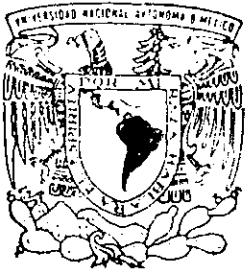


11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

"LINFOMA NO HODGKIN EN PACIENTES DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, DE ENERO DE 1996 A DICIEMBRE DE 1998".

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO REGULADOR



TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A :

DRA. SAIDA MYRIAM ZAVALA CERVANTES

[Handwritten signature]

vebo
[Handwritten signature]
ASESOR: DRA. SILVIA RIVAS VERA

283709

MEXICO, D. F.

1997-1999.

EXCULTAD DE MEDICINA

★ ABR. 14 1999 ★

SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
"UNIDAD DE SERVICIOS ESCOLARES DE POSTGRADO"
MGCM

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



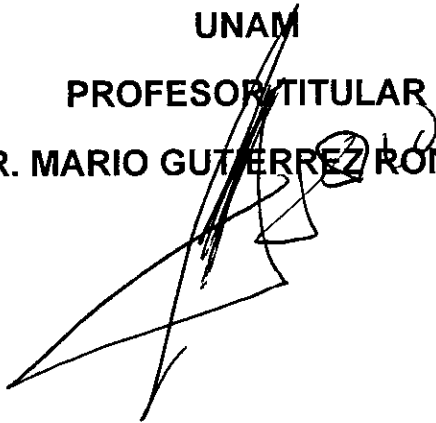
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CURSO DE ESPECIALIZACION EN
HEMATOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM
PROFESOR TITULAR
DR. MARIO GUTIERREZ ROMERO**

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the text of the document. The signature is highly abstract and appears to be a cursive or calligraphic representation of the name 'Mario Gutierrez Romero'.

INDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCION	5
3. CLASIFICACION	12
4. ESTADIFICACION	15
5. FACTORES DE RIESGO	17
6. OBJETIVOS	20
7. MATERIAL Y METODOS	21
8. RESULTADOS	23
9. DISCUSION	40
10. CONCLUSIONES	45
11. BIBLIOGRAFIA	47

RESUMEN

Los linfomas No Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de Neoplasias que se originan en el sistema inmune, los cuales pueden tener datos histológicos, comportamiento clínico y evolutivo muy diversos.

Durante las últimas décadas se ha observado a nivel mundial incremento en la tasa de incidencia y mortalidad de estas neoplasias, particularmente en países desarrollados. Sin embargo en países del tercer mundo como el nuestro, también se ha presentado un incremento. Para el trienio 1993-1995 el RHNM reportó 6779 casos de LNH en México, además señala que de ocupar el 5º lugar de las neoplasias en general en 1994, en 1995 ocupó el 4º lugar.

En el presente trabajo se pretende conocer la incidencia de los LNH en el Servicio de Hematología del HGM, identificar sus características demográficas y establecer si existe alguna relación entre el sitio de inicio y el mes de diagnóstico, para lo cual se revisaron los expedientes del Servicio y se seleccionaron los pacientes que acudieron por primera vez de enero de 1996 a diciembre de 1998.

Se identificaron un total de 110 pacientes, de los cuales el rango de edad osciló entre los 16 y 87 años, con una mediana de edad de 51 años. No se encontró predominio de sexo, aunque se observó en menores de 65 años que los hombres presentaron mayor número de casos y en mayores de 65 años fueron las mujeres

las que tuvieron cierto predominio, sin embargo estos hallazgos no fueron significativos.

El 79% de los pacientes provenían de algún estado de la República, entre los que destacaron el Estado de México, Hidalgo y Puebla. El 86% de la población femenina se dedicaba al labores domésticas, y en la población masculina el 39% se dedicaba a la agricultura y el 16% al comercio.

Más de la mitad de los pacientes acudió cursó con LNH de grado intermedio de malignidad (55%), 20% con linfoma de alto grado y 14% de bajo grado. La variedad histológica más observada fue la de células grandes no hendidas (II g), que se presentó en el 35% de los pacientes.

La mayoría de los pacientes (59%) se encontró con estadio clínico avanzado al momento del diagnóstico. Aunque 32 pacientes presentaron estadio clínico I, el 75% de estos correspondió a linfomas extraganglionares. En 61 pacientes se encontró masa voluminosa al momento del diagnóstico.

Al momento del diagnóstico, 47 (47%) casos tuvieron origen extraganglionar y 63 (57%) en ganglios linfáticos, la región más afectada fue la de cuello. Los LNH extraganglionares más frecuentes fueron los de anillo de Waldeyer seguidos de los de tubo digestivo.

La mitad de los pacientes acudió a consulta por primera vez entre los meses de junio y septiembre, en los 3 años estudiados. Un mayor número de casos de LNH

nasales se diagnosticaron entre marzo y julio, patrón que se repitió en 1997 y 1998; los de anillo de Waldeyer fueron más frecuentes entre junio y enero. Los linfomas ganglionares se observaron sobre todo en los meses de marzo a octubre.

En general, los hallazgos encontrados coinciden con los reportados por la literatura, sin embargo llama la atención que en nuestro estudio el LNH extraganglionar más frecuente fue el de anillo de Waldeyer, a diferencia de lo encontrado en otras series en donde predomina el de tubo digestivo.

Aunque se buscó de manera intencionada bibliografía con respecto a la relación entre fecha y sitio de diagnóstico, no se encontró nada. En nuestro estudio, corroboramos lo que empíricamente se había observado, y creemos que estos hallazgos podrían deberse a estimulación entigénica constante condicionada por afecciones infecciosas o climáticas o a cambios cronobiológicos propios de las células neoplásicas. Aunque revisamos pocos años, ante los hallazgos encontrados consideramos necesaria la realización de otros estudios con mayor número de pacientes, por períodos más prolongados y en otros hospitales para comparar y confirmar nuestros resultados.

LINFOMAS NO HODGKIN EN PACIENTES DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DE ENERO DE 1996 A DICIEMBRE DE 1998.

INTRODUCCION

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan en el sistema inmune cuyas células poseen una extensa gama funcional y están ampliamente distribuidas; por tanto, los linfomas pueden originarse virtualmente en cualquier órgano y pueden tener datos histológicos, comportamiento clínico y pronóstico muy diversos (16). Los LNH representan la contrapartida neoplásica de los diferentes tipos de células que se observan en el ganglio linfático después de una estimulación antigénica. (29)

Durante las últimas décadas se ha observado a nivel internacional un incremento en la tasa de incidencia y mortalidad estas neoplasias. Se estima que en el mundo se diagnostican anualmente cerca de 315,000 casos nuevos de LNH, pasó de ocupar el 9º lugar en 1980 al 7º en 1993, con un incremento del 3% (6,22). Es 4 veces más frecuente que la enfermedad de Hodgkin (12).

Se ha reportado mayor frecuencia en el varón y su incidencia máxima se ha observado entre los 50 y 70 años (1), sin embargo, se hay reportes de un incremento logarítmico con la edad. (7)

La incidencia de LNH varía considerablemente entre diferentes países, ya que se reportan algunas zonas de alto riesgo como Europa, Estados Unidos, Australia y

Nueva Zelanda, mientras que en poblaciones de América Latina presentan riesgo menor (11).

La presentación de nuevos casos de linfoma ha aumentando más rápidamente que la mayoría de los otros tumores. En Estados Unidos, según los datos recientes del programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) del Instituto Nacional del Cancer, los LNH representan aproximadamente el 3.6% de todos los cánceres diagnosticados, 3.8% en hombres y 3.2% en mujeres. La tasa de incidencia se incrementa exponencialmente con la edad entre los 20 y 79 años, con predominio en los grupos de mayor edad, también se ha observado variación por raza con mayor incidencia en blancos que en negros, japoneses americanos y chinos americanos (11,27). De acuerdo al SEER, las áreas de incidencia más alta son Connecticut, Atlanta, Detroit y San Francisco-Oakland. La incidencia anual entre blancos de estas 4 regiones se incrementó 150%, de 1947 a 1988, y fue relativamente similar para hombres y mujeres; sin embargo, aunque en menor grado, también se ha elevado la incidencia para los negros. Las tendencias de la incidencia reportadas en EE.U. son similares a las reportadas en otras partes del mundo (11,27).

Para 1992, los LNH representaban la séptima causa de mortalidad por cáncer con 41,000 nuevos casos diagnosticados en Estados Unidos (29). En 1993, los casos nuevos se estimaron en 43,000 con 20,500 muertes. Esto representa el 4% de la incidencia total de cáncer y 4% de todas las muertes por cáncer (6).

En 1992, Zheng reportó las características de la incidencia del LNH en Connecticut. Encontró que se ha incrementado durante las últimas décadas para hombres y mujeres, blancos y negros (con predominio en blancos), y en todos los

grupos de edad, especialmente en los de mayor edad, y sugieren que dados las tendencias encontradas, los casos seguirán aumentando (33).

