

11218



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**EPIDEMIOLOGÍA DE LOS DIFERENTES SUBTIPOS DE
LINFOMAS NO HODGKIN EN EL SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE LA RAZA EN EL PERIODO
COMPRENDIDO DE 1° DE ENERO DE 2002 A DICIEMBRE
DE 2003.**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN

H E M A T O L O G Í A

P R E S E N T A :

DRA. AGUEDA E. MAGALLÁN HERNÁNDEZ



IMSS

ASESORES

DR. JORGE VELA OJEDA
DR. JAIME GARCÍA CHÁVEZ

DRA. MARÍA EUGENIA RUBIO BORJA
DRA. LAURA A. DÍAZ DE LEÓN

MÉXICO, D.F.

FEBRERO DE 2004



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.



DR JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN MÉDICAS

DR JORGE VELA OJEDA
MEDICO TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA

DRA AGUEDA ELIZABETH MAGALLÁN HERNÁNDEZ
RESIDENTE DE SERVICIO DE HEMATOLOGIA

TESIS NÚMERO 2004-3501-0017

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS:

- Dios gracias por haberme permitido lograr una de mis grandes aspiraciones.
- A mis abuelos (QEPD) que siempre están conmigo y que la muerte no los separó.
- A mis padres que siempre los recuerdo y están conmigo, por su apoyo incondicional y su confianza, gracias por haberle pedido a dios por mí, son mi inspiración para mejorar cada día, son mi ejemplo a seguir los quiero mucho!
- A mis hermanos Alya, Aimeé. Dal y Javier que esté es un paso más que juntos hemos dado gracias por el cariño y apoyo brindado siempre.
- A mi razón de superación y vivir Dafne y José que siempre están en mi mente y corazón.
- Al Dr. Vela, Dra. Rubio Borja, Dra. Díaz De León por su apoyo enseñanza y confianza son un reto difícil de superar.
- Al resto de mis maestros y compañeros de residencia gracias por su tiempo, enseñanza y amistad nunca los olvidare.

RESUMEN:

TITULO: Epidemiología de los diferentes subtipos de Linfoma No Hodgkin en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza” de Enero de 2002 a diciembre de 2003

OBJETIVO. Conocer la incidencia de linfoma no hodgkin en pacientes del hospital Centro Médico Nacional la Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron todos los casos nuevos de pacientes con diagnóstico de linfoma no hodgkin del periodo del primero de enero de 2002 a 31 de diciembre de 2003 documentado por reporte de patología y de Inmunohistoquímica y un cuadro clínico sugestivo de la patología sin importar edad y sexo en el departamento de hematología del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional “La Raza”

RESULTADOS: Analizamos 394 pacientes del primero de Enero de 2002 a 31 de Diciembre de 2003 con diagnóstico de Linfoma de No Hodgkin de novo que ingresaron a servicio de hematología y cuyo diagnóstico se confirmó por reporte histopatológico en el servicio de patología de esta unidad los cuales tuvieron un rango de edad de 16-93 años con una media de 52.79; 219 hombres (55.5%) y 175 mujeres (44.4%) siendo los hospitales de tercer nivel los que aportaron la mayor cantidad de pacientes referidos a esta unidad, en total de 300 casos (76.1%), 94 casos (23.9%) referidos por HGZ y Hospitales privados. El servicio de Hematología diagnóstico 213 casos (54.1%) Cirugía General con 37 casos (9.4%) y Medicina Interna con 32 casos (8.1%) ORL 20 casos (5.1%). Del total de pacientes 176 (44.7%) eran obreros y tenían exposición a mielotóxicos. El promedio en meses transcurridos del primer síntoma a la primera visita medica fue de 2- 10 meses con una media de 5 meses. El diagnóstico histopatológico se obtuvo en un lapso de 1-8 meses con una media de 4 meses visitando un promedio de 3 médicos diferentes (rango 1-6). Al momento del diagnóstico los pacientes se encontraban en un estadio clínico III/IV en 337 casos (85.5%) de los cuales 329 (83.5%) tuvieron mas de un sitio extraganglionar infiltrado por linfoma. La mayor parte de los pacientes tenían mas de 60 años, 229 pacientes (58.1%), con una DHL con valores superiores a los normales en 343 casos (87.1%), con un ECOG >2 en 301 pacientes (76.4%), con un IPI de riesgo alto en 338 pacientes (85.8%). El subtipo histológico mas frecuente fue el LNH CGD estirpe B con 124 casos (31.5%). Se determinó inmunohistoquímica en los 394 pacientes siendo positivos 346 casos a CD45, CD20, CD45RO. El sitio anatómico mas afectado fue el ganglio linfático en 205 pacientes (52%), con un comportamiento clínico agresivo en 241 pacientes (61.2%).

CONCLUSIONES: La mayoría de los Linfomas No Hodgkin de novo son de estirpe B, pues el 97% de ellos fueron CD20 positivos, siendo el sexo masculino el más afectado y encontrándose el promedio de edad por arriba de 60 años. Las siguientes variables son las mas significativas que influyeron directamente en las condiciones generales del paciente al diagnóstico fueron: la presencia de síntomas B en el 95% de los casos, exposición a mielotóxicos, con un tiempo amplio de retraso para el diagnóstico de mas de tres meses de haber iniciado el primer síntoma, así como la falta de pericia medica para sospechar en la entidad lo que conlleva a que se desarrolle enfermedad avanzada dando la opción de nuevas investigaciones clínicas en un futuro.

SUMMARY:

I TITLE: Epidemiology of the different subtypes of Non-Hodgkin Lymphoma in the Hematology department of Hospital of Specialties "Centro Médico La Raza" from January 2002 to December 2003

OBJECTIVE. Know the incidence of Non-Hodgkin lymphoma in patients of the hospital "Centro Médico la Raza".

MATERIAL And METHODS: All the patients with new diagnosis of Non-Hodgkin Lymphoma from the period between the first of January 2002 and the 31 of December of 2003 documented by pathology report, immunohistochemistry report and a suggestive clinical presentation of the pathology, were included without taking into account age and sex, in the department of hematology of the Hospital of Specialties "Centro Médico la Raza"

RESULTS: We analyzed 394 patients between the period of the first of January 2002 and 31 of December 2003 with the diagnosis of Non-Hodgkin Lymphoma de novo that were admitted in the department of hematology with confirmed diagnosis by the department of pathology of this unit, with an age average of 52.79 (range of 16-93). Among the patients 219 were men (55.5%) and 175 women (44.4%), hospitals of third level were the ones who sent the most patients to the unit being a total of 300 (76.1%), 94 patients (23.9%) were referred by HGZ and private Hospitals. Hematology department diagnosed 213 cases (54.1%), General Surgery with 37 (9.4%), Internal Medicine 32 (8.1%), and ORL 20 (5.1%). Among the total of patients 176 (44.7%) were factory workers and had exposure to toxic substances. We found that the average in months that passed from the first symptom to the first medical visit was 5 months (range 2-10 months). The histopathologic diagnosis was obtained in a period of 1-8 months with a 4 month average, the average of consulted doctor was 3 (range 1-6). At the time of diagnosis the patients were found in a clinical stage III/IV, in a total of 337 (85.5%), from which 329 (83.5%) had more than one extraganglionic site infiltrated by lymphoma. Most of the patients were older than 60 years, 229 (58.1%), they had DHL values greater than normal in 343 patients (87.1%), with ECOG > 2 in 301 patients (76.4%) with a high risk IPI in 338 patients (85.8%). The most frequent histological subtype was Large B cell lymphoma with 124 cases (31.5%). Immunohistochemistry was found in the 394 patients, resulting positive in 346 patients CD45, CD20, CD45RO. The most frequently anatomical site affected was the lymphatic node in 205 patients (52%), with aggressive clinical behavior in 241 patients (61.2%).

CONCLUSIONS: Most de novo Non-Hodgkin Lymphomas were B type, since 97% of them were CD20 positive, being men the most affected, in the average age above 60 years. The most significant variables at the time of diagnosis that influenced directly in the conditions of the patient were: the presence of B symptoms in 95% of the patients, exposure to toxic substances, with a long diagnosis delay, three months average, from the beginning of the first symptom, as well as the lack of medical skill in the diagnosis of the entity which leads to advanced illness, this gives new clinical investigations options in the future.

Protocolo de Investigación.

"EPIDEMIOLOGÍA DE LOS DIFERENTES SUBTIPOS
DE LINFOMAS NO HODGKIN EN EL SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" DE ENERO
DE 2002 A DICIEMBRE DE 2003.

Investigadores

Dr. Jorge Vela Ojeda.

Jefe del servicio de Hematología del HECMR.

Dra. Águeda E. Magallàn Hernández

Médico Residente del 4to año de la Especialidad Hematología

Dra Maria Eugenia Rubio Borja

Médico Adscrito al servicio de Hematología del HECMNR.

Dr. Jaime García Chávez.

Medico Adscrito al servicio de Hematología del HECMR

Dra. Laura Alejandra Díaz de León.

Médico Adscrito al servicio de Patología del HECMR.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional " LA

RAZA"

Seris y Zaachila s/n, Col La Raza. Teléfono 57 24 59 00

Antecedentes Científicos.

La clasificación de los linfomas incluyen un gran número de neoplasias linfoides que actualmente se pueden reconocer basándose en aspectos morfológicos, oncogenes o por Inmunohistoquímica¹.

Los Linfomas no Hodgkin (LNH), son la 6ta causa de cáncer más común en los EEUU.² En 1995 se diagnosticaron más de 45,000 nuevos casos, y aproximadamente 21,000 murieron por LNH. Siendo los LNH más frecuentes que la Enfermedad de Hodgkin. Dado que es una enfermedad que se presenta en personas en edad productiva, el número resultante de años perdidos en esta enfermedad ocupan el 4to lugar del impacto económico total de los canceres en los EEUU.³

En los últimos 15 años la Sociedad Americana del Cáncer publicó un 50% de incremento en la incidencia de los LNH, uno de los mayores incrementos para cualquier tipo de cáncer.^{3,4}

Una gran parte de este aumento ha sido atribuido al desarrollo de linfomas en hombres jóvenes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sin embargo la incidencia en pacientes mayores de 65 años también se ha incrementado. En los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor tras un trasplante de órgano sólido tienen aproximadamente un riesgo relativo de 25 a 50% veces más de desarrollar una neoplasia linfóide secundaria.^{5,6} Por ejemplo, el 2% de los pacientes con trasplante renal desarrollan posteriormente un LNH. Los pacientes que han sufrido múltiples trasplante de órganos sólidos y los que reciben médula ósea autóloga con depleción de células T para el tratamiento de neoplasias hematológicas también tienen un riesgo aumentado de linfoma.⁴

El aumento en la incidencia, también se observa un aumento en la mortalidad aunque esto último es menor dada las mejoras en el tratamiento de los mismos. De hecho la supervivencia a los 5 años para los pacientes con LNH en Europa y EEUU en un 12% entre 1978 y 1989.⁷ Las tasas calculadas para el año 2000 de incidencia y mortalidad para Europa y EEUU puede apreciarse en la tabla I.⁸

TABLA I. Cálculos de incidencia y mortalidad por linfomas no Hodgkin en el mundo (Globocan, 2000).

Ámbito		Incidencia		Mortalidad	
		Tasa cruda	Tasa ajustada población mundial	Tasa cruda	Tasa ajustada población mundial
Todo el mundo	hombres	5,46	6,10	3,06	3,44
	mujeres	4,02	3,97	2,26	2,21
EE.UU.	hombres	20,48	16,12	9,36	4,06
	mujeres	16,61	10,88	8,68	4,71
Europa (norte)	hombres	14,64	10,13	7,97	5,16
	mujeres	12,49	6,90	6,75	3,43
Europa (sur)	hombres	13,21	9,22	5,92	3,76
	mujeres	10,97	6,30	5,14	2,59
Europa (este)	hombres	7,71	6,58	3,92	3,32
	mujeres	5,66	4,53	2,52	1,73
Europa (oeste)	mujeres	15,91	11,13	7,27	4,62
	hombres	12,55	7,09	6,16	3,10
España	hombres	11,66	8,34	5,92	3,75
	mujeres	10,85	6,33	4,92	2,48

* Tasas por 100.000

Referencia: IARC (Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer - Lyon).
Internet: <http://www-dep. arc.tr> (<http://www-dep. arc.tr/globocan/globocan.htm>)

Para los datos actualizados del resto de los países del mundo pueden consultarse a través de Internet la base de datos de la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el cáncer (<http://www-dep. arc.tr>) y en particular el programa GLOBOCAN de la misma agencia.

Los estudios epidemiológicos en hematología son importantes porque cumplen propósitos primarios como son la detección de predisposiciones genéticas, el descubrimiento de los factores inductores externos para una determinada enfermedad, la cuantificación de la exposición de los riesgos para padecer una enfermedad y la generación de hipótesis de trabajo para

La realización de estudios dirigidos hacia el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades hematológicas y por otro lado, al determinar la incidencia de una enfermedad, entendida como los casos nuevos de la misma que se presentan en una comunidad determinada, en un lugar dado y en un periodo de tiempo específico.⁹

Se pueden programar acciones contundentes a mejorar las bases diagnósticas, las mediciones terapéuticas y las acciones preventivas pertinentes. Al valorar los estudios realizados a nivel nacional en nuestro país, se hace evidente que las enfermedades neoplásicas constituyen la segunda causa de muerte en todas las edades. Además las enfermedades hematológicas malignas como el linfoma ocupan el séptimo lugar como causa de muerte en la población.¹⁰

En los últimos años se ha observado un incremento de los casos de patología ganglionar neoplásica; la tasa 3.9 de 1993 ha variado a 4.5 en el 1997 y actualmente a 5.8 por 100,000 habitantes.¹¹

En el registro más reciente de 1998, el cáncer en nuestro país es la segunda causa de muerte, con una tasa de mortalidad de 54.7%; las enfermedades hematológicas ocupan el séptimo sitio y se registran como causa de muerte 1426 casos de LNH.

