugiere realizar estudio de serología para hepatitis C.

²⁷ Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, Pruneri G, Ponzoni M, Conconi A, Crosta C, Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. J Clin Oncol.2005 Mar 20;23(9):1979-83.

²⁸ Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. M. Annals of Oncology 24: 857-877, 2013.

²⁹ Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, Haferlach T, Heinemann V. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Leukemia 2004;18:1476-81.

Linfomas agresivos B.

Representan el 40-50% de los linfomas no Hodgkin.

Linfoma difuso de células grandes B (DCGB). Es el subtipo histológico más común. **El linfoma primario de mediastino B**, representa 1-2% de los linfomas y se trata igual que los otros linfomas DCGB.

La etapificación se realiza de acuerdo al sistema de Ann Arbor. Para propósitos pronósticos, debe calcularse el **Índice Pronóstico Internacional (IPI)**³⁰ y el **IPI ajustado a la edad (IPlae)**. La aplicación del IPI ha definido grupos pronósticos, que mantienen validez, en la era de la inmunoterapia.

Nivel de evidencia III. Recomendación C

Se tratan con quimioterapia asociada a anticuerpo monoclonal anti CD20 o rituximab. La asociación ha mejorado la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, en comparación con la quimioterapia sola, en 18 y 15%, respectivamente. Los esquemas más utilizados son R-CHOP o R-CHOEP, 3-8 ciclos, dependiendo de la etapa clínica o grupo de riesgo.

En pacientes <60 años, de bajo riesgo³¹ (IPlae=0), se recomienda 6 ciclos R-CHOP cada 21 días ***Nivel de evidencia I. Recomendación A.***

En pacientes <60 años, de riesgo intermedio (IPlae=1) o bajo riesgo (IPlae=0) con masa bulky, se recomienda 6 ciclos R-CHOP cada 21 días más radioterapia a sitios bulky ***Nivel de evidencia I Recomendación A.***

En pacientes <60 años, de alto riesgo³¹ (IPlae=2-3), no hay un tratamiento estándar. El uso de 6-8 ciclos de R-CHOP cada 21 días es el más usado. Se han usado esquemas más intensivos como R-CHOP 14, R-CHOEP, ACVBP, o incluso consolidación con dosis altas de quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, no hay claridad si alguna de estas terapias, es superior al clásico R-CHOP. La radioterapia en remisiones parciales, puede ser de utilidad.

En pacientes entre 60 y 80 años, se recomienda 8 ciclos de R-CHOP³² ***Nivel de evidencia I. Recomendación A.***

³⁰ The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329: 987-994.

³¹ Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 7: 379-391.

³² Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002; 346: 235-242.

En pacientes mayores de 80 años, puede utilizarse R-CHOP en dosis reducidas y en aquellos con disfunción cardíaca o en mal estado general, puede usarse etopósido en vez de antraciclinas o terapia paliativa.

La profilaxis de SNC con quimioterapia intratecal, está recomendada para pacientes con linfoma de células grandes, con compromiso de médula ósea, pacientes compromiso primario testicular, mama, óseo, nasal o huesos del cráneo, área epidural o en general, en pacientes con LDH elevada o IPI de alto riesgo.

Linfoma de Burkitt.^{33, 34} Es un subtipo poco frecuente (1-5%) se trata con esquemas cortos pero intensos, tales como hiper CVAD, CODOX-M, IVAC, con rituximab, u otros protocolos adaptados de esquemas pediátricos. La sobrevida a 3 años se ha elevado a 70-80%. **Nivel de evidencia II. Recomendación B**

Linfoma primario de SNC³⁵. Se presenta en personas inmunocompetentes o con inmunodeficiencia adquirida, requiere tratamiento con dosis alta de quimioterapia que generalmente incluye metotrexato y citarabina, quimioterapia intratecal y radioterapia local. **Nivel de evidencia I. Recomendación A**

Linfoma plasmablástico. Se presenta en pacientes con inmunodeficiencia, generalmente VIH (+). La evolución clínica es agresiva y compromete frecuentemente la cavidad oral. La histología muestra células plasmocitoide, CD20 (-). Se tratan con quimioterapia CHOP y radioterapia local en etapas localizadas, asociados a la terapia antiretroviral³⁶. **Nivel de evidencia III. Recomendación C**

Linfomas T y NK/T.