Se ha observado que la frecuencia aumenta cada año, la Sociedad Americana contra el Cáncer, reportó un incremento del 50% entre 1973 y 1988, debido posiblemente en parte, a la aparición de LNH en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (7,29). Gail y cols reportaron el incremento de la incidencia de LNH en pacientes con diagnóstico de SIDA, sobre todo en aquellos diagnosticados después de 1996, debido a que la mejoría en la terapia antiviral y tratamiento profiláctico de infecciones por oportunistas prolongan la vida de estos pacientes y dan oportunidad a la aparición de estas neoplasias (9). El incremento ha sido más pronunciado en los linfomas de células pequeñas no hendidas, inmunoblástico y difuso de células grandes(27).

Por otro lado, desde 1990, el cáncer ocupa el 2º lugar como causa de muerte en México y representa un problema de salud pública. En 1994 fallecieron 46,423 personas debido a alguna neoplasia maligna, los tumores más frecuentes fueron los de pulmón, estómago y cervix. En este país se desconocían las tasas de incidencia de los diferentes tumores malignos y de los LNH sólo se tenía la tasa de incidencia ajustada que fue similar a otros países de América Central, fue de 9.0×10^5 en hombres y 6.3×10^5 en mujeres; estos datos los reportó Parkin en 1985, en base a datos de mortalidad mundial (22). A partir de 1995, se publicó el *Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México (RHNMM)*. En él se agrupan los nuevos casos de cáncer con confirmación diagnóstica histopatológica a nivel nacional por parte del Sector Salud, institucional y privado (22).

De acuerdo al RHNM, en el bienio 93-94 se diagnosticaron 4,256 casos de LNH, ocupando el 4º lugar del total de neoplasias diagnosticadas en varones y el 7º en mujeres, se reportó en el tercer lugar como causa de muerte. Se registró un porcentaje elevado de casos en la primera década de la vida, disminuyó posteriormente hasta presentar un nuevo pico en el grupo de 60-64 años, la distribución por edad y sexo fue similar, sin embargo, entre las mujeres, el mayor porcentaje se encontró en el grupo de 75 años y más. En relación a la distribución geográfica los porcentajes más elevados se observaron en el Distrito Federal, Nuevo León y Jalisco (6).

Para el trienio 93-95 los LNH ocuparon el 6º lugar del total de neoplasias con 6,776 casos diagnosticados, la tercera posición en la población masculina y nuevamente la séptima en la femenina. La distribución por edad mostró que el grupo de 75 años y más, fue el más afectado en ambos sexos, seguido por el de 15 a 19. En el Distrito Federal se notificaron 48.1% de los casos, mientras que la cuarta parte provino de Nuevo León, Jalisco, Puebla, Veracruz y Sinaloa (7).

Sinaloa es uno de los estados de la República considerado con mayor incidencia de cáncer, y los linfomas ocupan el 4º lugar en frecuencia. Un estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de este estado, en el período de 1980 a 1991, reportó una tasa anual de 5.9 defunciones por 100,000 derechohabientes lo que representó un 16.3% de las defunciones por cáncer en esta entidad (28).

En 1997, Mohar y cols. realizaron un análisis epidemiológico del Cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México, en el período 1985-1994. Reportaron que los LNH ocuparon el 3er lugar de las neoplasias en hombres y el

5º lugar en las mujeres, y señalaron que para el final del período estudiado los LNH se habían incrementado en el sexo masculino y pasaron a ocupar el 2º lugar (21).

García y Vázquez, estudiaron la frecuencia relativa de las neoplasias malignas registradas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en los períodos de 1960-1975 y 1986-1987, encontraron que algunas de estas neoplasias mostraban diferencias estadísticamente significativas entre un período y otro, sin embargo para los linfomas no hubo diferencia alguna (10).

Según un estudio realizado por Mainero, Torres y Figueroa el 1992, en el servicio de Oncología del Hospital General de México, los linfomas ocuparon el 4º lugar (con 247 casos) de las neoplasias atendidas en ese servicio, en el período comprendido de 1984 a 1988. La unidad de radioterapia fue la que atendió el mayor número de pacientes, 210 de 247, sin embargo señalan que estos resultados son relativos, debido a que la mayor parte de los linfomas de este hospital son manejados en el servicio de hematología del mismo hospital (19).

En México también se ha reportado incremento de la incidencia de LNH en pacientes con SIDA. En el período de 1984 a 1991 Villarreal y cols reportaron que se estableció el diagnóstico de linfoma en 32 de 1,300 pacientes diagnosticados con SIDA, en el Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS, en 8 fue la primera manifestación de SIDA, y en los otros 24 se presentó como neoplasia secundaria, la localización más frecuente fue en SNC (32).

Existen varios reportes acerca de influencias ambientales implicadas en la patogenia de los LNH entre las cuales se incluyen: virus, drogas (en especial, la difenilhidantoína) y sustancias químicas tóxicas (derivados de benceno) (12). Si

bien, los estudios epidemiológicos adolecen de errores metodológicos, algunos trabajos señalan mayor riesgo de LNH en personas que emplean herbicidas, sobre todo con ácido fenoxiacético. Por ejemplo, Pearce y cols reportaron en trabajadores de la silvicultura y agricultura una incidencia mayor de LNH y mieloma múltiple que en otros tipos de cáncer y a otras ocupaciones (25).

De igual manera varios investigadores han reportado un incremento del linfoma entre químicos e individuos dedicados a la producción de caucho y procesamiento de minerales como arsénico y asbesto (7,20,25). Los solventes orgánicos y las radiaciones ionizantes también han contribuido al aumento en la frecuencia debido a la exposición de estos agentes (12).

Se han encontrado diferencias con respecto a la variedad histológica, subtipos inmunológicos y la localización anatómica inicial de los LNH en diferentes partes del mundo, por ejemplo existe una baja incidencia de linfomas foliculares en China y Japón (23). En Estados Unidos la incidencia total de LNH es más alta que en Japón, sin embargo la incidencia de linfomas extranodales es mayor en Japón (7). Se ha observado que el linfoma de Burkitt se relaciona con inmunodeficiencia secundaria a paludismo crónico y Virus de Epstein Barr, por lo tanto uno de los lugares con mayor frecuencia de este linfoma es Africa, donde se presentan estas condiciones (4,24). El virus de la Leucemia T Humana 1 (HTLV-1) es endémico de ciertas regiones como: Japón, algunas Islas del Caribe, Nueva Guinea, algunas regiones de Africa Central y América del Sur, ciertas zonas de Europa y sudeste de Estados Unidos, por lo tanto, en estos lugares la tasa de incidencia de la Leucemia-Linfoma de Células T es de 2 a 4 casos por cada 100,000 habitantes, con un riesgo mayor en los seropositivos para el virus VLTH 1 (1,15).

La enfermedad extraganglionar, ha presentado un incremento más acelerado que la enfermedad ganglionar. Rabkin y cols reportan en Estados Unidos, aumento del 10% en la frecuencia del linfoma primario de cerebro y 64% en el primario de ojo; el linfoma tipo Malt se reporta como 2 a 3% de los linfomas diagnosticados (27). Zheng y cols en Connecticut, también reportan un incremento en los últimos años en la incidencia de los linfomas extranodales, para ellos el más frecuente fue el de tracto gastrointestinal (44%), seguido de cabeza y cuello (14%), piel y SNC que se presentó solo en el 5 % de los pacientes estudiados (33). El National Cancer Data Base reportó que en los períodos 1985-1988 y 1990-1993 el 28% (91,306 casos) de los linfomas diagnosticados fueron de origen extranodal; encontraron con mayor frecuencia el de estómago y cerebro. Los de anillo de Waldeyer y nariz y senos paranasales fueron poco frecuentes (11).

CLASIFICACION

La clasificación patológica continúa siendo una controversia. Desde 1950 y por 5 a 10 años, la clasificación de Rappaport fue muy valorada debido a que era simple y reproducible, se basaba en el patrón de crecimiento y la citología (13). En años recientes se han propuesto nuevas clasificaciones que se basan en conceptos modernos del sistema inmune y la fisiología linfóide (13).

A principios de los '70, Lukes y Collins en los Estados Unidos y Lennert en la Universidad de Kiel, Alemania, propusieron categorizar a los linfomas al relacionar la morfología de acuerdo a los correspondientes estadios de la linfopoyesis normal. Estos autores definen los LNH, según su origen inmunológico, B y T (12,13,29,).