De igual manera, en 1998 se registraron como casos nuevos 87,910 neoplasias de ellos el LNH 3431 pacientes de los cuales 52% son hombres y 48% mujeres con una tasa de 5.8 y un ligero predominio en grupos mayores de 60 años.¹²

Tipos Histológicos:

No se conocen con exactitud las diferencias de incidencia de los diferentes subtipos histológicos entre distintos países, en parte por lo confuso de las clasificaciones y en parte por que no es reconocido por la Clasificación Internacional de Enfermedades. Sin embargo se conoce que la incidencia del linfoma folicular es mucho mayor en EEUU, Reino Unido y Sudáfrica, que en el resto del mundo y que los linfomas T son mucho más frecuentes en el oriente que los países desarrollados del occidente.¹³

Únicamente para los EEUU se conoce bien la incidencia de los subtipos histológicos de acuerdo a la clasificación de la formula de trabajo (WFH) por los datos recogidos por el programa Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) ¹⁴ (tabla II).

TABLA II. Incidencia porcentual de los subtipos histológicos de LNH según la

WF en EEUU. En el periodo 1973-1987.

	%
L. BAJO GRADO	
L. linfocítico c. Pequeñas	10,5
L. Folicular	16.6
L. GRADO INTERMEDIO	
Difuso C. Pequeñas hendidas	13.2
DCGB, Mixto e Inmunoblástico	38.0
L. ALTO GRADO	
Linfoblástico	1
Burkitt	2.5
OTROS	3.5
LNH NO ESPECIFICADO	14.7

Que obtiene datos de aproximadamente el 10% de la población de dicho país y por los datos del National Cancer Data Base,¹⁵ los subtipos más frecuentes son con diferencia los difusos de célula grande y los foliculares.^{14,15}

A lo largo de los últimos 15 años, además del aumento global, se han observado cambios en la proporción de los diferentes linfomas. Así, mientras permanece estable la incidencia de linfoma linfocítico de células pequeñas aumenta de manera notable los linfomas foliculares y los de células grandes. El aumento notable del Subtipo Inmunoblástico y el de linfoma de Burkitt se explica por la evolución del SIDA siendo esta variedad la más comúnmente asociada a esa enfermedad, por el contrario han disminuido el número de casos reportados de linfoma de células pequeñas hendidas, probablemente por un efecto de reclasificación y mejor precisión en el diagnóstico histológico, un hecho llamativo y constante es el aumento de los LNH de presentación extraganglionar en todas las series.^{16,15,14}

Variaciones debidas a la edad:

Los LNH muestran una incidencia creciente con la edad en todos los países, si bien los picos de máxima incidencia dependen en parte de la estructura de la pirámide de población de cada país. Así en los países subdesarrollados, en los que la mayor fracción de la población son los jóvenes, tiene una mayor incidencia global de LNH entre éstos. Por el contrario, en los países desarrollados ocurre lo contrario. Ello puede explicar la variación en la incidencia, específica por edades entre los diferentes países y que matizan en parte al ser expresados en forma de tasas ajustadas a la población mundial.

En los EEUU el mayor pico se produce entre los 60-64 años para los hombres y entre 70-74 para las mujeres al igual que en otros países occidentales. En Rumania, Uruguay, Venezuela, Mauritania, o Kuwait el pico se observa entre los 55 a 64 años, y Egipto entre los 45-54 años.

Existen a su vez amplias variaciones de los subtipos histológicos en función de la edad. Así los linfomas de alto grado de malignidad representan el 28% de los LNH en edad desde la infancia a los 35 años y, sin embargo solo un 6-7% por encima de esa edad. Por otro lado los linfomas de baja malignidad son rarísimos en niños, suponen un 16% de los LNH por debajo de los 35 años y aumentan porcentualmente en edades avanzadas, un 28% por encima de los 35 años.¹⁷

Variaciones temporales:

Se conocen también las variaciones que se han producido a lo largo del tiempo. Entre la población de los EEUU, la incidencia ajustada por edad ha aumentado. Desde el 8,9:100,000 al 12.4:100,000 entre el periodo de 1973-77. y 1983-87.¹⁴ Pero si nos remontamos al periodo de 1950-1955 el aumento ha sido del 123%.¹⁸ En este mismo periodo la mortalidad por linfoma aumentó desde 2.9 x 100,000 al 5.9x100, 000; es decir un aumento del 100%.

Este aumento de la incidencia en la mortalidad se ha producido sobre todo a expensas de la población mayor de 65 años, la diferencia entre el aumento de la incidencia y el aumento de la natalidad indica una mejoría en los resultados del tratamiento.

Así, la supervivencia relativa a 5 años paso del 28% en 1950-54 al 57% entre 1985-88¹⁵, si bien esta mejoría de los resultados de terapéutica es

mucho más evidente entre los niños y adultos jóvenes que entre los pacientes de edad avanzada, donde la mejoría parece ser modesta.¹⁹

Influencia del sexo:

Los LNH en general han sido tradicionalmente más frecuente entre hombres relación 1.4:1 en 1950 y lo sigue siendo y el aumento global de la incidencia se aprecia en ambos sexos, por lo que la diferencia entre ambos se mantiene.¹⁴

Entre los subtipos histológicos no existen una distribución homogénea entre los sexos y así los linfomas foliculares son más frecuentes entre las mujeres y los linfomas difusos son más comunes entre los hombres.²⁰

El Linfoma de Hodgkin y los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de neoplasias. Ellas surgen de las células B o T ó célula natural Killer en varios estadios de maduración, esto explica la heterogeneidad de los linfomas.

El diagnóstico de linfoma no Hodgkin, surgió del trabajo publicado por Thomas Hodgkin en 1832 titulado "Acerca de algunos aspectos mórbidos de las glándulas absorbentes y el bazo", Hodgkin fue el primero en advertir que las adenopatías podían ser primarias y no secundarias a infecciones o carcinomas. Desde la descripción inicial, el estudio del LNH se desarrolló en 4 periodos históricos: 1) manifestaciones clínicas, 1832 a 1900; 2) Histopatología, 1900 a 1972; 3) inmunopatología, 1972 hasta el presente y 4) Genética molecular, 1982 hasta 1999.²¹

En una conferencia internacional sobre leucemias y linfomas realizada en 1967 en Ann Arbor, Michigan, Good y Finstad discutieron la relación de las

células B y T con las neoplasias linfoides y Demeshek opinó que estas últimas eran aberraciones de las células con actividad inmunológica y que la transformación de los linfocitos en blastos (Inmunoblasto) podían resultar de la estimulación antigénica. En 1972, el hallazgo de la Inmunoglobulina monoclónicas en la superficie celular (células B), o la formación de las rosetas con eritrocitos de carnero (células T) confirmaron el origen inmunológico de las neoplasias linfoides. En 1974 Lennert y col. Lukes y Collins clasificaron al LNH de acuerdo con la fuente celular en el sistema inmune. Los anticuerpos monoclonales contra los antígenos de diferenciación linfocitarios permitieron detectar estudios secuenciales en la evolución de las células B y T e identificar los subtipos de LNH. En la década de los 80' el descubrimiento de la reorganización de los genes de las inmunoglobulinas (Ig) y los receptores de células T en los linfomas B y T, corroboró la génesis linfoide del Linfoma No Hodgkin en el ámbito molecular. Los avances logrados en las últimas dos décadas no sólo involucran el reconocimiento de la inmunopatología y genética molecular de estas enfermedades sino también el desarrollo de los tratamientos curativos para muchos pacientes con LNH.^{21, 22}

Una de las primeras clasificaciones fue propuesta por Rappaport, la cual fue basada solo en características morfológicas, e incluyó el patrón del involucro nodal (nodular o difuso). El intento para identificar la contraparte de las diferentes entidades de linfoma conduce a la clasificación de Kiel por Lennert, la cual se basa en el patrón de crecimiento celular utilizando método citológico e Inmunológico. La clasificación de la formula Internacional del Trabajo (WFI) fue el resultado de un patrocinio del

Instituto Nacional de Cáncer, Multinstitucional, en un intento de evaluar las distintas clasificaciones.

La WF divide en linfomas de bajo, intermedio y alto grado, basado en los resultados de correlación clínica del estudio; sin embargo esta clasificación no tomó en cuenta el estudio del inmunofenotipo así como el análisis molecular, por lo que más recientemente surge la clasificación del grupo Internacional del Estudio de Linfoma (REAL= Revised Europea Americana Lymphoma), esta clasificación difiere de las previas ya que enlista por separado las diferentes entidades basada en criterios morfológicos, inmunofenotipo y análisis molecular. Finalmente surge la clasificación realizada por la OMS en la cual se toman por separado cada entidad patológica sin agruparse en grupos por lo que el tratamiento para cada una de ellas se da en forma individual.

Un número de sistemas de clasificación se ha propuesto para separar estos desórdenes de acuerdo a sus factores pronósticos. La clasificación de la WFI para Linfomas No Hodgkin, utiliza tres grandes categorías los de bajo grado, los de grado intermedio y los de alto grado.

La más reciente clasificación de la revisión Europea Americana (REAL), mejora en el entendimiento de la biología celular e incorpora entidades que son reconocidas como únicas con un tratamiento específico. Estos incluyen linfomas de las células del manto, linfoma anaplásico de células T, linfoma mediastinal de células grandes B, y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas.^{21,22, 23}

LINFOMA NO HODGKIN DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD:

Este tipo de linfomas constituye un grupo heterogéneo de neoplasias, que se caracterizan por su curso indolente, y por ser incurables.

Dentro de ellos se encuentra el LNH folicular siendo este el más común de este grupo. Su etiología es desconocida.

Patología: sus características se detectan por medio de tinciones con hematoxilina y eosina, con un patrón característico con disrupción de la arquitectura normal con presencia de agregados foliculares compuesto por Centrocitos y centroblastos, y el grado de folicularidad puede variar, en una proporción de células grandes y pequeñas en el folículo, aunque usualmente se encuentra un predominio de células pequeñas. La infiltración al hueso es común. La expresión de anticuerpo monoclonal en la superficie es positiva para CD 19, CD20, CD 10 y negativo para CD 5. La translocación citogenética 14:18 ocurre en la mayoría de los casos de linfoma folicular, lo cual favorece la yuxtaposición del gen de la cadena pesada, que se traduce en una sobre expresión de Bcl 2 que produce una inhibición de la apoptosis. El linfoma folicular raramente se cura.^{24, 25,26}

El LNH de linfocito pequeño constituye solo el 4% de los linfomas en el adulto.

Morfología: Se caracteriza por tener un núcleo redondo con cromatina densa y muy escaso citoplasma. Inmunohistoquímica: son originarias de células B aunque pueden tener células T reactivas y expresa inmunoglobulina de superficie generalmente IgM y son típicamente CD5, CD23 y CD45

También expresan pan B pero sin CD10. Citogenética: Se ha asociado a trisomía 12, anomalías que involucran a 13q y al gen del Retinoblastoma (RB) hasta en el 25%. La translocación 11:14 y el rearrreglo de BCL1 se han reportado.

El linfoma Linfoplasmocitoide: representa del 7 al 19% de los LNH. El diagnóstico de este tipo de linfomas se hace difícil si no se cuenta con ganglio linfático adecuado.

Inmunohistoquímica: por definición es de origen B y se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas de superficie e intracitoplasmática usualmente del tipo IgM, la diferencia de ellas estará dada por las siguientes características: Células Linfoplasmocitoide HLA DR, CD19, y CD20 positivas o pueden no tener la expresión de ellos a cambio de tener CD 38 positivo. No se han detectado anomalías cromosómicas específicas, pero se han documentado rearrreglo en los genes de las cadenas ligeras y pesadas.

Características clínicas: Este tipo de linfoma ocurre generalmente en pacientes ancianos, con presencia de linfadenopatía con o sin esplenomegalia, la médula ósea generalmente se encuentra involucrada y la mayoría de los pacientes tienen una paraproteína.

En la Macroglobulinemia de Waldenström la proporción de la paraproteína es mayor de 20g/L. Así como también se ha asociado con prueba de Coombs positiva.²⁷

Linfomas de células del manto: antiguamente llamado linfoma centrocítico, e incluido en los linfomas de bajo grado, en la Working Formulation fue previamente referido como difuso de linfocito pobremente

diferenciado, linfoma difuso, o linfoma linfocítico intermedio y finalmente linfoma de la zona del manto.

Morfología: se caracteriza por expansión de la zona del manto por una población homogénea de células linfoides pequeña que recuerda las células pequeñas del linfoma folicular.

Inmunohistoquímica: Los tumores son de células B monoclonales que expresan inmunoglobulina de superficie IgM ó IgD, las células son característicamente CD-5 + y antígeno pan-B +, pero falta la expresión de CD10 y CD23.

Citogenética: Este tipo de linfomas se ha asociado con la translocación cromosómica característica t(11:14) (q13:q32), esta translocación involucra al gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, y el locus BCL 1 en el cromosoma 11. Las consecuencias moleculares de esta translocación son la sobre expresión de la proteína Cíclica D1, que codifica el gen PRAD-1, el cual se sitúa cercano al punto de ruptura y es crítico en el ciclo celular para la progresión de las células de fase G1 a fase de síntesis. Esta translocación se encuentra presente hasta en el 60% de los casos.

Características clínicas: Se presenta generalmente en pacientes adultos mayores, con linfadenopatías así como hepatoesplenomegalia, infiltración a médula ósea y con involucro a la sangre periférica, e infiltración extraganglionar particularmente del tracto gastrointestinal, con una sobrevida media de 30 a 40 meses.