El pronóstico es menos favorable que los linfomas B.

Linfoma T periférico, no especificado. Es el subtipo más común. Las otras histologías, **como el linfoma angioinmunoblástico T y el linfoma anaplástico de células grandes, alk positivo o negativo**, son menos

³³LaCasce A, Howard O, Li S, et al: Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: Preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45:761-767.

³⁴Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al: Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580.

³⁵Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:1512-20.

³⁶Cabrera ME., Linfoma relacionado a infección por VIH en un hospital público de Santiago, Chile. *REDMED Chile* 2012;140:243-250.

comunes³⁷. El diagnóstico de un linfoma T, requiere del informe de un hematopatólogo experimentado³⁸. **Nivel de evidencia 4. Recomendación C.** En general el pronóstico es inferior a los linfomas de estirpe B. El tratamiento más utilizado es el CHOP. La QT con dosis altas, no ha mostrado superioridad. No existe un tratamiento específico. La radioterapia es recomendable en etapas localizadas.

Existen medicamentos que están en etapa de investigación, con algunos resultados promisorios, utilizados en linfomas T refractarios o en recaída, usados en forma aislada o combinados con quimioterapia. Entre ellos están: pralatrexato, anti-CD30 anticuerpo monoclonal (brentuximab vedotin), inhibidores de histona deacetilasa (vorinostat, romidepsina), bortezomib, gemcitabina, lenalidomida o radioinmunoconjugados yttrium-anti-CD25.

Linfoma cutáneo T primario: micosis fungoide/ Síndrome Sesary. ³⁹Es el subtipo más común, después del linfoma T periférico, no especificado. **Nivel de evidencia III. Recomendación C**

Existen varias opciones terapéuticas, desde PUVA, bexaroteno, radioterapia local, radioterapia corporal total con haz de electrones o quimioterapia sistémica como clorambucil, metotrexato, COP, CHOP o fludarabina, dependiendo de la etapa clínica. En linfomas refractarios o en recaída, se ha utilizado inhibidores de histona deacetilasa (vorinostat, romidepsina),⁴⁰ **Nivel de evidencia III. Recomendación C**

Leucemia/linfoma T del adulto asociada a HTLV-1⁴¹. Existen 4 subtipos clínicos de leucemia/linfoma T del adulto.

Se describen en la siguiente tabla. **Nivel de evidencia III. Recomendación C.**

Característica	"Smoldering"	Crónica	Aguda	Linfoma
Frecuencia %	5	5	65	25
Linfocitosis	< 4x 10 ⁹ /l	> 4x 10 ⁹ /l	> 4x 10 ⁹ /l	< 4x 10 ⁹ /l
LDH	normal	<2 límite superior	N ó aumentado	N ó aumentado
Calcio	normal	normal	N ó aumentado	N ó aumentado
Lesiones cutáneas	si	Si/no	si	no
Pulmón	frecuente	no	no	no
Organomegalia	no	no	si	si

³⁷ Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. Crit Rev Onco Hematol. 2013; 85:206-15.

³⁸ NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphoma v.3.2008

³⁹ Li JY, Horwitz S, Moskowitz A, Myskowski PL, Pulitzer M, Querfeld C. Management of cutaneous T cell lymphoma: new and emerging targets and treatment options. Cancer Manag Res. 2012;4:75-89.

⁴⁰ Sato A. Vorinostat approved in Japan for treatment of cutaneous T-cell lymphomas: status and prospects. Onco Targets Ther. 2012;5:67-76.

⁴¹ Tsukasaki K. Adult T-cell leukemia-lymphoma. Hematology. 2012;17 Suppl 1:S32-5.

La forma smoldering y crónica no requieren tratamiento, solo observación. La forma aguda y linfoma, tienen un curso agresivo. Se tratan con quimioterapia CHOP. No existe actualmente un tratamiento específico y la asociación con drogas antiretrovirales no ha demostrado mejorar la sobrevida.

Es importante la **consejería** del paciente y la familia. Se debe recomendar:

- no donar sangre.
- conducta sexual segura; uso de preservativos, para evitar el contagio sexual.
- lactancia menor a 6 meses, para disminuir la transmisión vertical.
- realizar serología HTLV-1 a la madre, hermanos e hijos, para realizar la misma consejería, si la serología resulta positiva.