No existe consenso de cual sistema es más satisfactorio con respecto a la relevancia clínica, precisión científica y reproductibilidad. Se han propuesto muchas otras clasificaciones; tal confusión clasificatoria es indicativa de las dificultades en hallar un sistema único aceptado internacionalmente. En un intento de encontrar un "lenguaje común" entre patólogos y clínicos, el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, patrocinó un estudio internacional multiinstitucional de 1,175 casos. El resultado fue la denominada New Working Formulation (NWF) o Nueva Formulación de Trabajo, que establece 10 probables categorías que a su vez, se dividen en 3 grados de malignidad. La división se basa en datos de la supervivencia de los pacientes evaluados, no es una clasificación patológica, ni inmunológica, sino que define entidades con diferente historia natural, pronóstico y

respuesta al tratamiento (31) (Tabla 1). Sin embargo el desarrollo de nuevas técnicas como la inmunotipificación, biología molecular y genética, han permitido reconocer nuevas entidades como por ejemplo el linfoma de células en manto, linfoma anaplásico de células grandes Ki-1, linfoma de células monocitoides, entre otros, que no se contemplan en la NWF por no incluir las técnicas mencionadas (13).

La clasificación de Kiel no incluye los linfomas extranodales, ni tampoco varios subtipos, especialmente los foliculares. En un intento por arreglar estas limitaciones, y desarrollar una clasificación actualizada, un grupo de patólogos expertos propusieron un consenso de la clasificación, el trabajo se denominó Revisión Europea-Americana de Linfoma, sin embargo su relevancia clínica aún está en estudio (17).

La gran limitación de todas las clasificaciones histopatológicas del LNH es que deben incorporar progresivamente nuevas entidades clinicopatológicas, muchas de ellas no contempladas en las actuales y cuya descripción se produce con gran rapidez (13).

Tabla 1. LINFOMA NO HODGKIN.

Clasificación Histopatológica.

NEW WORKING FORMULATION, 1982.	
BAJO GRADO DE MALIGNIDAD	A. Linfoma de linfocitos pequeños
	B. Linfoma folicular de células pequeñas hendidas
	C. Linfoma folicular mixto: células pequeñas hendidas y grandes.
GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD	D. Linfoma folicular con predominio de células grandes
	E. Linfoma difuso de células pequeñas hendidas
	F. Linfoma difuso mixto: células pequeñas y grandes
	G. Linfoma difuso de células grandes, hendidas y no hendidas
ALTO GRADO DE MALIGNIDAD	H. Linfoma de células grandes: Inmunoblástico
	I. Linfoma Linfoblástico: Célula convoluta y no convoluta
	J. Linfoma de células pequeñas no hendidas: Burkitt
MISCELANEOS	Micosis fungoide, histiocítico, plasmocitoma extramedular, inclasificable, otros.

ESTADIFICACION

Como se comentó al principio, los linfomas constituyen un grupo de neoplasias linfoides de gran heterogeneidad histológica, clínica y evolutiva, esta diversidad determina que su tratamiento sea uno de los aspectos más complejos y controvertidos de la oncohematología. Antes de decidirse el tratamiento de los LNH cabe considerar 3 aspectos: 1) características del paciente, 2) tipo histológico y 3) estadio clínico (12). El primer punto incluye tanto los signos y síntomas, como la epidemiología y su vinculación con virus e inmunodeficiencias. Quizá el elemento más crítico es la determinación del tipo y grado en base a los datos histopatológicos, inmunofenotípicos y citogenéticos. Para determinar el estadio clínico se ha utilizado el sistema de estadificación de Ann Arbor, propuesto para la Enfermedad de Hodgkin, el cual se basa en el concepto de origen unifocal de la enfermedad, y en su propagación progresiva por contigüidad, conceptos no siempre aplicables al LNH, de cualquier forma es el aceptado internacionalmente, y a pesar de sus limitaciones pronósticas, define las principales pautas terapéuticas a seguir (14,30). El sistema de Ann Arbor establece la catalogación del paciente según el número de regiones linfáticas afectadas y su localización por arriba o debajo del diafragma, así como las localizaciones extraganglionares. También se clasifica a los pacientes en A o B según la existencia o no de síntomas generales (2,14,30) (Tabla 2).

Tabla 2. LINFOMA NO HODGKIN.

Clasificación del estadio clínico (Ann Arbor, 1971).

ESTADIO	DESCRIPCION
I	Afección de una sola región ganglionar (I), o de un solo órgano o localización extralinfática (I _E).
II	Afección de 2 o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma o afección localizada de 1 órgano o localización extralinfática y 1 o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
III	Afección de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma a las que pueden acompañar afectación localizada de órganos o localizaciones extralinfáticas (III _E) o afección del bazo (III _S) o ambos (III _{SE}).
IV	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con afección asociada de ganglios linfáticos o sin ella.

Cada estadio se subdividirá en A o B según la ausencia o presencia, respectivamente, de los siguientes síntomas generales:

- a) Pérdida inexplicable de peso superior al 10% en los últimos 6 meses
- b) Fiebre inexplicada con temperaturas superiores a 38°C
- c) Sudores nocturnos

La presentación extraganglionar primaria ha llevado a la postulación de sistemas específicos para su estadificación, o bien al empleo del sistema TNM (12,29).

Para determinar el estadio clínico se requiere: Historia clínica, Biometría hemática, pruebas de función renal y hepática, estudios radiológicos: radiografías de tórax, Tomografía Computada (TAC) de tórax, abdomen y pélvis, a menudo exámen de la médula ósea (12,29).

Otros estudios de extensión que podrían ser de utilidad en determinadas circunstancias clínicas son: exámen citológico de LCR y derrames, resonancia magnética (RM) de tórax, abdomen, médula ósea y médula espinal, exámen de cráneo (TAC/RM), estudios radiológicos y endoscópicos de tubo digestivo, inmunohistoquímica de la biopsia y citogenética (12,29).

FACTORES PRONOSTICO

La quimioterapia combinada moderna ha revolucionado el tratamiento de los linfomas de intermedio y alto grado de malignidad y aunque en un alto porcentaje de ellos se logra controlar la enfermedad, hasta un 50% recae o no integra remisión, por lo tanto se requiere de un modelo predictivo de los resultados terapéuticos y sobrevida (14,30). El Índice Internacional y el Índice Internacional ajustado a la edad proponen los siguientes datos como factores pronósticos:

- 1) Edad al diagnóstico (menor de 60 años y 60 años o más)
- 2) Estatus performance (ECOG : 0 o 1 vs. 2-4)

3) Estadio clínico (I o II, enfermedad localizada vs. III o IV, enfermedad avanzada)

4) Niveles de DHL (menor o igual al normal o más de 1 vez el normal)

5) Número de sitios extranodales (0 o 1 o más de 1)

Todas estas características reflejan el crecimiento tumoral y su potencial invasivo, la respuesta del paciente al tumor y su tolerancia a la quimioterapia intensiva. De acuerdo a estas 5 características se clasifica a los pacientes en 4 grupos de riesgo:

a) Bajo

b) Bajo intermedio

c) Alto intermedio

d) Alto

Estos grupos determinan las posibilidades del paciente para alcanzar la Remisión Completa y la duración de la Sobrevida Libre de Enfermedad (30).

Actualmente el cáncer representa un problema de salud en el mundo, aquí en México ocupa el 2º lugar como causa de muerte. El Linfoma No Hodgkin ocupa el 6º lugar del cáncer en general, y se encuentra en 3er lugar como neoplasia más frecuente en hombres y 7º lugar en el sexo femenino, se ha reportado en tercer lugar como causa de muerte en nuestro país. Existen varios estudios internacionales y Nacionales, que reportan que la incidencia del LNH se está incrementando y que algunas de sus características epidemiológicas están cambiando. En el servicio de Hematología del Hospital General de México, la

clínica de linfomas es una de las más concurridas, por lo que es necesario conocer su incidencia y conocer las principales características de nuestra población.

OBJETIVOS.

1. Conocer la incidencia del Linfoma No Hodgkin en el Servicio de Hematología del Hospital General de México, de 1996 a 1998.
2. Describir las características demográficas de la población con Linfoma No Hodgkin del Servicio de Hematología del Hospital General de México.
3. Determinar la variedad histológica y el estadio clínico más frecuentes.
4. Identificar el sitio anatómico más frecuente de inicio de la enfermedad.
5. Identificar el mes o meses del año en los que se establece el mayor número de diagnósticos de LNH.
6. Establecer si existe alguna relación entre la fecha de diagnóstico y el sitio anatómico de inicio.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y observacional, de Enero de 1996 a Diciembre de 1998. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes diagnosticados con Linfoma No Hodgkin que fueron atendidos en la consulta del Servicio de Hematología del Hospital General de México.

Se incluyeron en el estudio los pacientes que reunían los siguientes criterios:

1. Diagnóstico de Linfoma No Hodgkin con confirmación histopatológica de acuerdo a la NWF.
2. Pacientes mayores de 15 años de edad, independientemente del sexo

Se eliminaron:

Aquellos pacientes que fueron diagnosticados en otros servicios y que no contaron con expediente en el archivo del Servicio de Hematología.