Linfomas de la zona marginal (linfoma monocitoide de células B): Clasificación propuesta por la REAL. Son un grupo de entidades con un origen común, surgen de la zona marginal ganglionar. De este modo los linfomas MALT y linfomas monocitoides de células B han sido relacionados. Los pacientes con un linfoma MALT generalmente tienen enfermedad localizada hasta en un 78%. Ellos pueden ocurrir en un contexto de

localización extraganglionar, que generalmente involucran la mucosa gástrica o las glándulas parótidas, su apariencia histológica es idéntica a los linfomas de la zona marginal.

Inmunohistoquímica: Tienen característicamente Inmunoglobulina de superficie generalmente IgM, son CD19, CD20 y CD22 positivos pero CD5, CD10 y CD23 negativos. Estos linfomas son considerados la contrapartida de los linfomas monocitoides de células B. Las características clínicas son con presencia de linfadenopatías. Y la transformación a un grado de malignidad más alto suele ocurrir.^{28, 23, 25}

Linfoma de la zona marginal esplénico (ó con linfocitos vellosos): Esta entidad es rara. Se caracteriza por afección al bazo y ha sido considerado como la contraparte en el bazo de los linfomas de MALT. La cuenta de leucocitos es generalmente elevada.

Inmunohistoquímica: Expresan CD19, CD20, CD22 y CD79a y son típicamente CD5 y CD10 negativo. Las características clínicas generalmente relacionadas con el crecimiento del bazo. La médula ósea se encuentra involucrada, pero sin afección de ganglios. Durante la pasada década han existido avances en el entendimiento de la patogénesis de esta entidad, nuevos esquemas de clasificación han sido propuestos aproximadamente el 85% de los Linfomas No Hodgkin, surgen del linaje de las células B. Los estados secuenciales de las células B en el desarrollo del linfocito se han definido mediante factores moleculares como representante de la detención de la maduración e inmortalización en puntos específicos de la ontogenia de las células B. Varios de los factores que controlan el orden de rearreglo y expresión de los genes de las inmunoglobulinas han sido identificada. En proceso de activación periférica de las células B, tienen afinidad antigénica, maduración y diferenciación terminal sobré reguladas.

El sistema linfoide está siempre en homeostasis, con una gran expansión masiva de células en todas sus etapas así como en células de apoptósis.

El Bcl-2 fue el 1er miembro descubierto de una gran familia de reguladores apoptóticos. La translocación 14:18 presente en el 85% de las células de linfomas foliculares de células B que se caracteriza por yuxtaposición de el gen Bcl-2 con la inmunoglobulina pesada, resultando en una sobré expresión de Bcl-2 y activación del mecanismo antiapoptótico.

Así mismo existe una sobré expresión de c-Myc el cual se asocia como inductor de proliferación. Existe también desregulación en otra vía apoptotica como es la del Fas, también alterada, y dando como resultado una desregulación en los eventos de apoptósis y proliferación, con la consiguiente expansión clonal y perpetuidad de las células neoplásicas.¹⁵

LINFOMA NO HODGKIN DE GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD:

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES:

Los linfomas de células grandes de células B, morfológicamente están compuestos por células grandes que recuerdan a centroblastos o Inmunoblastos; la apariencia más común es de una mezcla de células centroblasto-like o inmunoblasto-like. Otros tipos de células incluyen las células grandes hendidas o multilobuladas y las células grandes anaplásicas idénticas a las del linfoma anaplásico de células grandes de células T o nulas. El inmunofenotipo expresa Igs y uno o más antígenos asociados a células B

(CD19,CD20, CD22, CD79) así como CD45, también pueden coexpresarse CD5 y CD10.

Características genéticas: El gen *bcl-2* esta reordenado en aproximadamente el 30% de los linfomas difusos de células grandes B, el *c-myc* está ocasionalmente reordenado, y el gen *bcl-6* está reordenado en el 20 a 40% de los casos, el cual le confiere aparentemente un buen pronóstico. Sus características clínicas son linfomas de crecimiento rápido que pueden ser ganglionares o extraganglionares, la localización más frecuente es el estómago, aunque la mayoría de los linfomas primarios del SNC, hueso, riñón y testículo son también linfomas difusos de células grandes B, casos excepcionales se presentan como una invasión intravascular predominante.

LINFOMA NO HODGKIN DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD

LINFOMA NO HODGKIN ANAPLÁSICO:

Dentro de esta clasificación se encuentra en linfoma de células grandes anaplásico considerándose en la clasificación de WF como LNH de alto grado de malignidad. Este en un inicio se pensó, se trataba de un Linfoma de Hodgkin, por la expresión constante de Ki-1/CD30 +, este linfoma se caracteriza por una frecuente proliferación blastos pleomórficos grandes. Los genes que participan en esta entidad es la translocación de nucleoplasmina (NPM) y la cinasa del linfoma anaplásico (ALK). Se distinguen 3 distintas entidades de linfoma no Hodgkin anaplásico: Sistémico primario ALK+, sistémico primario ALK - y primario cutáneo. Se asocia a la t (2; 5), la

cual se encuentra presente en el 40%. La porción del gen de la nucleoplasmina escoda en el dominio N-Terminal a la parte del gen de ALK, resultando en una producción de una proteína quimérica de 80kd, llamada NPM-ALK. La actividad del dominio ALK se traduce en aumento de la actividad mitógena. Se dice que los pacientes ALK+ parecen beneficiarse por una disminución en la expresión de BCL2. El inmunofenotipo será ALK+, CD30+, EMA (antígeno de membrana epitelial), CD45+/-, CD15 -, CD 3+/- y ALK +, y puede tener expresión de varios marcadores T. El pronóstico de estos pacientes es malo dada la refractariedad al tratamiento a la quimioterapia convencional.²⁸

LINFOMA NO HODGKIN LINFOBLÁSTICO:

Este linfoma se describe en 1905 en un artículo de Sternberg, también llamado como sarcoma de Sternberg en el cual el linfoma mediastinal fue descrito. Por evaluación morfológica es indistinguible de LLA (leucemia linfoblástica Aguda). El 80% de los linfomas linfoblásticos son de origen T y menos del 20% de origen B. Por lo que el inmunofenotipo expresa CD7, CD5, CD2 CD3 ó CD3 negativo, CD4 o CD8 positivos. Las subdivisiones morfológicas en linfoma linfoblástico no parecen tener significancia pronóstica. El 20% de todos los casos son CD10 ó CALLA positivos, aparentemente confiriéndole buen pronóstico. Las anormalidades en el cariotipo se observan del 73 al 94% las cuales incluyen 14q11, 7q34, 9:17. Los factores pronósticos adversos son la presencia de involucro al sistema nervioso central, la presencia de masa mediastinal, los niveles elevados de DHL. El tratamiento para estos pacientes en un inicio estuvo basado en el Régimen de quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, vincristina, daunorrubicina y prednisona), más administración de L asparaginasa, así como profilaxis a

sistema nervioso central (SNC) con radioterapia y terapia intratecal y posteriormente mantenimiento con metotrexate y 6 mercaptopurina, alcanzando un 95% de respuesta. Sin embargo aquellos Pacientes que el SNC fue el principal sitio de progresión o recurrencia de la enfermedad, ahora modificándose este esquema de quimioterapia y se ha hecho el consenso de que el linfoma linfoblástico debe recibir esquema de quimioterapia igual que el de leucemia linfoblástica aguda. El trasplante de médula ósea es la mejor opción terapéutica de consolidación en pacientes que han alcanzado la remisión, con lo cual se prolonga la supervivencia libre de enfermedad¹⁹.

LINFOMA DE BURKITT:

Linfoma de células pequeñas no hendidas es el término original acuñado por Lukes y Collins basándose en la clasificación morfológica de las células del centro germinal normal. La REAL a aprobado esta designación y sugiere se abandone el término de linfoma de células pequeñas, por el de linfoma de Burkitt. En África ecuatorial el LNH Burkitt ocurre con una particular incidencia de 5 a 15 por 100,000 niños por año contrario a 2 a 3 por millón en los Estados Unidos. Este linfoma usualmente es de características extraganglionares.

La presentación con linfadenopatías periféricas diseminadas es poco habitual, la presentación abdominal con afección del SNC en la variedad esporádica es los más común, teniendo como manifestaciones clínicas, principalmente alteración digestiva, como náusea, vómito, hemorragia gastrointestinal, apendicitis y raramente perforación intestinal, así como involucro de órganos y retroperitoneo son comunes los tumores maxilares, así como los tumores de la órbita con involucro del SNC, al nervio óptico, meninges, nervios craneales, etc.

El diagnóstico se hace por biopsia de la lesión, es frecuente de involucro abdominal, el estudio citogenética y de inmunofenotipo confirman el diagnóstico, la inmunoglobulina de superficie y Tdt son negativos. La deshidrogenasa láctica aunque no es específica generalmente se correlaciona con el tamaño del tumor, así como los niveles de $\beta 2$ micro globulina. Existiendo una clasificación de acuerdo al grado de extensión tumoral.

Este tipo de linfoma se correlaciona fuertemente con el síndrome de lisis tumoral. Los esquemas de tratamiento incluyen administración de ciclos frecuentes de Citarabina más metotrexate, ya que estas dos drogas son dependientes exclusivamente de ciclo celular en fase de síntesis, así como la combinación de Ciclofosfamida e incluso Ifosfamida, con una epipodofilotoxina, antraciclinas y vincristina, así como la profilaxis a sistema nervioso central.

El curso clínico de los linfomas de alto grado como es el de células pequeñas no hendidas ó el linfoma linfoblástico, es extremadamente agresivo, y se caracteriza por ser un tumor altamente proliferativo y frecuentemente tiene involucro a médula ósea y a sangre periférica.

LINFOMAS EXTRAGANGLIONARES:

Otro grupo de linfomas lo constituyen los linfomas como el nasal (anteriormente llamado angiocentrico) las micosis fungoides y síndrome de Sezary. El linfoma nasal previamente conocido como granuloma letal, linfoma nasal de células T, o granulomatosis linfomatoide, caracterizándose por angiocentricidad y angioinvasividad, expresan CD4, y CD56, este tipo de tumor generalmente presente en la cavidad nasal destruye y perfora los

huesos de la nariz con afección de los senos paranasales, el tratamiento convencional alcanza pocas respuestas, y una opción terapéutica para estos pacientes es el de recibir dosis altas de quimioterapia y rescate con células tallo autólogas.

Las micosis fungoides y síndrome de Sézary se caracterizan por la presencia de células pequeñas con núcleos de aspecto cerebriforme, las células de Langerhans frecuentemente son observadas. Este tumor expresa antígenos CD2, CD3 y CD5 y en algunos casos CD7, CD4 y CD8 son positivos. Los pacientes presentan infiltrado en placa o múltiples nódulos o eritrodermia generalizada. Cuando existe infiltración a la sangre se denomina síndrome de Sézary pero cuando existe infiltración a alguna víscera podemos decir se trata de una transformación a un linfoma de células grandes. Este tipo de linfomas responde bien a tratamiento local con PUVA (tratamiento Psoraleno-Luz Ultravioleta) baño de electrones o interferón gama.²³

FACTORES PRONÓSTICOS DE LNH:

CONSIDERACIONES GENERALES ACERCA DEL PRONÓSTICO.

La emisión del pronóstico, es decir, la predicción de la duración, curso y resultado de una enfermedad en un paciente determinado, es una parte esencial de la práctica médica.

La heterogeneidad de las neoplasias humanas y su variabilidad en cuanto a su historia natural y sus posibilidades terapéuticas, han hecho del análisis de los factores pronósticos (FP), es decir, de aquellas variables que

pueden aportar información y, por tanto, predecir el resultado terapéutico de los pacientes con cáncer.

Aunque es imposible predecir con exactitud el curso de un paciente en particular, la descripción de subgrupos basados en estudios sobre un gran número de pacientes similares, es muy útil para identificar indicadores pronósticos que permiten inferir el riesgo de un caso concreto.

La utilidad de un factor pronóstico será expresada en términos de Riesgo relativo, que es la relación entre los eventos²⁹ (por ejemplo: respuesta al tratamiento, muerte por la enfermedad) la información obtenida de los estudios pronósticos puede tener importancia en varios sentidos.^{30, 31}

- 1.- Puede aportar datos sobre el mecanismo íntimo de la enfermedad, al revelar que algunas variables influyen en el curso de la enfermedad.
- 2.- Puede ser usada en la planificación de los estudios clínicos, para estratificar a los pacientes en grupos con características pronósticas homogéneas.
- 3.- Puede facilitar la comparación de resultados terapéuticos entre grupos de pacientes con características pronósticas diferentes.
- 4.- Puede ayudar a la elección del tratamiento óptimo para un paciente concreto, al depender este, en muchos casos, del grupo pronóstico al que pertenezca.
- 5.- Puede permitir acciones preventivas.

Así el conocimiento de los factores pronósticos de una neoplasia, y en particular de los LNH, permite la elaboración de clasificaciones por estadios y de Índices Pronósticos que confieren homogeneidad a las series de pacientes, a la hora de la comparación de resultados terapéuticos y facilita, en definitiva, la elección del tratamiento más adecuado para cada caso.³² Y a

continuación se muestra factores pronósticos válidos para todos los LNH (tabla V).

TABLA V. Factores pronóstico válidos para todos los LNH.