Linfoma extranodal T/NK tipo nasal⁴². Se presenta en etapas localizadas. Se recomienda quimioterapia CHOP y radioterapia local 45-50 Gy. Se ha demostrado efectividad con el uso de CHOP asociado a L-asparaginasa 6000 u/m² días 2-8, y dexametasona 10 mg días 1-8, en estudios fase II, con RC 81%. **Nivel de evidencia III. Recomendación C.**

Desórdenes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia

El más común de estos linfomas son aquellos, relacionados al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).⁴³ El subtipo más común es el linfoma difuso de células grandes B, aproximadamente la mitad, de ellos, luego el linfoma de Burkitt, la cuarta parte y menos frecuente el linfoma plasmablastico y linfomas T.

El pronóstico depende de si se logra la remisión completa.

El tratamiento es igual que los casos seronegativos, asociados a la terapia antiretroviral.

Nivel de evidencia III. Recomendación C

Los desórdenes linfoproliferativos post trasplante, pueden responder a la reducción de la inmunosupresión, al uso de rituximab exclusivo o quimioterapia R-CHOP.

⁴² Eric Tse and Yok-Lam Kwong. How I treat NK/T-cell lymphomas. Blood 2013;121:4997-5005.

⁴³ Cabrera ME, Silva G, Soto A, Rosello R, Castro C, Martinez V, Ballesteros J, Blamey R, Garraud C. Linfoma relacionado a infección por virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital público de Santiago, Chile. Rev Med Chile 2012; 140:243-250.

Nota de precaución. El uso de rituximab tiene el riesgo de reactivación del virus de hepatitis B, en pacientes con HBsAg y anti HBc positivos.

Medidas generales.

El uso de Factor Estimulante de colonias (FEC)⁴⁴ es efectivo para reducir la intensidad de la neutropenia febril de alto riesgo, en pacientes con intención curativa y en personas mayores. Se debe tener precaución en el producto a administrar, dado que en el mercado nacional existen dosis unitarias de administración diaria y otros de dosis única y larga duración. ***Nivel de evidencia I. Recomendación A***

La **radioterapia**⁴⁵ se utiliza en casos seleccionados de linfomas indolentes localizados y linfomas agresivos en etapas localizadas o linfomas MALT gástricos localizados que no responden a la erradicación de HP o son HP negativos. También en casos de compresión de órganos o como terapia paliativa. ***Nivel de evidencia III. Recomendación C***

Durante el tratamiento se hará seguimiento con:

- Control clínico, hemograma y VHS antes de cada ciclo de quimioterapia.
- Hemograma semanal o quincenal durante la Radioterapia.
- Evaluación bioquímica y radiológica cada 3 meses. En estos controles se incluirán además las biopsias que estaban alteradas al comienzo, hasta su normalización.

Al finalizar el tratamiento:

- Se repetirá la evaluación inicial excluyendo las biopsias negativas. De acuerdo a esta evaluación, los enfermos serán clasificados según los criterios de respuesta.

C. Recaída de linfoma.

Los pacientes que presentan recaída, deben confirmarse con biopsia, para descartar transformación a linfoma agresivo en linfomas foliculares y efectuar la etapificación completa, (igual que al diagnóstico). Finalizada la etapificación iniciará el tratamiento con el protocolo de recaída.

⁴⁴ Bohluis J, Herbst C, Reiser N; Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD003189

⁴⁵ Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. J Clin Oncol. 1996 Apr;14(4):1282-90.

Linfoma de Hodgkin⁴⁶.

El **trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)** es un tratamiento de elección en pacientes con LH en segunda remisión o pacientes con muy buena primera remisión completa. Es posible lograr curación, en alrededor de la mitad de los casos.

Los esquemas de rescate más utilizados son ESHAP, DHAP o ICE, necesarios para reducir la masa tumoral y movilizar las células CD34, antes de la QT en dosis altas y el TPH. **Nivel de evidencia III. Recomendación C.**

La indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos, debe ser discutida en Comité Oncológico o Subcomisión de trasplante. **Nivel de evidencia IV Recomendación C**

Linfomas indolentes (folicular).