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

1. Edad: en años cumplidos.
2. Sexo: masculino o femenino.
3. Lugar de residencia: Por Estados de la República Mexicana.

4. Ocupación: Campesino, empleado, pescador, labores domésticas, comerciante, profesionista, albañil, carpintero, obrero, pintor, mecánico, músico, estudiante, desempleado.
5. Fecha de diagnóstico: mes y año.
6. Variedad Histológica: De acuerdo a la Clasificación de la NWF.
7. Estadío Clínico: De acuerdo a la estadificación de Ann Arbor.
8. Localización inicial: Ganglionar o Extraganglionar.
9. Cadenas Ganglionares afectadas: Cervicales, axilares, mediastinales, epitrocleares, abdominales (ganglios mesentéricos, paraaórticos, paracavales, retroperitoneales, peripancreáticos, de los hilios hepático, esplénico o renal), inguinales, crurales y poplíteos.
10. Localización Extraganglionar: Centofaciales (Nariz y senos paranasales, anillo de Waldeyer y labio),Tubo digestivo (Estómago, Intestino, región perianal), Sistema Nervioso Central, Piel, Testículo y Pene.
11. Masa Voluminosa: Presencia de tumoración mayor de 5 cm.
12. Mortalidad.

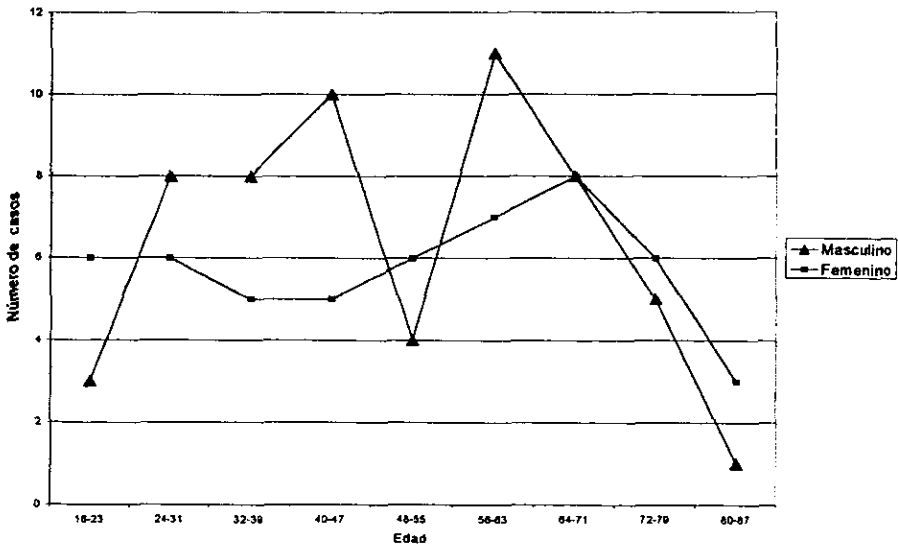
La información obtenida de los expedientes se recolectó en una hoja de registro, y posteriormente se procesó mediante métodos estadísticos descriptivo.

RESULTADOS

Se revisó un total de 110 expedientes de pacientes con Linfoma No Hodgkin, del Servicio de Hematología del Hospital General de México, que cumplieron con los criterios de inclusión, en el período comprendido entre enero de 1996 a diciembre de 1998.

Se encontró una razón masculino:femenino 1.1:1, con distribución similar en ambos sexos para casi todos los rangos de edad, excepto entre los 40 y 47 años y los 56 y 63, donde predominó del sexo masculino, destaca el hecho de en las últimas décadas de la vida se presentó el mayor número de casos del sexo femenino (Gráfico 1).

Gráfico 1. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998. Distribución por Edad y Sexo. (n=110)



El rango de edad oscilo entre los 16 y 87 años, con una mediana de 51 años, y se identificaron varias modas (34,48,60,68,63,76 años).

El 21% de los pacientes (23/110) era residente del Distrito Federal y el 79% (87/110) provenía de diferentes Estados de la República , de los cuales el Estado de México (38%), Hidalgo (9%), Oaxaca y Puebla (8%) presentaron la mayor frecuencia. El resto de los estados se especifica en la tabla 3. En 7 pacientes esta información no se encontró en los expedientes.

Cabe destacar que casi todos los pacientes de provincia provenían de zonas rurales

Tabla 3. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.

Distribución por lugar de Residencia (n=110)

Residencia	Frecuencia	Residencia	Frecuencia
Distrito Federal	23	Chiapas	3
Estado México	33	Michoacán	3
Hidalgo	8	Tlaxcala.	2
Oaxaca	7	Aguascalientes	1
Puebla	7	Coahuila	1
Guanajuato	5	Morelos	1
Guerrero	4	San Luis Potosí	1
Veracruz	4	No especificado	7
TOTAL	91		19

La mayor parte de la población masculina incluida en el estudio se dedicaba a la agricultura (20/58: 39%), mientras que 9/58: 16% se dedicaba al comercio; con respecto a la población femenina el 86% (46/52) desempeñaban labores domésticas, y en el grupo total, esta ocupación comprendió el mayor número de casos. En la tabla 4 se muestra la distribución por ocupación de los pacientes estudiados.

Tabla 4. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.

Distribución por Ocupación (n=110)

Ocupación	Total	Ocupación	Total
Labores del hogar	46	Estudiante	1
Campesino	20	Carpintero	1
Comercio	9	Mecánico	1
Empleado	5	Músico	1
Albañil	4	Pescador	1
Profesionista	4	Desempleado	7
Obrero	2	Desconocido	6
Pintor	2		
Total	92	Total	18

En la tabla 5 se observa que más de la mitad de la población estudiada, el 55% (55/110) se encontró con el diagnóstico de LNH de grado intermedio de malignidad, seguida de los de alto grado con un 20% (22/110), y solamente el 14% (16/110) presentó linfoma de bajo grado. El resto correspondió principalmente a linfoma angiocéntrico. El subtipo histopatológico más reportado fue el II g, (linfoma de células grandes), con 38 casos de 110 (35%), le siguió en frecuencia el III j (linfoma de células pequeñas no hendidas) con 16 /110 (15%).

Al diagnóstico, la mayor parte de los pacientes se encontraron en estadio clínico avanzado, 42 (38%) fueron estadificados como IV y 20 (18%) como III. Aunque se observaron 32 en estadio clínico I, el 75% de estos (24/32) correspondió a linfomas extraganglionares. (Tabla 5).

Tabla 5. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.
Distribución por Variedad Histológica y Estadío Clínico

Variedad Histológica	ESTADIO CLINICO								Total
	I	IE	II	II E	III	III E	IV	IV E	
I a		1	1		1		3		6
I b		2	1	1		1	3	1	9
I c									
II d									
II e			2	1	4		3		10
II f	3	3			1	1	1	1	10
II g	1	10	4	3	6	2	11	2	39
III h	1	1			1		2	1	6
III i								1	1
III j	2				2		9	2	15
Misceláneos				1					1
Angiocéntricos		4				1		2	7
B		5							5
T									
Pleomórfico K-1			1						1
Total	7	26	9	6	15	5	32	10	110

Con respecto a la localización inicial de la enfermedad al momento del diagnóstico, los LNH extraganglionares representaron el 43% (47/110) de todos los casos y los de origen ganglionar, el 57% (63/110casos) (Tabla 6).

Tabla 6. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.
Localización anatómica de inicio.

Sitio de inicio	Total	Por ciento
Ganglionar	63	57%
Extraganglionar	47	43%
Total	110	100%

De estos últimos, 18 casos (29%) tuvieron afectación de una sola región, el resto presentaron participación de 2 o más regiones ganglionares (45/63, 71%) (Tabla 7).

Tabla 7. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.
Regiones Ganglionares afectadas al Inicio de la Enfermedad

No de Regiones Afectadas	No casos	Por ciento
1 sola región	18	28%
2 o más regiones	45	72%
Total	63	100%

Las cadenas ganglionares más involucradas al inicio de la enfermedad fueron las cervicales en 54 casos, seguidas de las de abdomen e ingle en 38 casos cada una (Tabla 8).

**Tabla 8. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.
Regiones ganglionares afectadas
al inicio de la enfermedad**

Región	Frecuencia
Cervical	58
Abdominal	38
Inguinal	38
Axilar	34
Mediastinal	26
Crural	12
EpitrocLEAR	8
Popliteos	4

Más de la mitad de los LNH extraganglionares fueron centofaciales (26 casos: 55%), 13 casos con afectación a anillo de Waldeyer y 11 a nariz y senos paranasales. Siguieron en frecuencia de los de tubo digestivo (15 casos: 32%); en la Tabla 9 se representan las demás localizaciones. Se encontraron 2 pacientes con participación en estómago e intestino al inicio de la patología y 1 con compromiso de testículo, recto y región perianal. De estos 3 pacientes, 2 fueron

positivos para el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH), en 1 el linfoma fue la primera manifestación de SIDA y en el otro se presentó varios años después del diagnóstico .