- Edad (mayor o menor a 60 años).
 - Estado Funcional (ECOG 0-1 vs. >1).
 - Síntomas B.
 - Estadio (Localizado I-II vs Diseminado III-IV).
 - Tamaño del Tumor (\pm 10 cm).
 - Número de Localizaciones Extraganglionares.
 - Invasión de Médula Ósea.
 - Nivel de LDH (Normal vs. Elevada).
 - Nivel de Beta-2-Microglobulina (\pm 3).
 - Nivel de Albúmina (\pm 3,5).
 - Tipo Histológico.
 - Inmunofenotipo T o B.
-

Los factores pronósticos mas estudiados en los LNH, pueden agruparse de diversos modos; en primer lugar por el tipo de FP en sí, y a continuación por el subgrupo de linfomas en los que han demostrado su utilidad.

TIPOS DE FACTORES PRONÓSTICOS:

De un modo artificialo, podemos dividir los FP de los LNH considerados en su conjunto, en tres grandes grupos: ^{31,33} aquellos dependientes de las características del tumor; aquellos dependientes de las

características del paciente o de la respuesta del paciente frente al LNH; y aquellas dependientes del tratamiento administrado (Tabla I).

<p>TABLA I. FACTORES PRONOSTICOS DE LOS LNH.</p>
--

CARACTERISTICAS DEL TUMOR:

Características biológicas (cualidad del tumor):

- Histología
- Inmunofenotipo
- Alteraciones moleculares
- Alteraciones citogenéticas
- Actividad proliferativa
- Progresión histológica
- Progresión tumoral:
 - * Resistencia pleitrópica a drogas
 - * Capacidad de invasión y diseminación.

Carga tumoral (cantidad de tumor)

Extensión de la enfermedad:

- Estadio
- Numero de localizaciones:
 - Ganglionares
 - Extraganglionares
- * Masa abultada (bulky)
- * Localizaciones especiales
 - Medula ósea
 - S.N.C.
 - Otras.

DHL

Beta 2 micro globulina

Acido úrico

CARACTERISTICAS DEL PACIENTE:

- INDEPENDIENTES DEL TUMOR
- Edad
- Comorbilidad - enfermedades preexistentes.

RELACION TUMOR- PACIENTE

- * Síntomas B
- * Estado Funcional (ECOG)
- * Albúmina
- * Hemoglobina

CARACTERISTICAS DEPENDIENTES DEL TUMOR:

SUBTIPO HISTOLOGICO

Actualmente existe un acuerdo unánime en considerar al subtipo histológico como el factor pronóstico individual más importante de los LNH.^{32, 34,35}

El patrón arquitectónico (folicular ó difuso) y el aspecto citológico de las células que componen el LNH dividen a los linfomas en grupos de significado pronóstico claramente diferenciado.

La nosotaxia de los LNH y que ya han sido comentados, pueden establecerse una serie de principios pronósticos generales aplicados a la histología:

- 1.- El patrón folicular o nodular confiere un buen pronóstico ^{36,37}
Independientemente de que sea exclusivo o mixto (folicular y difuso).
- 2.- Los LNH compuestos mayoritariamente por células grandes tienen un comportamiento más agresivo que los de células pequeñas.^{38,39}
- 3.- Los linfomas linfoblásticos⁴⁰ y los linfomas de Burkitt⁴¹ tienen, por lo general, un comportamiento biológico particularmente agresivo.
- 4.- En los casos de linfomas compuestos⁴² o en los casos de linfomas con histología divergentes,^{43,44} el pronóstico estará relacionado por la forma Histológica más agresiva de las presentes.
- 5.- Los distintos tipos histológicos pueden agruparse en grupos de riesgo con significado pronóstico, siguiendo diversos criterios.^{39, 45-46} En este sentido pueden establecerse grupos pronósticos en la clasificación de REAL/OMSS.⁴⁷

INMUNOFENOTIPO:

Linaje B ó T :

El estudio del fenotipo de los LNH ha aportado una información valiosa para la comprensión de la biología de los mismos y, en particular de su origen,⁴⁸ y han introducido útiles criterios para su clasificación.^{49, 50}

En los primeros trabajos realizados sobre series pequeñas de pacientes, el fenotipo T, B o Nulo de los LNH demostró un escaso significado pronóstico. Se apuntaba, en todo caso, un pronóstico ligeramente peor en los casos T o

Nulos frente a los B,^{51,52} Sin embargo, la mejora en las técnicas de tiraje inmunológico y el estudio de series amplias de pacientes ha demostrado de manera concluyente el peor pronóstico que implica el fenotipo T frente al B, independientemente del tipo histológico.^{53,54}

PROGRESION HISTOLOGICA:

La transformación histológica de los LNH, a lo largo de su evolución hacia formas más agresivas (ejemplo, un linfoma folicular que progresa hacia un linfoma de células grandes) reviste un particular mal pronóstico. Es decir, el comportamiento de los linfomas de célula grande que aparece en el curso de linfomas de bajo grado es mucho más agresivo que el de los que aparecen de novo, independientemente del tratamiento (o no tratamiento) recibido en la fase de linfoma indolente.⁵⁵ Sin embargo, no debe olvidarse que un pequeño porcentaje de estos linfomas transformados puede alcanzar largas supervivencias.⁵⁶

EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD:

La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, es decir, lo que podríamos denominar como «CANTIDAD» de tumor presente, reviste, como en la mayoría de los tumores, una indudable importancia pronóstica en el caso de los LNH.^{46,57}

Sin embargo los criterios por los que puede definirse esta extensión son múltiples y, por lo general, arbitrarios, lo que ha motivado que se encuentren diversas estimaciones de la extensión de la enfermedad. Para este fin puede usarse:

A).- El estadio Ann Arbor, que da información topográfica y anatómica, pero no tiene en cuenta la cantidad en sí de la enfermedad.

- B).- El numero de áreas ganglionares y extraganglionares afectas y su localización, que será una medida indirecta y aproximada de la extensión.
- C).- La existencia de áreas ganglionares abultadas (BULKY) que dará información sobre la cantidad de tumor. Sin embargo, el concepto «Bulky» es difícil de definir con precisión. En muchas ocasiones se ha definido como el tamaño en centímetros del diámetro mayor del área ganglionar mas prominente estableciendo un valor arbitrario generalmente 5,7 ò 10 cm. Apartir de la cual una masa era considerada «BULKY» , esto dará información del tamaño de la mayor de las masas tumorales pero no de la cantidad total de tumor presente.

ESTADIO ANN ARBOR:

Los estadios de Ann Arbor^{58,59} fueron definidos específicamente para la enfermedad de Hodgkin aunque han sido usados ampliamente en los trabajos sobre LNH. Aunque esta clasificación es imperfecta para ser usada en los LNH,⁶⁰ su valor pronostico ha sido validado en la mayoría de los trabajos sobre factores pronósticos^{57, 61,62} es decir, es claro que los estadios I tienen mejor pronostico que los IV; ahora bien, alas diferencias entre los estadios I y II o entre los II y III o entre los III y IV no son en muchos estudios apreciables.⁶³ Así pues, su valor pronóstico es, en el mejor de los casos relativo.

NÚMERO DE ÁREAS GANGLIONARES AFECTAS:

El número total de regiones ganglionares afectadas por la enfermedad pueden dar una idea más precisa de la extensión tumoral que el estadio Ann Arbor. En los LNH la progresión de la enfermedad entre los

grupos ganglionares y por tanto parece lógica que el número de regiones afectas guarde relación con el pronóstico.⁶⁴

NÚMERO DE ÁREAS EXTRAGANGLIONARES AFECTAS:

La infiltración a órganos o tejidos no ganglionares es frecuente en el curso de los LNH. El significado pronóstico de la afección extraganglionar ha sido extensamente estudiado, siendo el parámetro más usado en el sentido el número total de localizaciones extraganglionares de la enfermedad, que es uno de los factores individuales que mayor valor pronóstico demuestra, tanto en los linfomas agresivos, como en los foliculares.^{64.65.66.67.68.69.70}

LOCALIZACIONES ESPECÍFICAS.

Es conocido el mal pronóstico intrínseco que entraña la afección de determinados órganos, como el hígado,^{70,71} la médula ósea,⁷² el sistema nervioso central,^{73,74} la pleura, la piel o los testículos.³¹

La afección a la médula ósea, por su frecuencia y fácil biopsia ha sido bien estudiada. Es mucho mas frecuente entre los linfomas de baja malignidad y en ellos reviste en general menor importancia pronostica que en los linfomas agresivos.^{75,76}

OTRAS VARIABLES DEPENDIENTES DEL TUMOR:

Existen otras variables supuestamente dependientes del tumor (de modo directo o indirecto) y presentes en el momento del diagnóstico que han sido estudiadas desde el punto de vista de su significado pronóstico.

Entre ellas podemos destacar las alteraciones en los parámetros bioquímicas.

Los datos de la bioquímica sanguínea mejor estudiados en el caso de los LNH son la enzima lactato deshidrogenada (DHL) La B2 micro globulina.

DHL:

El valor plasmática de la DHL es uno de los factores individuales que mayor información pronóstica aporta en los LNH. Su importancia fue reconocida en primer lugar por los trabajos de Ferraris y col⁷⁷ y Schneider y col.⁷⁸

Y a sido extensamente corroborada en la practica totalidad de los estudios sobre factores pronósticos, tanto en linfomas foliculares^{79,80} como los linfomas agresivos^{81,82} hasta el punto de considerar como un dato imprescindible para definir el pronostico de un paciente con LNH.^{32,57,83,84,85}

Si bien en algunos tipos específicos de LNH, como el L burkitt, los niveles plasmáticos de DHL guardan una relación directa con el volumen total de la masa tumoral,⁸⁶ en la mayoría de los linfomas, la tasa de DHL es heterogénea

Con respecto a la masa tumoral y parece depender directamente de su producción por parte de las células tumorales. Las poblaciones celulares en rápida proliferación dependen en gran medida de los mecanismos glucolíticos para la obtención de energía, con el consecuente alto requerimiento del DHL para generar NAD a partir de NADH y así mantener una glucólisis continua. De ese modo la DHL de comporta como el marcador de actividad proliferativa y los LNH con DHL elevada muestran un comportamiento mas agresivo.⁷⁸

BETA 2 MICROGLOBULINA:

La beta 2 microglobulina (B2MG) es un polipéptido de bajo peso molecular considerado como la cadena ligera de la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) clase I. se encuentra en la membrana celular y el recambio de estas membranas constituye la mayor fuente de B2MG presente en la sangre y los fluidos corporales. Se encuentra elevada en una amplia variedad de tumores humanos y se ha demostrado una buena correlación pronóstica en el LNH ha sido extensamente demostrado desde los trabajos iniciales de Cassuto y col⁸⁷ al guardar una estrecha relación con la masa tumoral presente.⁸⁸ Esta importancia pronóstica se ha establecido tanto como los LNH agresivos^{89,90} como en los de baja malignidad⁹¹ además que la B2MG puede ser utilizada como marcador de seguimiento al ser capaz de detectar precozmente las recaídas.⁹² Sin duda, la B2 MG es uno de los parámetros que mayor interés ha demostrado en los últimos años.⁹³

CARACTERISTICAS DEPENDIENTES DEL PACIENTE:

Existe una serie de factores que presenta el paciente en el momento del diagnóstico y que puede tener influencia decisiva en el pronóstico. La inclusión de uno u otro factor como dependiente del paciente o de la enfermedad resulta, en muchos casos, artificial, pues no es posible separar por completo aquellos que son independientes de aquellos que son generados indirectamente por el tumor. Tal es el caso de la edad, el estado

general medido según al OMSS/ECOG, la competencia inmunológica del paciente o sus antecedentes patológicos.

EDAD:

La importancia de la edad en la supervivencia de los pacientes con LNH ha sido objeto de controversia. Considerada como factor pronóstico en algunos estudios^{68, 70, 95, 96} y si en otros.^{80, 93} Casi con toda seguridad, el peor pronóstico de los ancianos se debe en mayor medida a la elevada toxicidad de los tratamientos quimioterapéuticos en los grupos de edad avanzada y a la necesidad, por tanto, de recurrir a reducciones importantes de las dosis de fármacos empleados, más que a diferencias reales en la naturaleza de los LNH de esos grupos de edad.^{96, 97}

Para algunos LNH agresivos, la edad constituye un importante factor pronóstico independiente,^{64, 81, 98, 99, 100} mientras que para otros, cuando se ajusta el estudio en función de otros parámetros, la edad no influye de manera significativa en el pronóstico.^{68, 101, 102}

A pesar de las diferencias de los resultados que se encuentran en la bibliografía, la tendencia mayoritaria actual y las conclusiones de las reuniones de consenso, apuntan a considerar la edad como uno de los factores pronósticos independientes más importantes.^{31, 32, 46, 57, 83, 84, 85}

ESTADO GENERAL/ FUNCIONAL:

La capacidad funcional (performance status) o estado general de los pacientes, generalmente medido con la escala OMS/Zubrod, parece lógico que guarde relación con el pronóstico de la enfermedad, al ser medida de la repercusión que aquella causa en la situación general del paciente.

A pesar de ello, su valor pronóstico no ha sido completado en muchos estudios, quizá debido a la facultad que entraña conseguir este dato en las revisiones retrospectivas.

SINTOMAS B:

Los llamados síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso), clásicamente asociados a neoplasias del sistema linfático, hasta demostrado un indudable valor pronóstico en la enfermedad de Hodgkin.⁵⁸
⁵⁹ Su papel en los LNH ha sido, sin embargo controvertido. Si bien la mayor parte de estudios han demostrado su utilidad tanto en linfomas agresivos^{63, 64, 65,100} como linfomas foliculares,^{79, 103,104} otros no han podido demostrar significado pronóstico alguno. Parece ser que la pérdida de peso es el factor fundamental y por ello algunos autores recomiendan abandonar el concepto síntomas B en los LNH y considerar únicamente la pérdida de peso.³¹

ALBÚMINA.