El tratamiento depende de la quimioterapia previa: fludarabina, fludarabina-ciclofosfamida, fludarabina-ciclofosfamida-mitoxantrona, después de CHOP.

El uso de rituximab de mantención por 2 años, en segunda remisión, prolonga la SLP y SG, aun después de quimioterapia de inducción con rituximab⁴⁷.

La consolidación con trasplante autólogo prolonga la SLP, pero debe evaluarse su rol, en la era del rituximab.

El trasplante alogénico es curativo, pero tiene los riesgos de este procedimiento.

Pueden tratarse con quimioterapia nuevamente y aquellos que responden, puede plantearse el trasplante autólogo de médula ósea, que ofrece una buena alternativa de tratamiento en personas jóvenes correctamente etapificadas.

Linfomas agresivos.

Puede utilizarse esquemas ESHAP/MINE, ICE, R-ICE, DHAP o R-DHAP, seguido de un trasplante autólogo, si hay respuesta en menores de 65 años. Sin embargo, el pronóstico es ominoso si se ha utilizado previamente esquemas con rituximab. El

⁴⁶ Tarella C, Cuttica A, Vitolo U, Liberati M, Di Nicola M, Cortelazzo S, et al. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin's lymphoma: a multicenter study of the intergruppo Italiano Linfoma showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence. *Cancer* 2003;97:2748-59.

⁴⁷ van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, 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* Jun 10;28(17):2853-8, 2010.

tratamiento de mantención con rituximab, no ha demostrado utilidad en linfomas agresivos⁴⁸.

La educación al paciente y su familia, disminuye el estrés y mejora la adhesividad al tratamiento.

Es recomendable mantener coordinación con el equipo de cuidados paliativos con el fin de apoyar al paciente ante el gran estrés que provoca el tratamiento y ofrecer en todo momento alternativas paliativas⁴⁹ **Nivel de evidencia**

4.Recomendación C

3.2 Seguimiento y Rehabilitación

Es aconsejable el seguimiento prolongado, ya que existe el riesgo de recaída o desarrollar un segundo cáncer, en sitios de radioterapia o mielodisplasia y/o leucemias secundarias.

Debe iniciarse a los 30 días de finalizado el tratamiento. Considera el control médico especialista y exámenes de laboratorio y radiológicos según necesidad.

Terminado el Tratamiento:

- Primer año:
 - Control clínico y hematológico mensual.
 - Control bioquímico cada 3 meses.
 - Seguimiento telefónico por enfermera de oncología 1 vez al año.
 - Segundo al Quinto año:
 - Control clínico y hematológico cada cuatro meses.
 - Control bioquímico cada 6 meses.
 - Después del Quinto año y por vida:
 - Control clínico y hematológico anual.
- Evaluación de la función tiroidea (TSH) en pacientes que han recibido radioterapia de cuello, anualmente.
 - Pacientes que han recibido radioterapia de mediastino, sospechar y evaluar la posibilidad de cáncer de mama secundario, con examen clínico anual y mamografía bi o tri anual.

⁴⁸ : Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bostly A, Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4184-90. doi: Erratum in: J Clin Oncol. 2012 May20;30(15):1896.

⁴⁹ Norma general Técnica N°31 Programa Nacional de alivio del Dolor y Cuidados Paliativos, MINSAL, 2009.

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1 Evaluación del cumplimiento de la guía

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía y los desenlaces de los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

Indicadores de proceso

Tasa de infección post operatoria.

$$\frac{\text{Nº de pacientes biopsia por linfoma, infectados X 100}}{\text{Nº total de pacientes con biopsia para linfoma, período de tiempo x}}$$

FOD: Comité IIIH.