Tres pacientes fueron portadores de linfoma primario de SNC, y en ninguno se logró demostrar seropositividad para VIH, ni al momento del diagnóstico, ni en su seguimiento a 2 años.

Tabla 9. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.

Localización Extraganglionar inicio de la Enfermedad.

Región Extraganglionar		No de casos	Total
Centrofacial	Anillo de Waldeyer	13	26
	Nariz y Senos paranasales	11	
	Labio	2	
Tubo Digestivo	Estómago	6	15
	Intestino* **	8	
	Región perianal*	1	
Otros	Piel	4	10
	SNC	3	
	Testículo*	1	
	Pene	1	
	Orbita	1	
Total			51

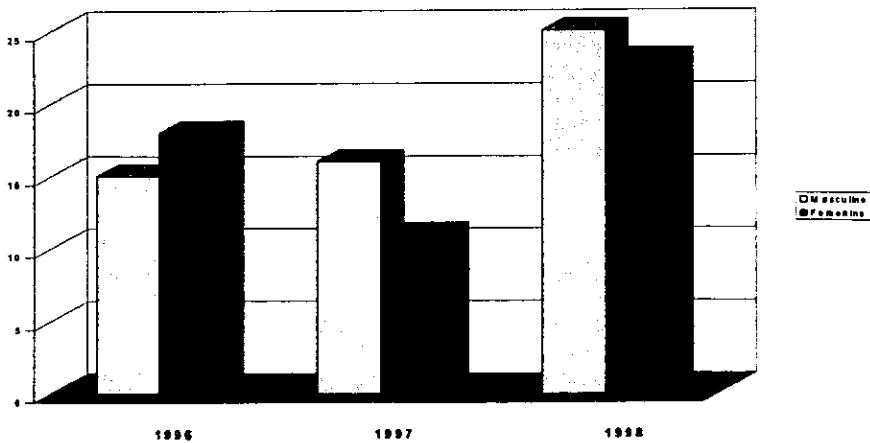
*Un paciente presentó infiltración a testículo, recto y región perianal al diagnóstico

**Dos pacientes presentaron infiltración a estómago e intestino

Con respecto a la incidencia anual no hubo diferencias significativas, aunque se observó incremento en el número de casos en 1998, con respecto a los otros 2 años previos, sin embargo no fue significativo; el número promedio de casos por año fue de 37. El sexo masculino tuvo predominio en 1997 y 1998 (Gráfico 2).

Gráfico 2. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.
Distribución por año y sexo (n=110)

Número de casos

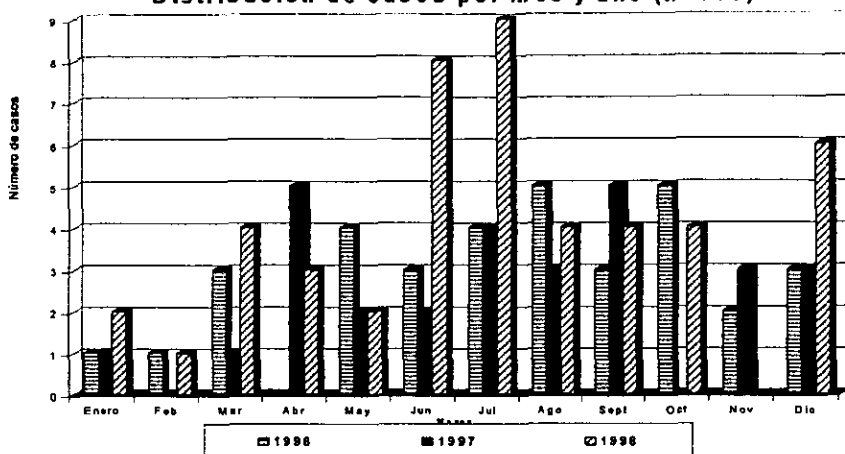


En relación a la época del año en que se estableció el diagnóstico a los pacientes estudiados, se pudo observar que la incidencia fue menor en los primeros 2 meses del año, entre 1996 y 1998, prácticamente la mitad (49%) de los pacientes, acudió por primera vez a consulta entre los meses de junio y octubre, independientemente del año estudiado (Tabla 11). Estos resultados se hacen más evidentes en el gráfico 3, en donde además se observa que en los meses de junio y julio de 1998 hubo un marcado incremento en el número de diagnósticos.

**Tabla 11. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.
Número de Casos por Mes y Año**

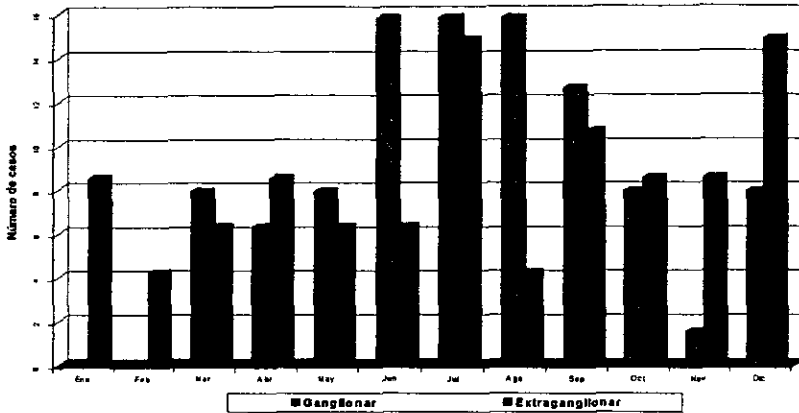
Mes	1996	1997	1998	Total
Enero	1	1	2	4
Febrero	1		1	2
Marzo	3	1	4	8
Abril		5	3	8
Mayo	4	2	2	8
Junio	3	2	8	13
Julio	4	4	9	17
Agosto	5	3	4	12
Septiembre	3	5	4	12
Octubre	5		4	9
Noviembre	2	3		5
Diciembre	3	3	6	12
Total	33	29	48	110

Gráfico 3. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.
Distribución de casos por mes y año (n=110)



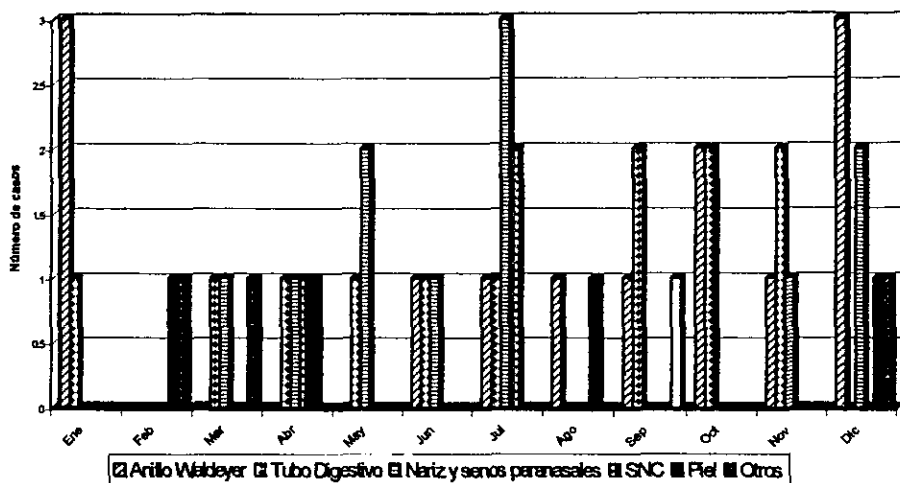
Al examinar de manera global la relación entre el mes en que se estableció el diagnóstico con la localización inicial de la enfermedad se observó una incidencia más alta de LNH primariamente ganglionares (38/63: 60%) entre los meses de junio a octubre; mientras que los LNH extraganglionares predominaron los últimos 6 meses del año (32/47), extendiéndose incluso hasta el mes de enero (Gráfico 4).

Gráfico 4. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.
Distribución de acuerdo a sitio de inicio y mes de diagnóstico (n=110).



En la distribución de los LNH extraganglionares según los meses del año se encontró que los primarios de anillo de Waldeyer fueron diagnosticados con mayor frecuencia (10/13: 71.5%) de junio a enero, y los centofaciales, de marzo a junio (8/11, 73%). Aunque los LNH de tubo digestivo predominaron en los meses de septiembre a noviembre, en realidad estos estuvieron presentes durante todos los meses del año. Para el resto de localizaciones no se observó relación alguna entre la fecha y la localización inicial (Gráficos 5).

Gráfico 5. LINFOMA NO HODGKIN, 1996-1998.
Distribución extraganglionar por sitio de inicio y mes de diagnóstico
(n=110).