Las cifras de albúmina en plasma son un buen reflejo de la afectación general del paciente por el tumor y, en este sentido, está bien establecido que los pacientes con hipoalbuminemia al diagnóstico tienen un pronóstico claramente peor que aquellos con cifras normales de albúmina.^{81, 105}

INDICES PRONÓSTICOS:

La heterogeneidad que, desde todos los puntos de vista, presentan los LNH ha dificultado sobremanera la existencia de un sistema de estadificación útil, internacionalmente aceptado y validado para los LNH. Por otra parte el avance producido en los conocimientos sobre sus factores

pronósticos ha estimulado el desarrollo de índices pronósticos (IP). El objetivo de todo índice pronóstico es el de agrupar a los pacientes en grupos con factores de riesgo similares y crear un modelo predictivo por lo cual se pueda inferir el riesgo relativo de un paciente concreto a partir del número limitado de las variables presentes en el momento del diagnóstico. Las características ideales de un índice pronóstico sería su facilidad de manejo, esto es, que incluya pocas variables, que éstas estén presentes en todos los pacientes, que exija pocos cálculos, que sea fácil de recordar, y su reproducibilidad de unas series de pacientes a otras.^{29, 60,85}

Entre los IP diseñados para los LNH agresivos, cabe destacar los del hospital Princesa Margaret,¹⁰⁶ publicado en 1981 y probablemente el más antiguo; el del Instituto de Cáncer de Dana Farber,⁶⁸ aparecido en 1986; El del Memorial Center Cáncer Kettering-Sloan,¹⁰⁰ publicado en 1986 y uno de los más complejos; desarrollados por el grupo del M.D. Anderson basado en la carga tumoral y la DHL y beta 2 micro globulina y score de tumor a partir de los datos de estadio, síntomas B, masa Bulky y niveles de DHL y B2MG.⁶⁴

EL INTERNACIONAL PROYECTO DE FACTORES PRONOSTICOS PARA LNH.

Este modelo fue producto de un ambicioso proyecto y desarrollado a partir de reuniones de consenso, se publicó en 1993.¹⁰⁷ Los factores asociados a la supervivencia que demostraron una mayor significación pronóstica independiente fueron: edad (<60^a vs. > 60^a); Estadio de Ann Arbor (I-II vs. III-IV); no de áreas extraganglionares afectas (0-1 vs. 2->2); estado

general (PS 0-1 vs >2); y DHL (normal vs. anormal) asignando una puntuación 0-1 a cada variable se definen cuatro grupos de riesgo (tabla III)

TABLA III. The International NHL Prognostic Factors Project. IPI General.

Variables: Edad (< 60 años vs > 60 años).
 Estadio Ann Arbor (I-II vs III-IV).
 N° de áreas extraganglionares (0-1 vs 2->2).
 Estado General (PS 0-1 vs > 2).
 LDH (Normal vs Anormal).

Asignando una puntuación 0-1 a cada variable de las descritas, se definen 4 grupos de riesgo:

Bajo riesgo:	Puntuación 0-1
Riesgo intermedio/bajo:	Puntuación 2
Riesgo intermedio/alto:	Puntuación 3
Alto riesgo:	Puntuación 4-5

En el mismo trabajo, se diseña un esquema similar, pero para pacientes menores de 60^a, en base a los tres parámetros [Edad (< 60^a vs. > 60^a), Estadio Ann Arbor (I-II vs. III- IV); y DHL (normal vs. anormal)] (tabla IV).

TABLA IV. IPI Ajustado a la edad. (Pacientes menores de 60 años.)

Variables: Estadio Ann Arbor (I-II *vs* III-IV).
 Estado General (PS 0-1 *vs* > 2).
 LDH (Normal *vs* Anormal).

Asignando una puntuación 0-1 a cada variable de las descritas, se definen 4 grupos de riesgo:

Bajo riesgo:	Puntuación 0
Riesgo intermedio/bajo:	Puntuación 1
Riesgo intermedio/alto:	Puntuación 2
Alto riesgo:	Puntuación 3

JUSTIFICACIÓN.

Los Linfomas no Hodgkin (LNH), son la 6ta causa de cáncer más común en los EEUU. En 1995 se diagnosticaron más de 45,000 nuevos casos, y aproximadamente 21,000 murieron por LNH. Siendo los LNH más frecuentes que la Enfermedad de Hodgkin. Dado que es una enfermedad que se presenta en personas en edad productiva, el número resultante de años perdidos en esta enfermedad ocupan el 4to lugar del impacto económico total de los canceres en los EEUU.

En los últimos 15 años los Sociedad Americana del Cáncer publicó un 50% de incremento en la incidencia de los LNH, uno de los mayores incrementos para cualquier tipo de cáncer.

Una gran parte de este aumento ha sido atribuido al desarrollo de linfomas en hombres jóvenes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sin embargo la incidencia en pacientes mayores de 65 años también se ha incrementado.

El aumento en la incidencia, también se observa un aumento en la mortalidad aunque esto último es menor dada las mejoras en el tratamiento de los mismos. De hecho la supervivencia a los 5 años para los pacientes con LNH en Europa y EEUU en un 12% entre 1978 y 1989³ Las tasas calculadas para el año 2000 de incidencia y mortalidad para Europa y EEUU pueden apreciarse en la tabla I.⁸ Debido a que en nuestro país difícilmente podemos obtener una estadística nacional, será importante conocer en nuestro hospital la incidencia de las neoplasias linfoides dada en nuestra población y en específico de los LNH ya que por medio de ello podríamos conocer el impacto económico que esto representa y siendo este un hospital de concentración y que podrá dar la pauta para el desarrollo de otros estudios.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la frecuencia de los LNH en la población global de Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional "La Raza"?

¿Cuál es la incidencia de los diferentes subtipos de Linfoma no Hodgkin en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" en el periodo de enero del 2002 a diciembre del 2003.

HIPÓTESIS:

Por ser un estudio descriptivo donde el objetivo principal es conocer la epidemiología de los Linfomas No Hodgkin no requiere de hipótesis.

ASPECTOS ETICOS Y FINANCIAMIENTO:

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para la investigaciones medicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendado por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón , Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset Escocia, Octubre 2000: se apega ala Ley General de Salud de la Republica Mexicana.

RECURSOS HUMANOS:

Médico Residente de 4to año de Hematología, médicos de base adscritos al departamento de Hematología y patología, personal de archivo clínico.

RECURSOS MATERIALES:

Este estudio no requiere de financiamiento externo. Se necesitaran para la recolección de datos, análisis y procesamiento de los datos, hojas de papel, lápices de grafito, bolígrafos, computadora personal, Software.

CRONOGRAMA DE TRABAJO.

Revisión bibliografía: Agosto de 2003 a Diciembre 2003

Elaboración de protocolo: 1 Enero de 2004 a 15 Febrero de 2004

Realización de Investigación: Diciembre de 2003

Análisis de resultados: 15 de Febrero de 2004.

Elaboración de Tesis: Febrero de 2004

OBJETIVOS:

Objetivo General:

1.1 Conocer la incidencia de Linfoma No Hodgkin en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" Objetivos

Específicos:

- 1.1.1. Conocer el numero de casos nuevos de pacientes con diagnostico de linfoma No Hodgkin.
- 1.1.2. Conocer cual es la estirpe histológica mas frecuente de los Linfomas No Hodgkin.
- 1.1.3. Conocer sus características clínicas al diagnóstico.
- 1.1.4. Conocer en que sexo fue más frecuente y cual subtipo histológico.
- 1.1.5. Conocer la edad mas frecuente de presentación y subtipo por edades.
- 1.1.6. Conocer el tiempo de evolución ala primera visita médica.
- 1.1.7. Conocer el tiempo de evolución para obtener el diagnostico.
- 1.1.8. Conocer el numero de médicos visitados desde el primer síntoma hasta el diagnostico.
- 1.1.9. Conocer los valores de Índice Pronostico Internacional (IPI) al diagnostico.

MATERIAL Y METODOS.

Lugar: Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza. Servicio de Hematología y patología

Diseño del estudio: Es un estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo.

Grupo de estudio:

Características de los casos:

Se incluyeron todos los casos nuevos de pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin del periodo del 1ro de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2003, documentado por reporte de patología y de Inmunohistoquímica. y cuadro clínico sugestivo de la patología.

Criterios de selección: Pacientes con cuadro clínico sugestivo por datos clínicos y de laboratorio de LNH y cuyo reporte histológico e Inmunohistoquímico confirman el diagnóstico de L.N.H. Realizado en el departamento de patología de H.E.C.M.N.R

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los casos nuevos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin en el periodo del 01 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2003.

Se incluyeron a todos sin importar edad o sexo.

Criterios de exclusión:

Expedientes incompletos, pérdida de expedientes.

Criterios de No inclusión:

Enfermedades con los grupos que se hace el diagnóstico diferencial

Análisis estadístico: estadística descriptiva, frecuencias, medianas, rangos.

VARIABLES A UTILIZAR.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	PRUEBA ESTADISTICA
Edad	Cuantitativa discreta independiente	años	X.M.S. Di/min-max
Enfermedad	Cualitativa independiente	TIPO DE LNH	%
Sexo	Cualitativa independiente	Masculino, femenino	%
Hospital del que procede (referencia)	Nominal	HGZ, Hospital de tercer nivel, Hospital privado, Hospital No IMSS	%
Servicio del que procede (referencia)	nominal	M. Interna y sus subespecialidades, Cx Gral y sus subespecialidades	%
Comportamiento clínico	nominal	Indolente o agresivo	%

VARIABLES A UTILIZAR:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	PRUEBA ESTADÍSTICA
Órgano afectado	nominal	Sistema digestivo, tejidos blando, respiratorio, genitourinario, cardiovascular, SNC	%
ocupación	nominal	Ama de casa, obrero, Profesionista, estudiante, Discapacitado o menor de edad	%
Tiempo de evolución a la primera vista medica (del primer síntoma a la primera visita)	ordinal	meses	%

VARIABLE A UTILIZAR.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	PRUEBA ESTADISTICA
Tiempo de evolución para obtener el diagnostico (de la primera visita medica al diagnostico)	ordinal	meses	%
Numero de médicos visitados desde el primer síntoma hasta el diagnostico	ordinal	1,2,3,4,5	%
Perdida de peso	nominal	Si, no	%
diaforesis	nominal	Si.no	%

VARIABLES A UTILIZAR:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DE PRUEBA ESTADISTICA
fiebre	nominal	Si, no	%
ECOG 0-1	nominal	Si, no	%
Edad > 60a	nominal	Si, no	%
Estadio III/IV	nominal	Si, no	%
DHL normal	nominal	Si, no	%
Enfermedad extranodal	nominal	Si, no	%

RESULTADOS:

Entre el primero de enero de 2002 a 31 de diciembre de 2003 fueron analizados 394 pacientes nuevos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin que ingresaron al servicio de Hematología del HECMNR los cual tenían cuadro clínico sugestivo de esta patología siendo confirmado su diagnóstico de esta patología siendo confirmada su diagnóstico de Linfoma No Hodgkin por Reporte Histopatológico realizado en el servicio de patología de esta unidad de acuerdo a la clasificación de la REAL. Estos pacientes tuvieron un rango de edad entre 15-93 años con una media de 52.79; 219 hombres (55.5%) y 175 mujeres (44.4%). Encontramos que hospitales de tercer nivel son los que más refieren pacientes a esta unidad por sospecha de esta entidad nosológica. Fueron un total de 300 casos (76.1%) y 94 casos (23.9%) son referidos de Hospitales Generales de Zona, Hospitales privados y Hospitales no IMSS. Del total de la población estudiada e ingresada a nuestro servicio en un periodo de 24 meses, encontramos que el servicio de hematología son el que más diagnostica esta patología con un total 213 casos (54.1%) seguido por Cirugía General son 37 casos (9.4%), Medicina Interna con 32 casos (8.1%), Otorrinolaringología 20 casos (5.1%), Neurocirugía 3 casos (3.3%); los cuales tenían las siguientes actividades laborales con exposición a mielotóxicos los cuales eran obreros 176 casos (44.7%), ama de casa 166 casos (42.7%), estudiantes 32 casos (8.1%) profesionistas 9 casos (2.3%) jubilados 6 casos (1.5%) encontramos que el promedio en meses transcurridos del primer síntoma a la primera visita medica es de 2- 10 meses con una media de 5 meses. Obtuvimos el diagnóstico histopatológico definitivo desde su primera visita medica en un lapso tiempo entre 1 y 8 meses con una media de (22.6%). Los médicos visitados fueron de 1-6 con una media de 3 (65%). Los pacientes se encontraron con las siguientes características de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor: 337 (85.5%) se encontraba en un estadio avanzado (III/IV) al diagnóstico y 57 pacientes (14.5%) con un estadio menor a III, 329 pacientes (83.5%) tuvieron mas de un sitio extraganglionar infiltrado por linfoma y 65 pacientes (16.5%) no tenían.

La mayoría se encontraron con una edad mayor a 60 años 229 pacientes (58.1%) y 165 pacientes (41.9%) tuvieron una edad menor a 60 años, la deshidrogenasa láctica se encontró superior a los valores normales en 343 pacientes (87.1%) y solo 51 casos (12.9%) estaba normal, el desempeño físico al diagnóstico calificado de acuerdo a la escala de ECOG fue de 0-1 puntos en 93 pacientes (23.6%) y LOS 301 pacientes (76.4%) tenían mas de tres puntos.

De acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPI) 338 pacientes (85.8%) tuvieron un IPI alto y 24 pacientes (6.1%) intermedio bajo y 24 pacientes (6.1%) intermedio alto.