Latencia para la confirmación

$$\frac{\text{Nº de pacientes que reciben confirmación para Linfoma dentro de 35 días de la sospecha fundada X 100}}{\text{Nº total de pacientes con sospecha clínica por linfoma, con indicación de biopsia e informe por patólogo, período de tiempo x}}$$

Latencia para la etapificación completa

$$\frac{\text{Nº de pacientes que reciben etapificación completa para Linfoma dentro de 30 días de la confirmación X 100}}{\text{Nº total de pacientes confirmados por linfoma, con indicación de etapificación, período de tiempo x}}$$

Latencia para inicio de Quimioterapia

$$\frac{\text{Nº de pacientes que reciben QT para Linfoma dentro de 10 días de completada la etapificación X 100}}{\text{Nº total de pacientes confirmados y etapificados, con indicación de QT, período de tiempo x}}$$

FOD: REM, SIGGES

Indicadores de resultados

Sobrevida global y por tipo histológico y estadios a 2 y 5 años.

FOD: Registros Hospitalario de Tumores

5. DESARROLLO DE LA GUÍA

Existen dos versiones previas de esta guía.

5.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Grupo actualización GPC 2013

Dra. María Elena Cabrera	Hematóloga Jefe Laboratorio Hematología Hospital Del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud Profesor Adjunto Facultad de Medicina Universidad de Chile
Dra. Bárbara Puga	Hematóloga Jefe Unidad Hematología Intensiva Hospital Del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud
Dra. Lilian Pilleux	Hematóloga Hospital Regional de Valdivia Servicio de Salud Valdivia
Dra. Carolina Guerra	Hematóloga Hospital del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Dra. Soledad Undurraga	Hematóloga Hospital del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Dra. Vivianne Lois	Hematóloga Hospital Barros Luco Trudeau Servicio de Salud Metropolitano Sur
Dra. Lina Muñoz	Hematóloga Hospital Barros Luco Trudeau Servicio de Salud Metropolitano Sur
Dr. Ricardo Vacarezza	Hematólogo Hospital de La Serena Servicio de Salud Coquimbo- La Serena
Dra. Marvila Intriago	Hematólogo Hospital de La Serena Servicio de Salud Coquimbo- La Serena

Dr. Fernando Ibieta	Hematólogo Hospital Guillermo Grant Benavente Servicio de Salud Concepción
Dra. Loreto Mercado	Hematóloga Hospital Guillermo Grant Benavente Servicio de Salud Concepción
Dra. Natalia Aranguiz	Hematóloga Hospital Gustavo Fricke Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota
Dr. Alejandro Majlis	Hematooncólogo Hospital del Salvador
Dra. Marisa Capurro	Hematólogo Hospital Regional Temuco
Dra. Vivianne Torres	Hematóloga Hospital Regional Valdivia Servicio de Salud Valdivia
Dra. Delia Pinto	Hematóloga Hospital Militar
Dra. Virginia Martínez	Hematopatóloga Instituto Anatomía Patológica Santiago
Q.F. Alejandra Barahona	Químico Farmacéutica Farmacia Oncológica H. Del Salvador, Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Sra. Patricia Kraemer	Documentalista Secretaría Técnica AUGE División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud
Enf. M. Lea Derio P	Enfermera Licenciada en Salud Pública Especialista en Oncología del Adulto Encargada Cáncer del Adulto, Unidad de Cáncer Dpto. Enfermedades No Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud

Grupo actualización GPC 2006 y 2010

Dra. María Elena Cabrera	Hematóloga Jefe Laboratorio Hematología Hospital Del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud Profesor Adjunto Facultad de Medicina Universidad de Chile
Dr. Alejandro Majlis	Hematooncólogo Hospital del Salvador
Dra. Bárbara Puga	Hematóloga Jefe Unidad Hematología Intensiva Hospital Del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud
Dr. Hernán García	Hematólogo Hospital San Borja Arriarán Servicio de Salud Metropolitano Central
Dra. Carolina Guerra	Hematóloga Hospital del Salvador Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Dr. Pablo Bertín	Hematólogo Hospital Clínico de Pontificia Universidad Católica Presidente Sociedad Chilena de Hematología
Dra. Alejandra Pizarro	Radióloga Representante Sociedad Chilena de Radiología
Dra. Claudia Ortega	Radióloga Representante Sociedad Chilena de Radiología
Dra. Virginia Martínez	Patóloga Jefe Unidad Anatomía Patológica Clínica Sta. María
Sr. Nelson Guajardo	Depto. Comercialización Fondo Nacional de Salud, FONASA
Q.F. Alejandra Barahona	Químico Farmacéutica Farmacia Oncológica H. Del Salvador, Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Enf. M. Lea Derio	Enfermera (Coordinadora del Grupo) Especialista en Oncología del Adulto Encargada Cáncer del Adulto, Unidad de Cáncer Dpto. Enfermedades No Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud
Dra. Gloria Ramírez	Jefe Departamento Salud de las Personas Ministerio de Salud M.Sc. International Health Management & Development U. Birmingham UK Certificate Health Technology Assessment Certificate Evidence Based Health Care University of Oxford, U. Kingdom