Al evaluar por año la relación entre sitio y fecha de inicio observamos que los de anillo de Waldeyer se encontraron presentes siempre en los últimos 3 meses del año y en enero, aunque en 1998 empezaron a presentarse a partir de junio. Los linfomas de nariz y senos paranasales fueron más frecuentes de marzo a septiembre, este patrón se observó en 1997 y 1998. Aunque el número de LNH de tracto digestivo fue mayor que la localización centofacial, no se observó ningún patrón de presentación de acuerdo a los meses del año (Gráficos 7,8 y 9).

Los LNH ganglionares presentaron mayor número de casos en los meses de marzo a octubre en los 3 años (6,7, 8).

Gráfico 6. LINFOMA NO HODGKIN, 1996.
Distribución por sitio de inicio y mes de diagnóstico

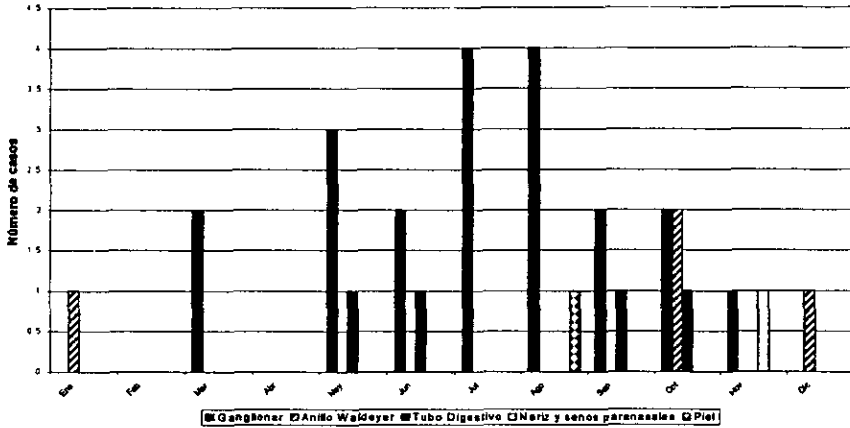
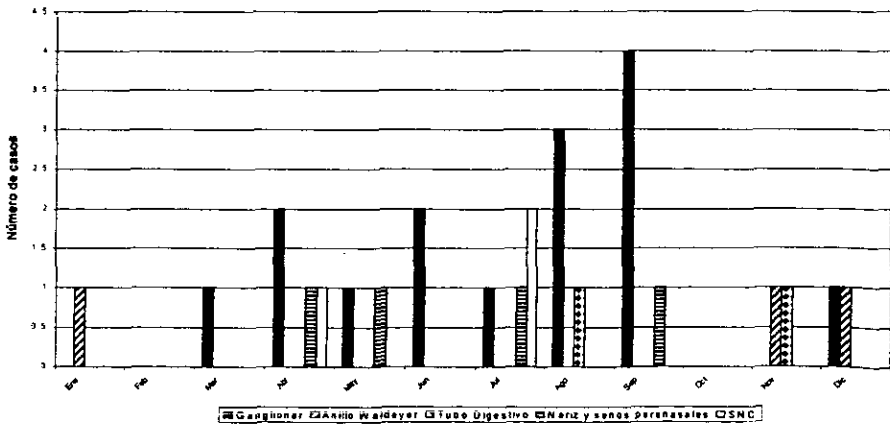
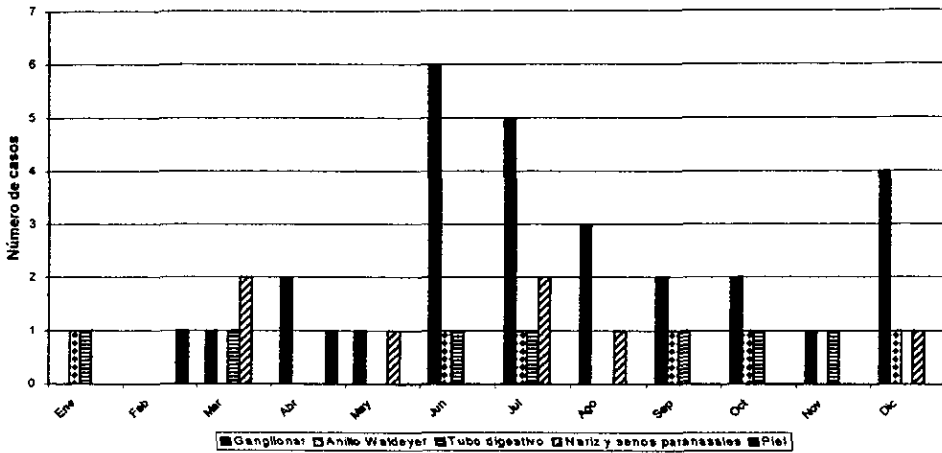


Gráfico 7. LINFOMA NO HODGKIN, 1997.
Distribución por sitio de inicio y mes de diagnóstico



**Gráfico 8. LINFOMA NO HODGKIN, 1998.
Distribución por sitio de inicio y mes de diagnóstico**



En 61 pacientes se identificó masa voluminosa con 82 sitios al momento del diagnóstico (que algunos presentaban en varios sitios a la vez). En 75 pacientes estuvieron involucradas las cadenas ganglionares y 6, en diferentes órganos extraganglionares; se encontró esplenomegalia masiva en una paciente. El cuello fue la región más afectada con 32 casos, seguido de región inguinocrural (16) y abdomen (15). Dos pacientes presentaron enfermedad voluminosa en anillo de Waldeyer, el resto de los órganos infiltrados se describen en la tabla 13.

LINFOMA NO HODGKIN

Tabla 13. Distribución por presentación de masa voluminosa.

Sitio de masa voluminosa		No casos	Total
Ganglionar	Cuello	32	75
	Ingle	16	
	Abdomen	15	
	Axila	8	
	Mediastino	3	
	Crural	1	
Extraganglionar	Anillo de Waldeyer	2	6
	Nariz y senos paranasales	1	
	Parótida	1	
	Rinón	1	
	Testículo	1	
	Bazo	1	
Total		82	82

De 110 pacientes estudiados 25 (23%) el momento han fallecido, sin embargo en 20 pacientes se desconoce su estado actual, debido a que abandonaron tratamiento (Tabla 14).

DISCUSION

Durante las últimas décadas se ha observado a nivel mundial un incremento en la tasa de incidencia y mortalidad de los LNH, en particular en países desarrollados. Para el trienio 1993-1995 el RHNM reportó 6779 casos de LNH en México, además señala que de ocupar el 5º lugar de las neoplasias en general en 1994, en 1995 ocupó el 4º lugar (7). En el Servicio de Hematología del HGM las Dras Quintana, Rivas y Plascencia reportaron 49 pacientes con LNH en el periodo comprendido entre octubre de 1986 a diciembre de 1988 (26). En nuestro trabajo analizamos 110 casos nuevos de LNH del servicio de Hematología, de enero de 1996 a diciembre de 1998, con un promedio de 37 casos nuevos por año, sin embargo este número podría aumentar teniendo en cuenta que cierta cantidad de pacientes son diagnosticados en otros servicios de nuestro Hospital, sin que lleguen nunca al nuestro, ya sea porque fallecen, porque se trasladan a otra institución o porque no aceptan tratamiento alguno, y desde luego no contamos con sus expedientes.

La relación 1:1.1 a favor del sexo masculino es similar a la reportada por Zheng en Estados Unidos (11,27 y 33). Aunque en general en otros países se reporta un franco predominio del sexo masculino, en nuestro medio esto no fue significativo. No observamos aumento logarítmico en la frecuencia de linfomas con la edad, como lo referido para otros países, sin embargo si hay discreto incremento en el sexo masculino, sobre todo en menores de 65 años (6, 11, 27). El hecho de encontrar un mayor número de pacientes del sexo en femenino mayores de 65 es

un dato que se ha encontrado en otros estudios realizados, y esta acorde a los datos del RNHM (6).

En cuanto al lugar de residencia, el RHNH reporta a estados como Nuevo León, Jalisco, Sinaloa y el propio Distrito Federal (D.F.), entre otros, con alta frecuencia en número de casos, sin embargo, estas localidades cuentan con grandes hospitales de concentración, donde se da la atención oncohematológica necesaria para este tipo de padecimientos, por lo que, a excepción del D.F., el número de pacientes que proviene de estas ciudades es escaso o nulo, en cambio, la mayor cantidad de pacientes atendidos en el Distrito Federal y en particular en el HGM son residentes de los estados de la República en donde no se cuenta con este nivel de atención (6).

La mayor parte de nuestros pacientes fueron campesinos y aunque la mayoría de las mujeres se dedicaban a labores del hogar, estas provenían de zonas rurales, por lo que es probable que todos ellos presentaran algunos de los factores de riesgo para LNH mencionados en la literatura, por ejemplo, el contacto con herbicidas (25), desnutrición (33), etcétera. Valdría la pena realizar estudios epidemiológicos acerca de los factores de riesgo existentes en cada una de estas regiones.