El diagnóstico del Subtipo histológico más frecuente fue Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes estirpe B con 124 pacientes (31.5%), seguido por Linfoma No Hodgkin de Linfocitos T periférico Inespecífico con 50 pacientes (12.7%) Linfoma Folicular Grado I, II, III con 35 casos (8.9%) y Linfoma No Hodgkin linfocitos pequeños estirpe B 27 casos (6.9%) y 33 pacientes (8.4%) fueron otros tipos de tumores malignos no Linfomas.

Los 394 pacientes diagnosticados en este lapso de tiempo contaron con inmunohistoquímica: 346 pacientes (87.9%) tuvieron positividad para CD45 (que significa que todos estos fueron de origen linfoide) Y 289 (73.4%) tuvieron positividad para CD20 (origen B) y 165 pacientes (41.9%) fueron positivos para CD45 RO (origen T). El sitio anatómico más frecuente afectado fue el ganglio linfático con 205 pacientes (52%), en la afección extraganglionar se encontró en segundo lugar el aparato digestivo con 74 pacientes (18.8%) y 47 pacientes con tejidos blandos afectados (11.9%).

Por último encontramos que el comportamiento clínico fue en 241 pacientes (61.2%) agresivo y 93 pacientes (23.6%) de tipo indolente y 60 pacientes restantes (15.2%) no fue posible clasificarlos por no ser linfomas.

DISCUSION:

Nuestro estudio a capturado datos que son semejantes a lo la descrito en la literatura mundial ya que encontramos lo siguiente:

Los Linfomas No Hodgkin presentan un aumento global y progresivo en la población económicamente activa y aunque este incremento en la incidencia no es bien conocido se piensa que esto es debido a que hay mejores técnicas de diagnostico. Encontramos que nuestra población tiene un aumento exponencial con la edad como se observa en la gráfica de edad y son mas frecuentemente afectados los varones con una relación 2:1 (2) y aunque no se conocen con exactitud las diferencias de incidencia de los diferentes subtipos histológicos entre los distintos países y solamente en EEUU se conoce esta casuística reportando que el Subtipo histológico de acuerdo ala clasificación de la WHO más frecuente son los Linfomas No Hodgkin de Células Grandes y los Linfomas Foliculares y permanece estable el Linfoma No Hodgkin de linfocitos pequeños y con un aumento en el Subtipo Inmunoblástico y tipo Burkitt como se muestra en nuestra población estudiada, así como también encontramos una correlación entre la exposición laboral por lo que encontramos también un posible papel etiológico con los sustancias químicas y productos de limpieza así como exposición Laboral.

En cuanto a la información obtenida de los factores pronósticos, tienen una importancia en varios sentidos: nos aportan datos sobre el mecanismo intimo de la enfermedad al reflejar que algunos variables influyen en el curso de la neoplasia como es el tiempo de evolución y el retraso al diagnostica ya que nuestra casuística de pacientes que se diagnosticaron a los 3 meses de haber iniciado los síntomas se reflejó en un estadio clínico menor y condiciones generales mejores.

También es importante conocer los factores pronósticos dependientes del tumor y las características del paciente, que a mayor edad y síntomas B, tienen un IPI catalogado alto, lo que posiblemente les confiere un mal pronostico a largo plazo, en cuanto al inmunofenotipo inmunológico de los Linfomas No Hodgkin la mayoría de los casos son de estirpe B como lo refleja la literatura mundial.

CONCLUSIONES:

La mayoría de los Linfomas No Hodgkin de novo son de estirpe B pues el 97% de ellos fueron CD20 positivos, son mas afectados el sexo masculino y se encuentran por arriba de los 60 años, siendo las siguientes variables al diagnostico más significativas que influyeron directamente en las condiciones generales del paciente en el momento del diagnostico como la presencia de síntomas B en el 95% de los casos, exposición a mielotóxicos, con un tiempo amplio en el retraso al diagnostica de mas de 3 meses de haber iniciado el primer síntoma, así como la falta de pericia medica para sospechar en la entidad lo que conlleva a que desarrolle enfermedad avanzada.

BIBLIOGRAFIA

1. Devita Jr. S. *Cáncer principles and practice of oncology* 6ta Ed 2001 2164- 2165.
2. Boring C, Squires T, Tunt T, Montgomery S. *Cáncer statistics*, 1994; 44:7.
3. *Cancer. Cáncer Facts & Figures, 1994 American Cancer Society, 1994.*
4. Devesa S Fears, T. Non-Hodgkin Lymphoma Time Trends: EEUU and International Data. *Cáncer Res* 1992; 52:5435.
5. Levine AM, *Lymphoma Complicating Immunodeficiency disorders. Ann Oncol* 1994; 5:29.
6. Penn I. *Cancer complicating organ Transplantation N. Engl J. Med* 1990; 323:1767.
7. Poeschla EM, Buschschacher GL Jr. *RNA Viruses Cancer principles and practice of oncology* 6ta Ed 2001. 158-178.
8. Howley PM, Ganem D, Kieff E. *DNA viruses. Cancer principles and practice of Oncology* 6ta Ed 2001: 158-178.
9. Coliman KM. *Fundamentos de Epidemiologia Madrid Spain* 1990; 47.
10. *Dirección General de Epidemiología Compendio de Registros Histopatológicos de neoplasias en Mexico Mortalidad. 1993-1997, Mexico: Secretaria de Salud; 1999.*
11. González Horta C: *Exposición Ocupacional a plaguicidas órganos fosforados en trabajadores de riesgo. Reunión Estatal de Investigadores Med. IMSS 27/06/1997.*
12. *Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas Mortalidad y morbilidad 1998. México: DGE SSA; 2001.*

13. Anderson JR; Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the Non-Hodgkin Lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Ann Oncol* 1998; 717-720.
14. Greiner TC, Medeiros LJ, Jaffer ES. Non-Hodgkin Lymphomas. *Cancer* 1995; 75:370.
15. Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The national Cancer Data Base report on Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer* 1997; 90 2311-2320.
16. Lin AY. Epidemiology of Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphoma. *Canellos*. 1998: 43-61.
17. Magrath IT. Introduction: Concepts and Controversias in Lymphoid malignances. *The Non-Hodgkin Lymphoma 2da Ed* 1997. 3-46.
18. Ries LAG, Hankey BF, Millen BA, Hartman AM. *Cancer Statistics review 1973-88*. Bethesda: National Cancer Institute. 1991.
19. Levi F, Lucchini F; Negri E, et col. La Vecchia C. Changed Trends of Cancer Mortality in the elderly. *Ann Oncol* 2001; 12:1467-1477.
20. Rabkin Cs Ward MH, Manns A Blattner WA Epidemiology of Non-hodgkin Lymphoma 1997. 171-186.
21. Lee H, Elain, Jaffe S. Stein H. A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms. A proposal The International Lymphoma Study Group *Blood* 1994. 84 (5): 1361-92.
22. Rosenberg S, Berard CW, Brown BW. National cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin Lymphoma *Cancer* 1982. 49(10): 2112-35.
23. Canellos G, Lister TA, Sklar J. *The Lymphomas* WB Saunders Company Philadelphia, London Toronto, Montreal Sydney, Tokio.

24. Shipp MA, Mauch PM, Hains NL. Non-Hodgkin Lymphomas Cancer Principles and practice of Oncology 6ta Ed 2001. 2165- 220.
25. Knowles D Thompson D, Neoplastic Hematopathology Second Ed 2001 pag 1154-75.
26. Hartmunt K and James W. New Entities, Issues and Controversies in the Classification of Malignant Lymphoma. Seminars in Oncol 1998. 25(4):447-460.
27. Jaffe E, Harris NL, Diebold J, Et al. World Health Organization Classification of Lymphomas. An Oncol 1998 (5): 525-30.
28. Toing S, Le Beau M. Chromosomal Abnormalities and Molecular Genetics of Non-Hodgkin Lymphoma. Seminars in Oncol 1998 25(4): 447-60.
29. Levine MN, Browman GP, Gent M, and cols When is a prognostic factor Useful J. Clin Oncol 1991; 9:348-356.
30. Armitage P, Gehan EA. Statistical Methods for the identification and use of prognostic factor. Int J Cancer 1974; 13:16-36.
31. Coiffier B, Salles G, Bastion Y. Prognostic Factor in non- Hodgkin Lymphomas. The Non-Hodgkin Lymphomas 2da Ed 1997:739-768.
32. Pereira A, Monserrat E. Linfomas no Hodgkin: interés de los factores Pronósticos en las decisiones terapéuticos. Med Clin 1988;91:172-174.
33. Ersboll J, Schultz HB. Non Hodgkin's Lymphoma: recent concepts in classification and treatment. Eur J Haematol 1989; 42: 15-29.
34. Jaffe ES. Relationship of classification to biologic behavior of non-Hodgkin Lymphomas. Semin Oncol 1986; 13:3-9.
35. Armitage, Weisenburger DD. New approach to classifying non Hodgkin's Lymphoma. Clinical features of the major histologic subtypes J Clin Oncol 1998; 16:2780- 2795.

36. Warnke RA, Kim H, Fuks Z, et al. The coexistence of nodular and diffuse patterns in nodular non-Hodgkin Lymphomas *Cancer* 1977; 40:1229-1233.
37. Schultz HB, Ersboll J, Hougaard P. Prognostic significance of architect patterns in non-Hodgkin lymphomas *Scand J Hematology* 1985;35:270-283.
38. The Non -Hodgkin Lymphomas pathologic Classifications on NON Hodgkin Lymphomas: Summary and description of a working formulation for Clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
39. Ersboll J, Schultz HB, Hougaard P, Nissen et al. Comparison of the Working formulation of non Hodgkin Lymphomas with the Rappaport, Kiel, and Lukes & Collins Classifications *Cancer* 1985;55: 2442-2458.
40. Nathwani BN, Kim H, Rappaport H, Malignant Lymphoma, lymphoblastic. *Cancer* 1976; 38:964-983.
41. Massuti B, Lopez-Aldeguer J, Montalar J. Linfoma de burkitt. *Anales de Med Int* 1986 III: 498 -505.
42. Kim H, Hendrickson MR, Dorfman RF. Composite Lymphoma *Cancer* 1977;40 959-976.
43. Fisher RI, Jones RB Devita VT Jr, et al. Natural History of malignant lymphomas with divergent histologies at staging evaluation. *Cancer* 1981; 47:2022-2025.
44. Damotte D, Le Tourneau A, Audouin J, et al. Discordant malignant lymphoma synchronous or successive high- grade B Lymphoma associated with Hodgkin disease *Path Res Pract* 1995; 191:8-15.

45. NCI Non Hodgkin Classification Project Writing Committee. Classification of Non- Hodgkin Lymphomas. Reproducibility of major classification systems. *Cancer* 1985; 55: 91-95.
46. Simon R, Durrleman S, Hoppe RT, et al. The Non -Hodgkin Lymphoma Pathologic Classification Project Long- Term follow-up of 1153 patients with Non -Hodgkin Lymphoma. *Ann Intern Med* 1988; 109: 939-945.
47. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B. et al. Lymphoma Classification. The gap between biology and clinical management is closing. *Blood* 1996; 40:85-4089.
48. Seligman M, B-cell and T-cell markers in lymphoid proliferations *N. Eng J. Med* 1974; 290: 1483-1484.
49. Jaffe ES, Braylan RC, Nanba K, et col. Functional markers a new perspective on malignant lymphomas. *Cancer treats Rep* 1977; 61: 953-962.
50. Lukes RJ, Parker JW, Taylor CR et al. Immunologic approach to nonHodgkin Lymphomas and related leukemias. *Semin Hematol* 1978; 15:322- 51.
51. Bloomfield CD, Kersey JH, Brunning RD et al Prognostic significance of lymphocyte surface markers in adult Non-Hodgkin malignant lymphoma. *Lancet* 1976; 2:1330 1333.
52. Rudders RA, Delellis RA. Ahl ET et al. Adult Non -Hodgkin lymphoma: elation of cell surface markers phenotype with prognosis, the new Working formulation, and the Rappaport and Lukes- Collins histomorphologic schemes. *Cancer* 1983;52: 2289-2299.

53. Lippman SM, Miller TP, Spier CM et al. The Prognostic significance of the immunotype in diffuse large-cell lymphoma: A comparative study of The T-cell and B-cell phenotype *Blood* 1988; 72: 436-441.
54. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E et al Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non- Hodgkin Lymphomas. *Blood* 1998; 92:76-82.
55. Armitage JO, Dick FR, Corder MO et al Histiocytic Lymphoma after Histologic conversion: A poor prognostic variant. *Cancer treats Rep* 1981; 65:413-418.
56. Yuen AL, Kamel OW, Halpern J and col Long Term survival after histologic Transformation of low grade Lymphoma *J. Clin Oncol* 1995; 13:1726-1733.
57. Coiffier B, Shipp MA, Cabanillas F et al. Canellos GP. Report of the First Workshop on prognostic Factors in large-cell lymphoma. *Ann Oncol* 1991; 2:213-217.
58. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. report of the committee on Hodgkin Disease staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31:1860-1861.
59. Rosenberg SA, Boiron M, Devita VT Jr. and col Report of the Committee On Hodgkin Disease Staging Procedures. *Cancer res* 1971; 31: 1862-1863.
60. Rosenberg SA, Validity of the Ann Arbor Staging Classification for the Non Hodgkin Lymphomas. *Cancer treats rep* 1977; 61: 1023-1027.
61. Bloomfield CD, Goldman A, Dick F et al. Multivariate analysis of Prognostic factors in the non Hodgkin malignant lymphoma. *Cancer* 1974; 33:870-879.