Dr. Miguel Araujo	Secretaría Técnica Auge MINSAL
Dra. Dolores Tohá	Encargada Secretaría Técnica Auge MINSAL

Diseño y diagramación de la Guía

Lilian Madariaga S.

Secretaría Técnica GES

División de Prevención y Control de Enfermedades

Subsecretaría de Salud Pública

Ministerio de Salud

5.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

5.3 Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una revisión y síntesis de literatura secundaria que incluyó revisiones sistemáticas, guías clínicas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias en relación a linfomas en el período 1998-2005, la que fue complementada con las revisiones y estudios originales relevantes publicados durante el 2006. Los detalles de esta revisión se publican por separado.

La mayor parte de la bibliografía fue aportada por los miembros del panel de expertos y profesionales del Ministerio de Salud.

Se realizó además una revisión sistemática de la literatura a cargo de un grupo de metodólogos externos (detalles de esta revisión pueden ser consultados en la Unidad de Cáncer, Departamento de Enfermedades no Trasmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública), que abordó los siguientes tópicos específicos:

Exámenes de laboratorio e imágenes para la etapificación del Linfoma.

Efectividad de la los tratamientos con quimioterapia inicial y en el tratamiento de las recaídas.

Efectividad del TPH autólogo en personas con Linfoma.

Fuentes de información consultadas:

Medline, Lilacs, Base de datos del CRD de la Universidad de York.

Idiomas: inglés o español.

Cobertura temporal de búsqueda: hasta 2013.

Tipos de estudios seleccionados: revisiones sistemáticas guías de práctica clínica e informes de evaluación de tecnología sanitaria, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios de cohortes y series de casos.

5.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron elaboradas por consenso simple del grupo de expertos.

5.5 Validación de la guía

No se realizaron aplicaciones piloto de la guía, ni fue entregada a revisores externos previo a su publicación.

5.6 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 3 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1. Glosario de Términos y Abreviaturas

LH	Linfoma Hodgkin
LNH	Linfoma No Hodgkin
GPC	Guía de Práctica Clínica
PCR	Protein chain reaction
LDH	Deshidrogenasa láctica
HTLV-1	Human T Leukemia/Lymphoma-1
VIH	Virus inmunodeficiencia humana
VHB	Virus Hepatitis B
VHC	Virus Hepatitis C
PS	Performance status
RNM	Resonancia Nuclear Magnética
PET/CT	Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Computada
TAC	Tomografía axial computarizada
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
SNC	Sistema Nervioso Central
TSH	Thyroid Stimulated Hormone
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida Libre de Progresión

ANEXO 2: Niveles de Evidencia y Grados De Recomendación

Tabla 1: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción ⁽¹⁾
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

(1): Estudios de "buena calidad": En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de "calidad moderada": En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de "baja calidad": Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

ANEXO 3: Patologías Incorporadas: quedan incluidas las siguientes enfermedades y los sinónimos, incluidos en la Clasificación de la OMS:

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2008) 50

Linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular

Linfoma de Hodgkin clásico :

Clásico esclerosis nodular

Clásico celularidad mixta

Clásico rico en linfocitos

Clásico depleción linfocitaria

Linfoma no Hodgkin

1. Neoplasias de precursores linfoides

Leucemia/Linfoma linfoblástico de precursores B

Linfoma linfoblástico T

2. Neoplasias de células maduras

A) Neoplasias B maduras

Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico

Leucemia prolinfocítica B

Linfoma esplénico zona marginal

Leucemia de células vellosas

Linfoma/leucemia, inclasificable:

Esplénico difuso pulpa roja células B pequeñas

Variante leucemia de células vellosas

Linfoma linfoplasmocítico

Enfermedad de cadenas pesadas

Neoplasia de células plasmáticas:

Gamopatía monoclonal de significado incierto

Mieloma de células plasmáticas

Plasmocitoma óseo solitario

⁵⁰ Swerdlow S, Campo E, Harris N et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: WHO 2008.