El predominio de los linfomas ganglionares fue el esperado, ya que coincide con lo reportado en grandes series como la realizada por Zheng y cols en Estados Unidos, o la de Glass y cols en ese mismo país, aunque en ellos este predominio fue más notorio, que en nuestra serie. En países desarrollados como Estados Unidos, el sitio predominante de infiltración ganglionar es cuello, dato que coincide con nuestros resultados (11).

Así mismo nosotros encontramos un alto número de linfomas con participación extraganglionar, aunque esto pudiera estar relacionado a la gran capacidad de invasión por contigüidad del linfoma y a que nuestros pacientes llegan en estadios avanzados y en ocasiones es difícil determinar el sitio real de inicio para clasificarlos como primario extraganglionar;

En grandes series como la de Zhen, o la de Glass, entre otros, se reporta a los LNH de tubo digestivo, y entre éstos el gástrico, como los linfomas extraganglionares más frecuentes, seguido de los de localización en cabeza y cuello (el de anillo de Waldeyer y nariz y senos paranasales). Sin embargo, nosotros encontramos en primer lugar de frecuencia el de Anillo de Waldeyer y en segundo lugar el de tubo digestivo, frecuencia ya reportada en el estudio realizado previamente en el servicio, aunque en ese período la localización en nariz y senos paranasales fue más frecuente que en anillo de Waldeyer (26). El presente estudio coincide con la literatura al confirmar que la localización gástrica presentó la mayor frecuencia de los de tubo digestivo (11, 18,33).

Probablemente esta mayor incidencia de linfomas de anillo de Waldeyer y nariz y senos paranasales esté relacionada con estimulación antigénica constante causada por: contaminación ambiental e infecciones de tracto respiratorio, ya que hay que recordar que muchos de nuestros pacientes provienen del Distrito Federal, o por el polvo y aspiración de herbicidas, en los pacientes provenientes de provincia, ya que la mayoría son de zonas rurales (25,33).

Con respecto a la histología más frecuentemente encontrada fue la II g (linfoma de células grandes), dato que coincide con otros estudios realizados en México y el extranjero (9, 11, 33), de la misma manera el estadio clínico más avanzado en los

pacientes que presentaron LNH de origen ganglionar concuerda con la literatura nacional e internacional (11, 27, 33), características que, aunadas a la presencia de masa voluminosa, aumentan el riesgo y disminuyen las posibilidades de integrar Remisión Completa y Sobrevida Libre de Enfermedad prolongada

Los LNH de origen extraganglionar se presentaron al igual que en los demás reportes en estadios clínicos tempranos (27).

En 1982, Fuentes Martín y col, realizaron un estudio de LNH en el cual consideraron los meses, estaciones del año en relación al linfoma, y no obtuvieron ningún hallazgo significativo, sin embargo nosotros encontramos que el mayor el número de casos se diagnosticó en los meses de junio a septiembre en los 3 años. Se ha visto empíricamente la relación entre el sitio de inicio y la fecha del diagnóstico, dato que nosotros ratificamos. El linfoma de anillo de Waldeyer fue más frecuente de junio a octubre, mientras que, el de nariz y senos paranasales lo fue de marzo a julio, y a pesar de que solamente se estudiaron 3 años, es patrón se repitió por lo menos en 2. Aunque se buscó intencionadamente bibliografía en relación a este aspecto, no se encontró. Nosotros consideramos que estos hallazgos podrían deberse a una mayor estimulación antigénica causada probablemente por afecciones infecciosas o climáticas, o a cambios cronobiológicos propios de las células neoplásicas que deberían documentarse con metodología específica.

Nuestros hallazgos tal vez no sean contundentes, y será necesario realizar estudios con mayor número de pacientes, por períodos más prolongados y en otros hospitales para comparar y confirmar los resultados, en cuanto a la relación

entre sitio de inicio de la enfermedad y fecha de diagnóstico. Por lo tanto esperamos que este estudio de pauta para la realización de otros trabajos.

De 110 pacientes estudiados 25 (23%) el momento han fallecido, sin embargo en 20 pacientes se desconoce su estado actual, debido a que abandonaron tratamiento (Tabla 14).

CONCLUSIONES

1. En el Hospital General de México en el trienio 96-98, se encontró una incidencia de 110 casos de LNH. La distribución fue muy similar para ambos sexos.
2. El 79%, de los pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin atendidos en el HGM proviene de provincia, específicamente de zonas rurales.
3. El 18% de la población masculina con LNH que acude al HGM son campesinos y el 42%, de las mujeres se dedican a las labores domésticas.
4. El 57% de los LNH atendidos se iniciaron en ganglios y el 43% en órganos extraganglionares.
5. La localización en cuello fue la más frecuente en el caso de los linfomas ganglionares.
6. La localización extraganglionar más encontrada fue anillo de Waldeyer.
7. Más de la mitad de los pacientes presentaron LNH de grado intermedio de malignidad, la variedad de células grandes no hendidas (II g) fue más frecuente.

8. La mayor parte de los pacientes (56%) se encontraron con estadios clínicos avanzados al momento del diagnóstico.
9. En 61 pacientes se presentó masa voluminosa. La gran mayoría compormetió cadenas ganglionares (91%).
10. El 49% de los pacientes con LNH se diagnosticó en los meses de junio a septiembre.
11. El 60% de los pacientes con linfoma primario de ganglios linfáticos se diagnosticó entre junio y septiembre en los 3 años.
12. Los LNH primarios de anillo de Waldeyer son más frecuentes de junio a diciembre y los de nariz y senos paranasales de marzo a junio.
13. Será necesario realizar estudios multicéntricos, que comprendan largos periodos de tiempo para determinar la existencia de posibles cambios cronobiológicos de los linfomas, que pudieran apoyar o descartar nuestros resultados.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Blattner W, et al: Epidemiology of Human T-Cell Leukemia/Lymphoma Virus. *J Inf Dis*1983;147:406-414.
- 2) Blayney DW et al : The Human T-cell leukemia-lymphoma virus in the southeastern United States. *JAMA* 1983; 250:1048-1056.
- 3) Burkitt DP: The discovery of Burkitt's Lymphoma. *Cancer* 1983; 51:1777-.
- 4) Cutler SJ, Young, JL: Thrid National cancer survey: Incidence data. *Natl Cancer Inst* 1975; Monogr 40 (ser VI):1
- 5) Dirección General de Epidemiología, Instituto Nacional de Cancerología, Asociación Mexicana de Patólogos. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. Morbilidad y Mortalidad, Bienio 1993-1994, Tendencias 1985-1994. México, D.F.: Secretaría de Salud, 1996.
- 6) Dirección General de Epidemiología, Instituto Nacional de Cancerología, Asociación Mexicana de Patólogos. Registro Histopatológicos de Neoplasias Malignas en México. Morbilidad y Mortalidad, Trienio 1993-1995, Tendencias 1990-1994. México, D.F.: Secretaría de Salud, 1997.
- 7) Foon K, Fisher R: Lymphomas. En: Beutler E, Lichtman M, Coller B et al: *Williams Hematology*. Editorial MacGraw Hill 5ª edición, Estados Unidos 1995; p: 1076-1096.
- 8) Fuentes M, et al: Epidemiología de los Linfomas en santa Cruz Tenerife. *Sangre*;1982;36:324-330.

- 9) Gail M, et al: Projections of incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma Related to acquired Immunodeficiency syndrome. *J of the Ntl Cancer Int* 1991;1993:695-700.
- 10)García SM, Vázquez CA: Frecuencia relativa de cáncer en el Hospital de Oncología. *Rev Med IMSS (México)* 1991;29:355-359.
- 11)Glass AG, Kamell LH, Menck HR: The National Cancer Data Base Report on Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1997;80:2311-2320.
- 12)Greer JP, Macon WR, List AF, McCurley TL: Non-hodgkin's Lymphoma. En: Lee GR, Bithell TC, Foester J, et al: *Wintrobe's Hematología Clínica*. Vol 3. Editorial Intermédica 9ª edición, Filadelfia Estados Unidos 1995, p. 1805-1881.
- 13)Hiddemann et al: Lymphoma Classification—The Gap Between Biology and Clinical Management Is Closing. *Blood* 1982; 88:4085-4089.
- 14)Hiddemann: Non-Hodgkin's Lymphomas—Current Status of Therapy and Future Perspectives. *Eur J Cancer* 1995; 31 A:2141-2145.
- 15)Kadin ME, et al: Lymphoproliferative diseases in Japan and Western countries: Proceedings of United States-Japan seminar. *Hum Pathol* 1983; 14:745-752.
- 16)Labardini Méndez J: Avances Recientes en Hematología. Simposio. *Gac Med Mex* 1995;132:277-292.
- 17)Lee HN, et al: A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood*; 85:1361-1392.
- 18)Lobato-Mendizábal E, et al: Linfoma gástrico primario: Incidencia, factores pronósticos y efecto en el tratamiento con quimioterapia. *Sangre* 1990;35(4):257-262.