62. Anderson T, Devita VT Jr, Simon RM et al. II prognostic factors and Response to treatment of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982; 50: 2708-2721.
63. Hayward RL, Leonard RCF, Prescott RJ et al. A critical analysis of prognostic factors for survival in intermediate and high grade non Hodgkin lymphomas. *Br J cancer* 1991; 63: 945-952.
64. Hoskins PJ, Ng V, Spinelli JJ et al. Prognostic variables in patients with diffuse large-cell lymphoma treated with MACOPP-B. *J Clin Oncol* 1991; 63: 945-952.
65. Guglielmi C, Amadori S, Martelli M et al. The F- MACHOP sequential combination chemotherapy regimen in advanced diffuse aggressive lymphomas: Long term results. *Ann Oncol* 1991; 2 365-371.
66. Pereira A, Cervantes F, Monserrat E et al .Non Hodgkin Lymphoma of unfavourable histology: A multivariate analysis of factors predicting the response to CHOP. *Hematol Oncol* 1987; 5: 203- 211.
67. Simon R, Durrleman S, Hoppe RT and col Prognostic factors for patients with diffuse large cell or immunoblastic Non - Hodgkin's lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18:89-96.
68. Shipp MA, Harrington DO, Klatt MM et al. Identification of major prognostic subgroups of patients with large cell Lymphoma treated with m- BACOD. *Ann Inter Med* 1986, 104: 757-765.
69. Sertoli MR, Santini G, Chinese T, et al. MACOP-B versus Promace-MOPP in the treatment of advanced diffuse non-Hodgkin Lymphomas: Results of a prospective randomized trial by the Non- Hodgkin Lymphoma Cooperative Study Group *J, Clin Oncol* 1994; 12: 1366-1374.

70. Fisher RI, Hubbard SM, Devita VT Jr, et al. Factors predicting Long term survival in diffuse mixed, histiocytic, or undifferentiated Lymphoma. *Blood* 1981; 58: 45-51.
71. Rosenberg SA, Dorfman RF, Kaplan HS et al. the value of sequential bone marrow biopsy and laparotomy and splenectomy in a serie of 127 consecutive untreated patients with Non- Hodgkin Lymphomas. *Br J Cancer* 1975; 31:221-227.
72. Rosenberg SA, Bone marrow involvement in the Non Hodgkin Lymphomas *Br J Cancer* 1975; 31: 261-264.
73. Bunn PA, Schein PS, Banks PM et al. Central nervous system complications in patients with diffuse histiocytic and undifferentiated lymphomas: Leukemia revisited. *Blood* 1976; 47: 3-10.
74. Mackintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ et al. Central Nervous system involment in non-Hodgkin Lymphomas: An analysis of 105 cases. *Cancer* 1982; 49: 586-595.
75. Bennet JM, Cain KC, Glick JH et al. The significance of bone marrow involvement in non- Hodgkin Lymphomas: The Eastern Cooperative Oncology Group Experience. *J. Clin Oncol* 1986; 4: 1462-1469.
76. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, et al. Bone marrow involvement by non-Hodgkin Lymphomas: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow *J. Clini Oncol* 1990;8: 1163-1172.
77. Ferraris MA, Giuntini P, Gaetini GF et al Serum lactic dehydrogenase as a Prognosis toll for non-hodgkin lymphomas. *Blood* 1979; 54:928-932.

78. Schneider RJ, Seibert K, Passe S, et al. Prognostic significance of Serum lactate dehydrogenase in malignant lymphoma. *Cancer* 1980; 46: 139-143.
79. Bastion Y, Berger F, Bryon PA et al. Follicular Lymphomas: assessment of Prognostic factors in 127 patients followed for 10 year. *ANN Oncol* 1991; 2: 123-129.
80. Romaguera JE, McLaughlin P, North L, et al. Multivariate analysis of prognostic factors factors in stage IV follicular low-grade lymphoma: A risk Model. *J. Clin Oncol* 1991; 9: 762-769.
81. Danieu L, Wong G, Konizer B et al Predictive model for prognosis in advanced diffuse histiocytic Lymphoma. *Cancer Res* 1986; 46: 5372-5379.
82. Velasquez WS, Jagannath S, Tucker SL et al Risk Classification as the basis for clinical staging of diffuse large-cell lymphoma derived from 10 years survival data. *Blood* 1989; 74: 551-557.
83. Terol MJ, Lopez-Guillermo A, Bosch F et al Expression of the adhesion molecule ICAM-1 in non Hodgkin Lymphoma: relationship with tumor Dissemination and prognostic importance. *J. Clin Oncol* 1998; 16:35-40.
84. Child JA, Prognostic factors in the Non -Hodgkin Lymphomas. A time for Consensus? *Br J, Cancer* 1991; 63:837-840.
85. Shipp MA. Prognostic Factors in aggressive non- Hodgkin Lymphoma: Who Has << High Risk>> disease? *Blood* 1994; 83: 1165-1173.
86. Cassutto JP, Krebs BP, Viot G et al. Beta 2 microglobulina a tumour marker of lymphoproliferative disorders: *Lancet* 1978;2: 108- 109.
87. Shipp M, Prognostic factors in non Hodgkin Lymphoma. *Current opinions in Oncology* 1992; 4: 856-862.

- 88.Hagberg H, Killander A, Simonsson B et al. Serum Beta-2 microglobulin in malignant lymphomas. *Cancer* 1983; 51: 220-2225.
- 89.Swan F Jr, Velasquez WS, Tucker S et al. A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial Beta 2 microglobulin and lactate dehydrogenase levels *J. Clin Oncol* 1989;7:1518-1527.
- 90.Johnson PWM, Whelan J, Longhurst S et al Beta 2 microglobulin: a prognostic factor in Diffuse aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Br J. Cancer* 1993; 67:792-797.
- 91.Litam P, Swan F, Cabanillas F, et al. Prognostic value of serum Beta 2 microglobulin in low-grade lymphoma. *Ann Inter Med* 1991; 114:855- 860.
- 92.Avilés A, Narvaez BR, Diaz Maqueo JC et al. Value of serum beta 2 microglobulin as an indicador of early relapse in difuse large-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1993; 9: 377-380.
- 93.Jagannath S, Velasquez WS, Tucker SL et al. Stages IV diffuse large-cell Lymphoma: A long term analysis *J. Clin Oncol* 1985; 3: 39-47.
- 94.Benboubker L, Valat C, Linassier C, et al. A new serologic index for low-grade non-hodgkin lymphoma based on initial CA 125 and DHL serum levels. *Ann Oncol* 2000; 11: 1485-1491.
- 95.Armitage JO, Dick FR, Corder MP et al predicting therapeutic outcome in patients with diffuse histiocytic lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, Vinritine and Prednisone (CHOP): *Cancer* 1982; 50: 1695-1702.
- 96.Armitage JO, Potter JF, Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: increased complications with advancing age. *J Am Geriart Soc* 1984; 32: 369- 273.

97. Carbone A, Volpe R, Gloghini A et al. Non-hodgkin lymphomas in the elderly. I pathologic features at presentation. *Cancer* 1990; 66: 1991-1994.
98. Solal-Celigny Ph, Chastang C, Herrera A et al. Age as the main prognostic factor in adult aggressive non-hodgkin Lymphoma. *Am J. Med* 1987; 83: 1075- 1079.
99. Ansell SM, Falkson G, Van der Merwe et al. Chronological age is a multifactorial prognostic variable in patients with Non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 1992; 3: 45-50.
100. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM et al. Prognostic factors in aggressive lymphomas: description and validation of prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. *J. clin Oncol* 1991; 9: 211-219.
101. Cabanillas F, Burke JS, Smith TL et al. factors Predicting for response and survival in adults with advanced non- Hodgkin Lymphoma. *Arch Intern Med.* 1978; 138: 413-418.
102. Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD et al. The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive Non-Hodgkin Lymphomas. *J. Clin Oncol* 1988; 6: 1838-1844.
103. Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC et al. Prognostic factors in nodular lymphomas: a multivariate analysis based on the Princess Margaret Hospital experience. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 489-497.
104. Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE et al. Follicular lymphomas: prognostic factors for response and survival. *J. Clin Oncol* 1986; 4: 1470-1480.

105. Cowan RA, Jones M, Harris M et al Prognostic Factors in high and intermediate grade Non- Hodgkin Lymphoma Br J. Cancer 1989; 59: 276-282.
106. Ciampi A, Bush RS, Gospodarowicz M et al. An approach to Classifying prognostic factors related to survival experience for non-hodgkin Lymphomas patients: based on series of 982: 1967-1975. Cancer 1981; 47: 621-627.
107. The International Non- Hodgkin Lymphoma Prognostic factors Project. A predictive model for aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. N. Engl J. Med 1993; 329: 987-994.

ANEXO I

TABLA I. Clasificación de estadios de Ann Arbor.

Estadio I:	Afectación de una única región ganglionar (I) o de una única localización extralinfática (I-E).
Estadio II:	Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación de una localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E).
Estadio III:	Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación extralinfática localizada (III-E) o esplénica (III-s) o de ambas (III-Es).
Estadio IV:	Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos.
Síntomas:	A: Asintomático. B: Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los 6 meses previos.

ANEXO II

TABLA III. Clasificación de los LNH gastrointestinales. Clasificación de Musshoff/Lugano staging system.

Estadio I:

Tumor limitado al tracto GI:

- Lugar primario único.
- Lugar primario múltiple, lesiones no contiguas.

Estadio II:

Tumor extendido a los ganglios del abdomen desde la lesión GI primaria:

- II₁ Ganglios Locales (paragástricos o paraintestinales).
- II₂ Ganglios Distantes (mesentéricos, paraaórticos, paracava, pélvicos e inguinales).

Estadio IIE:

Penetración de la serosa e infiltración de órganos o tejidos adyacentes.

Enumerar los lugares de afectación.

Por ej.: IIE_(Páncreas); IIE_(I. Grueso); IIE_(Paroi. Abdominal)

Si existe afectación simultánea ganglionar y de órganos vecinos, se anotará II₁E o II₂E, enumerando los lugares afectados.

Estadio IV:

Afectación extraganglionar diseminada o afectación ganglionar supradiafragmática.

NOTA: No existe Estadio III para los LNH GI.

ANEXO III

Comparación de la clasificación de la Workin Formulation , la REAL y la OMS

Linfoma de Bajo grado	Neoplasias de celulas B (REAL)	IWF	Neoplasias de células T	IWF	Neoplasias de células B	Neoplasias de cels T y NK
A Folicular mixto cels pequeñas.	Linfocitos pequeños LLC/LPL	A	LLC/LPL de céls +	A,E	Neoplasias de precursores de cels B - Leucemia linfoma de precursores de cels B (leucemia linfoblástica aguda)	Neoplasias de precursores de células T - Linfoma/leucemia de linfoblastos T
B Folicular, cels pequeñas hendidas	Linfoplasmocitoides-inmunocitoma	A-F	Leucemia de linfocitos grandes granular LGL	A,E	Neoplasias de cels B maduras (periféricas) - Leucemia linfocítica crónica cels B / linfoma linfocítico cels pequeñas - Leucemia prolinfocítica de cels b - Linfoma linfoplasmocitoides - Plasmocitoma,mieloma de cels peludas	Neoplasias T de cels maduras (periféricas) - Leucemia prolinfocítica T - Leucemia de cels grande granular - Leucemia de cels NK agresiva
C Folicular mixto cels pequeñas hendidas y grandes	Plasmocitoma/mieloma	Otros	Linfoma /leucemia de cels T del adulto (crónica y smoldering) Micosis Fungoide /Sezary	A,E	Linfoma de zona marginal de B - Linfoma de la zona marginal B ó tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) - Linfoma nodal nodal de zona marginal, (+/- cels B monocitoides - Linfoma esplénico marginal de cels B	Micosis Fungoides Síndrome de Sézary
Linfoma de Grado Intermedio	Leucemia de células peludas	Otros			Linfoma Folicular - Grado 1, 0 a 5 centroblastos - Grado 2 , 6 a 15 centroblastos - Grado 3, > 15 centroblastos - 3ª > 15 centroblastos, aun con centrocitos - 3b, centroblastos sin centrocitos residuales, en capas sólidas - variantes: centrofolicular cutáneo	Linfoma T periféricos inespecifico
D Folicular cels grandes	Linfoma de zona marginal - Esplénico - Extranodal (MALT) - Nodal	A,B,C,E, F			Linfoma del manto	Linfoma hepatoesplénico T gamma-delta

ANEXO III (a)

E Difuso cels pequeñas hendidas	Centro folicular, folicular - Grado I - Grado II - Grado III	B C D			Linfoma difuso de cels grandes difuso - Mediastinal (tímico) de cels grandes B - Linfoma intravascular - Linfoma con derrame primario	Linfoma T similar a paniculitis subcutánea
G Difuso, cels grandes	Linfoma del Manto	A,B,E,F	Linfoma T periférico (+/- HTLV-1) - No especificado - Angioinmunoblástico - Angiocéntrico - Intestinal		Linfoma de Burkitt (leucemia de células de Burkitt)	Linfoma T angioinmunoblástico
F Difuso mixto cel grandes y pequeñas	Centro folicular - difuso de cels pequeñas	E,F				Linfoma extranodal de células T /NK, tipo nasal
Linfomas de Grado Alto	Difuso, de cels grandes B, incluyendo - Rico en cels T - Inmunoblástico o - Mediastinal	F G,H G,H				Linfoma T, tipo enteropatía
H Cels grandes, inmunoblástico	Precursores (linfoblástico)	B I				Linfoma anaplásico de cels grande, T/null, tipo sistémico primario
I Linfoblástico	Linfoma de Burkitt	J				
J Cels pequeñas no-hendidas Burkitt y No-Burkitt	Similar a Burkitt (linfoma de cels B de grado alto)	J J	Linfoma anaplásico de cels grandes precursoras B (linfoblástico)	H,I		

Referencias (9,10,11,12,13).