Plasmocitoma extraoseo

Enfermedad de depósito de inmunoglobulina monoclonal (amiloidosis)

Linfoma extranodal de zona marginal de tejido asociado a mucosas (MALT)

Linfoma de zona marginal nodal

Linfoma folicular

Linfoma del manto

Linfoma difuso células grandes B, no especificado

Linfoma células grandes rico células T

Linfoma primario SNC

Linfoma primario cutáneo, tipo pierna

Linfoma EBV positivo del anciano

Linfoma difuso células grandes asociado a inflamación crónica

Granulomatosis linfomatoide

Linfoma primario del mediastino células grandes B

Linfoma intravascular células grandes B

Linfoma células grandes B, ALK positivo

Linfoma plasmablástico

Linfoma células grandes B en Enfermedad de Castelman asociado a HHV8

Linfoma 1º derrames

Linfoma B, inclasificable, intermedio entre difuso células grandes B y Burkitt

Linfoma B, inclasificable, intermedio entre difuso células grandes B y linfoma de Hodgkin clásico.

B) Neoplasias T y NK maduras

Leucemia prolinfocítica T

Leucemia linfocitos T grandes granulares

Desorden linfoproliferativo crónico NK

Leucemia NK agresiva

Enfermedades linfoproliferativas del niño virus Epstein Barr positivo

Leucemia/Linfoma T del adulto

Linfoma extranodal T/NK tipo nasal

Linfoma T tipo enteropatía

Linfoma T hepatoesplénico

Paniculitis subcutánea, tipo linfoma T

Micosis fungoide

Síndrome de Sezary

Linfoma primario cutáneo T, CD30+, subtipos raros

Linfoma periférico T, no especificado

Linfoma angioinmunoblástico T

Linfoma anaplástico células grandes, ALK positivo

Linfoma anaplástico células grandes, ALK negativo

- 3. Desórdenes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia
 - Enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia primaria
 - Linfomas relacionados al virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
 - Desórdenes linfoproliferativos post trasplante
 - Desórdenes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia iatrogénica



EORTC QOL - OV28

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week.

During the past week:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31. Did you have abdominal pain?	1	2	3	4
32. Did you have a bloated feeling in your abdomen / stomach?	1	2	3	4
33. Did you have problems with your clothes feeling too tight?	1	2	3	4
34. Did you experience any change in bowel habit as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
35. Were you troubled by passing wind / gas / flatulence?	1	2	3	4
36. Have you felt full too quickly after beginning to eat?	1	2	3	4
37. Have you had indigestion or heartburn?	1	2	3	4
38. Have you lost any hair?	1	2	3	4
39. Answer this question only if you had any hair loss: Were you upset by the loss of your hair?	1	2	3	4
40. Did food and drink taste different from usual?	1	2	3	4
41. Have you had tingling hands or feet?	1	2	3	4
42. Have you had numbness in your fingers or toes?	1	2	3	4
43. Have you felt weak in your arms or legs?	1	2	3	4
44. Did you have aches or pains in your muscles or joints?	1	2	3	4
45. Did you have problems with hearing?	1	2	3	4
46. Did you urinate frequently?	1	2	3	4
47. Have you had skin problems (e.g. itchy, dry)?	1	2	3	4
48. Did you have hot flushes?	1	2	3	4
49. Did you have night sweats?	1	2	3	4

Please go on to next page

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
50. Have you felt physically less attractive as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
51. Have you been dissatisfied with your body?	1	2	3	4
52. How much has your disease been a burden to you?	1	2	3	4
53. How much has your treatment been a burden to you?	1	2	3	4
54. Were you worried about your future health?	1	2	3	4

During the past 4 weeks:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
55. To what extent were you interested in sex?	1	2	3	4
56. To what extent were you sexually active?	1	2	3	4

Answer the following two questions only if you were sexually active:

57. To what extent was sex enjoyable for you?	1	2	3	4
58. Did you have a dry vagina during sexual activity?	1	2	3	4