- 19) Mainero RF, Torres LA, Figueroa VJ: Frecuencia Relativa del Cáncer en el Servicio de Oncología del Hospital General de México, SS, 1984-1988. *Cancerología* 1992;138:1512-1517,
- 20) Milham Samuel JR, et al: Increased Mortality in Amateur Radio Operators Due to Lymphatic and Hematopoietic malignancies. *American Journal of Epidemiology* 1988; 127:50-54.
- 21) Mohar A, et al: Epidemiología descriptiva de Cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública de México* 1997;39:253-258.
- 22) Mohar A, Sobrevilla-Calvo P, Velasquez W: LINFOMA: Epidemiología del linfoma No-Hodgkin. *Rev Inst Nac Nut*, 1997:56-57.
- 23) Ng CS, Chan JKC, Lo STH, et al: Immunophenotypic analysis of Hodgkin's lymphomas in Chinese. A study of 75 cases in Hong Kong. *Pathology* 1986; 18:419-422.
- 24) O'Connor GT: Malignant Lymphoma in African Children. II. A pathological entity. *Cancer* 1961;14:270-275.
- 25) Pearce N, Smith AH, y Fisher D: Malignant Lymphoma and multiple Myelom linked with agricultural occupations in a new Zeland Cancer Registry-Based Study. *American Journal of Epidemiology*. 1985;121:225-237.
- 26) Quintana SE: Linfomas No Hodgkin: características clinicopatológicas y respuesta a tratamiento. De octubre de 1986 a diciembre de 1988. Tesis de postgrado. Asesores Silvia Rivas Vera, Araceli Placencia Mota.
- 27) Rabkin C, et al: Increasing incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Seminars in Hematology* 1993;30:286-296.

- 28)Rivas Llamas Ramón: Epidemiología de los padecimientos oncohematológicos por mortalidad hospitalaria en Sinaloa. Rev Med IMSS 1993;31:383-388.
- 29)Sans-Sabrafén J, Besses RC, Castillo CR, et al: Hematología Clínica . Editorial Mosby. Tercera edición, Barcelona España 1994; p. 365-385.
- 30)Shipp et al: A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 1993;329:987-994.
- 31)The Non-Hodgkin's Lymphomas Pathologic Classification Project: National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 1982;49:2112-2135.
- 32)Villareal UC,Robles RM, Tripp VF et al: Linfomas en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Aspectos epidemiológicos y clínicos en 32 pacientes. Rev Med IMSS (México) 1992;30:201-205.
- 33)Zheng T, et al:Epidemiology of Non-Hodgkin Lymphoma in Connecticut. Cancer 1992;70:840-849.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Blattner W, et al: Epidemiology of Human T-Cell Leukemia/Lymphoma Virus. *J Inf Dis*1983;147:406-414.
- 2) Blayney DW et al : The Human T-cell leukemia-lymphoma virus in the southeastern United States. *JAMA* 1983; 250:1048-1056.
- 3) Burkitt DP: The discovery of Burkitt's Lymphoma. *Cancer* 1983; 51:1777-.
- 4) Cutler SJ, Young, JL: Thrid National cancer survey: Incidence data. *Natl Cancer Inst* 1975; Monogr 40 (ser VI):1
- 5) Dirección General de Epidemiología, Instituto Nacional de Cancerología, Asociación Mexicana de Patólogos. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. Morbilidad y Mortalidad, Bienio 1993-1994, Tendencias 1985-1994. México, D.F.: Secretaría de Salud, 1996.
- 6) Dirección General de Epidemiología, Instituto Nacional de Cancerología, Asociación Mexicana de Patólogos. Registro Histopatológicos de Neoplasias Malignas en México. Morbilidad y Mortalidad, Trienio 1993-1995, Tendencias 1990-1994. México, D.F.: Secretaría de Salud, 1997.
- 7) Foon K, Fisher R: Lymphomas. En: Beutler E, Lichtman M, Collier B et al: *Williams Hematology*. Editorial MacGraw Hill 5ª edición, Estados Unidos 1995; p: 1076-1096.
- 8) Fuentes M, et al: Epidemiología de los Linfomas en santa Cruz Tenerife. *Sangre*;1982;36:324-330.

- 9) Gail M, et al: Projections of incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma Related to acquired Immunodeficiency syndrome. *J of the Natl Cancer Int* 1991;1993:695-700.
- 10)García SM, Vázquez CA: Frecuencia relativa de cáncer en el Hospital de Oncología. *Rev Med IMSS (México)* 1991;29:355-359.
- 11)Glass AG, Karnell LH, Menck HR: The National Cancer Data Base Report on Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1997;80:2311-2320.
- 12)Greer JP, Macon WR, List AF, McCurley TL: Non-hodgkin's Lymphoma. En: Lee GR, Bithell TC, Foester J, et al: *Wintrobe's Hematología Clínica*. Vol 3. Editorial Intermédica 9ª edición, Filadelfia Estados Unidos 1995, p. 1805-1881.
- 13)Hiddemann et al: Lymphoma Classification—The Gap Between Biology and Clinical Management Is Closing. *Blood* 1982; 88:4085-4089.
- 14)Hiddemann: Non-Hodgkin's Lymphomas—Current Status of Therapy and Future Perspectives. *Eur J Cancer* 1995; 31 A:2141-2145.
- 15)Kadin ME, et al: Lymphoproliferative diseases in Japan and Western countries: Proceedings of United States-Japan seminar. *Hum Pathol* 1983; 14:745-752.
- 16)Labardini Méndez J: Avances Recientes en Hematología. Simposio. *Gac Med Mex* 1995;132:277-292.
- 17)Lee HN, et al: A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood*; 85:1361-1392.
- 18)Lobato-Mendizábal E, et al: Linfoma gástrico primario: Incidencia, factores pronósticos y efecto en el tratamiento con quimioterapia. *Sangre* 1990;35(4):257-262.

- 19)Mainero RF, Torres LA, Figueroa VJ: Frecuencia Relativa del Cáncer en el Servicio de Oncología del Hospital General de México, SS, 1984-1988. *Cancerologia* 1992;138:1512-1517,
- 20)Milham Samuel JR, et al: Increased Mortality in Amateur Radio Operators Due to Lymphatic and Hematopoietic malignancies. *American Journal of Epidemiology* 1988; 127:50-54.
- 21)Mohar A, et al: Epidemiología descriptiva de Cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud Pública de México* 1997;39:253-258.
- 22)Mohar A, Sobrevilla-Calvo P, Velasquez W: LINFOMA: Epidemiología del linfoma No-Hodgkin. *Rev Inst Nac Nut*, 1997:56-57.
- 23)Ng CS, Chan JKC, Lo STH, et al: Immunophenotypic analysis of Hodgkin's lymphomas in Chinese. A study of 75 cases in Hong Kong. *Pathology* 1986; 18:419-422.
- 24)O'Connor GT: Malignant Lymphomains African Children. II. A pathological entity. *Cancer* 1961;14:270-275.
- 25)Pearce N, Smith AH, y Fisher D: Malignant Lymphoma and multiple Myelom linked with agricultural occupations in a new Zeland Cancer Registry-Based Study. *American Journal of Epidemiology*. 1985;121:225-237.
- 26)Quintana SE: Linfomas No Hodgkin: características clinicopatológicas y respuesta a tratamiento. De octubre de 1986 a diciembre de 1988. Tesis de postgrado. Asesores Silvia Rivas Vera, Araceli Placencia Mota.
- 27)Rabkin C,et al: Increasing incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Seminars in Hematology* 1993;30:286-296.

- 28)Rivas Llamas Ramón: Epidemiología de los padecimientos oncohematológicos por mortalidad hospitalaria en Sinaloa. Rev Med IMSS 1993;31:383388.
- 29)Sans-Sabrafén J, Besses RC, Castillo CR, et al: Hematología Clínica . Editorial Mosby. Tercera edición, Barcelona España 1994; p. 365-385.
- 30)Shipp et al: A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 1993;329:987-994.
- 31)The Non-Hodgkin's Lymphomas Pathologic Classification Project: National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkn's Lymphomas: Sumamry and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 1982;49:2112-2135.
- 32)Villareal UC,Robles RM, Tripp VF et al: Linfomas en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Aspectos epidemiológicos y clínicos en 32 pacientes. Rev Med IMSS (México) 1992;30:201-205.
- 33)Zheng T, et al:Epidemiology of Non-Hodgkin Lymphoma in Connecticut. Cancer 1992;70:840-849.