ANEXO IV

TABLA II. Criterios de afectación ganglionar extensa (MDA).

Lugar	Criterio
Anillo de Waldeyer	Tumor T3-T4 (TNM)
Ganglios periféricos	Masa > 7 cm
Mediastino	Cualquier afectación mediastínica (visible en Rx de tórax)
Abdomen	Cualquier masa palpable desplazamiento de órganos afectación paraaórtica + pélvica simultáneas Masa medible > 7 cm.

TABLA I. Áreas ganglionares afectas en el momento del diagnóstico.

— Cervicales	31-37%
— Axilares	20-21%
— Inguinales	17-18%
— Ilíacas	11-17%
— Mediastino	5-6%
— Paraaórticas	6-7%
— Bazo	2%

ANEXO V

TABLA II. Lugares de afectación de la enfermedad en el momento de la presentación, en función del grado histológico.

Lugar	Bajo grado	Grado intermedio	Alto grado
Ganglios Periféricos	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Ganglios Abdominales	Frecuente	Menos frecuente	Menos frecuente
Mediastino	Frecuente	Menos frecuente	Menos frecuente
Médula Ósea	Frecuente	Menos frecuente	Frecuente
Higado	Frecuente	Menos frecuente	Frecuente
Bazo	Frecuente	Menos frecuente	Menos frecuente
Otras localizaciones Extraganglionares	Rara	Frecuente	Frecuente

ANEXO VI

TABLA V. International prognostic index (I.P.I.).

Variables:	Edad	(< 60 años <i>vs</i> > 60 años)
	Estadio Ann Arbor	(I-II <i>vs</i> III-IV)
	N.º de áreas extraganglionares	(0-1 <i>vs</i> 2->2)
	Estado General	(PS 0-1 <i>vs</i> > 2)
	LDH	(Normal <i>vs</i> Anormal).

Asignando una puntuación 0-1 a cada variable de las descritas, se definen 4 grupos de riesgo:

Bajo riesgo:	Puntuación 0-1
Riesgo intermedio/bajo:	Puntuación 2
Riesgo intermedio/alto:	Puntuación 3
Alto riesgo:	Puntuación 4-5

ANEXO VII

TABLA VI. Factores de riesgo para la afectación leptomenígea en pacientes con LNH.

1. HISTOLOGÍA:

- a. L. Linfoblástico.
- b. L. de Burkitt.
- c. Otros L. Difusos.

2. AFECTACIÓN EXTRAGANGLIONAR:

- a. Médula ósea.
 - b. Senos Paranasales.
 - c. Sistema Nervioso Central.
 - d. Espacio epidural.
 - e. L. Testicular.
 - f. Más de una localización extraganglionar.
-

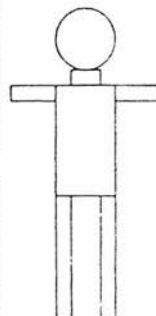
Fecha de ingreso

Hospital				DD	MM	AA
Nombre del paciente				cédula :		
edad	años	Sexo	Fem	Masc		
Referido de (Hospital)						
Diagnóstico inicial :	dd	mm	aa	Biopsia de :		
Recibió tratamiento .	sí	no	Fecha		dd	mm aa
Quimioterapia:						
Radioterapia:						
Inmunoterapia : IFN alfa			Ac Monoclonales			
Contacto con mielotóxicos :	Sí	No	Ocupación ((describa)			
Tiempo de evolución a la primera visita médica: (del primer síntoma a la primera visita)						
días	meses		años			
Tiempo de evolución para obtener diagnóstico :(de la primera visita médica al diagnóstico)						
días	meses		años			
No de médicos visitados desde el primer síntoma hasta el diagnóstico :						

Síntomas B	SI	NO	Valores IPI	si	no		sí	no
Pérdida de peso > 10%			ECOG 0, 1			DHL Normal		
Diaforesis			Edad > 60 a			Enf. extranodal		
Fiebre			Estadio III/IV					

Diagnóstico Histopatológico (describir)		
Clasificación utilizada: IWF	REAL	WHC

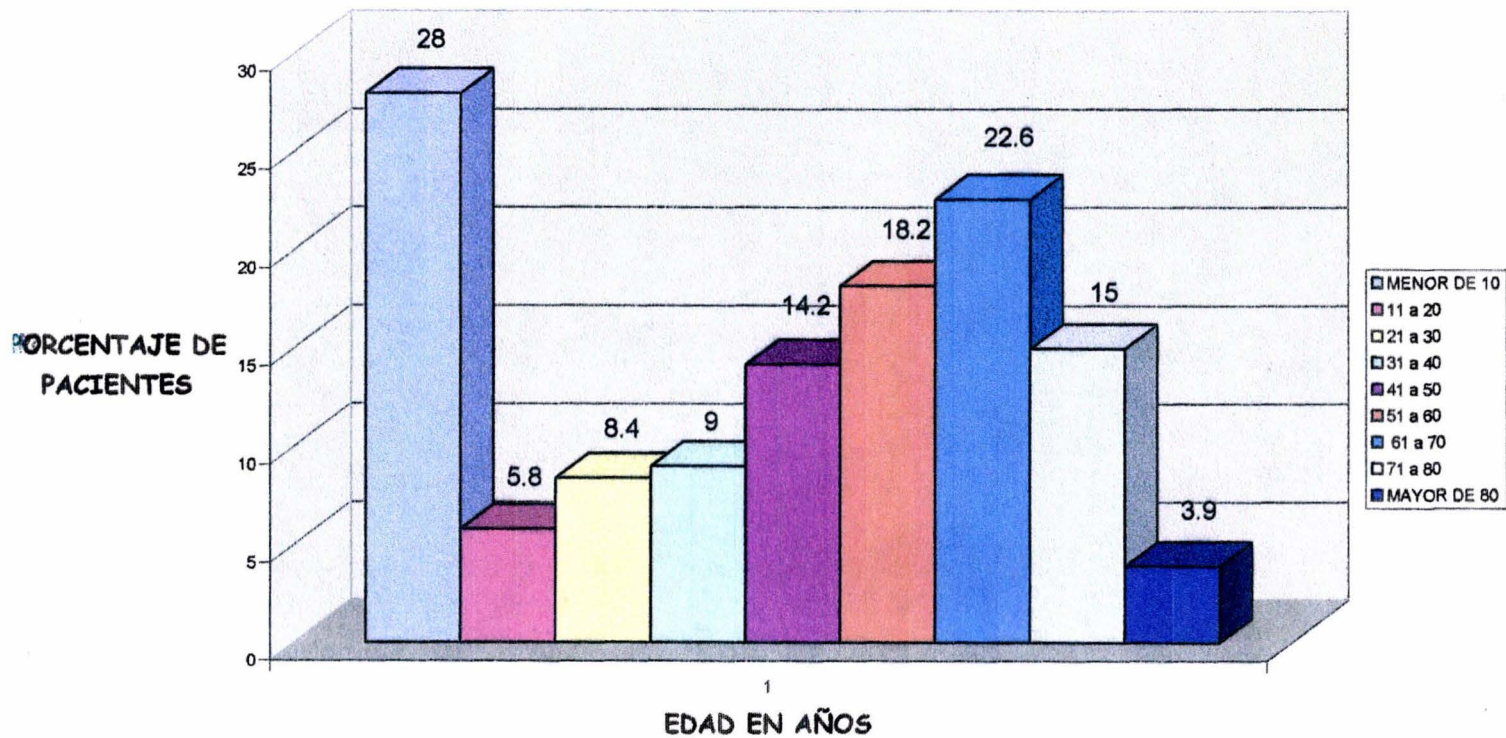
Dx final : LNH
B T



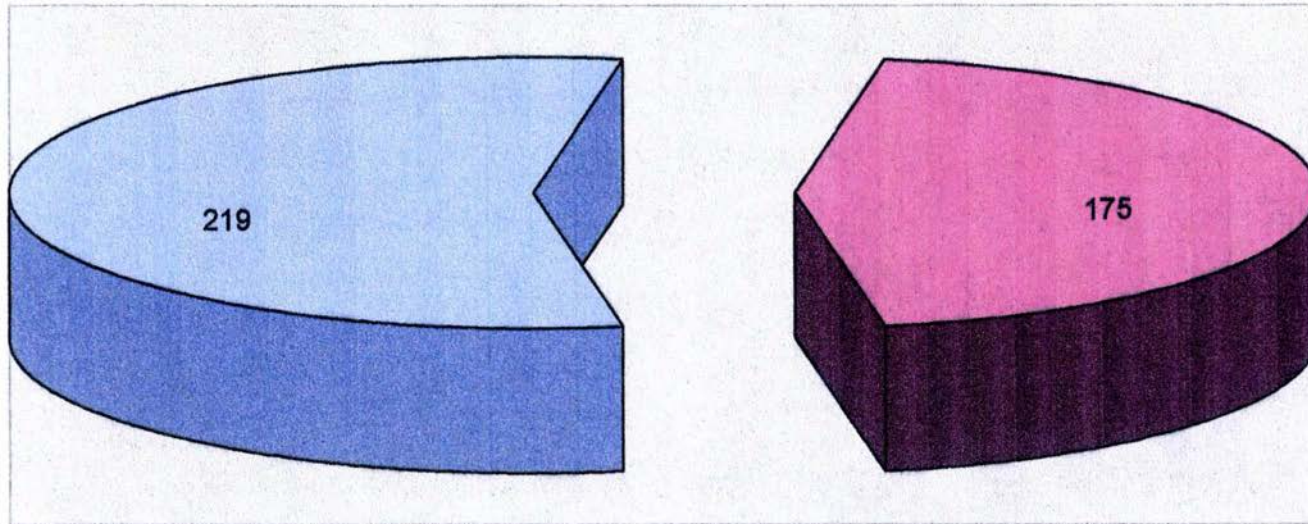
Favor de dibujar sitios de Infiltración y marcar : Médula ósea _____
 Hígado _____
 SNC _____
 Otro _____

Reportó _____
 Firma _____

EDAD DE LOS PACIENTES

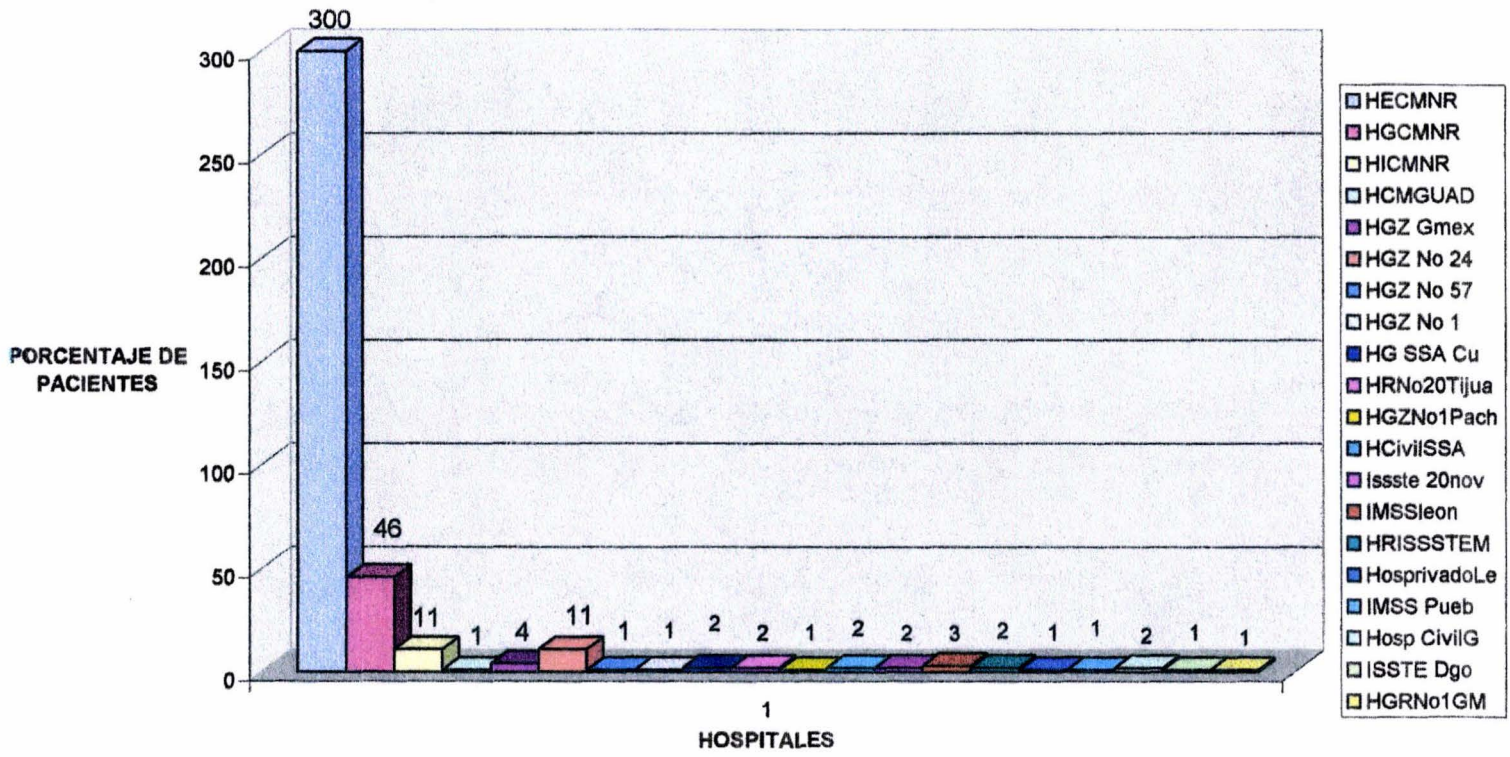


DISTRIBUCION POR SEXO

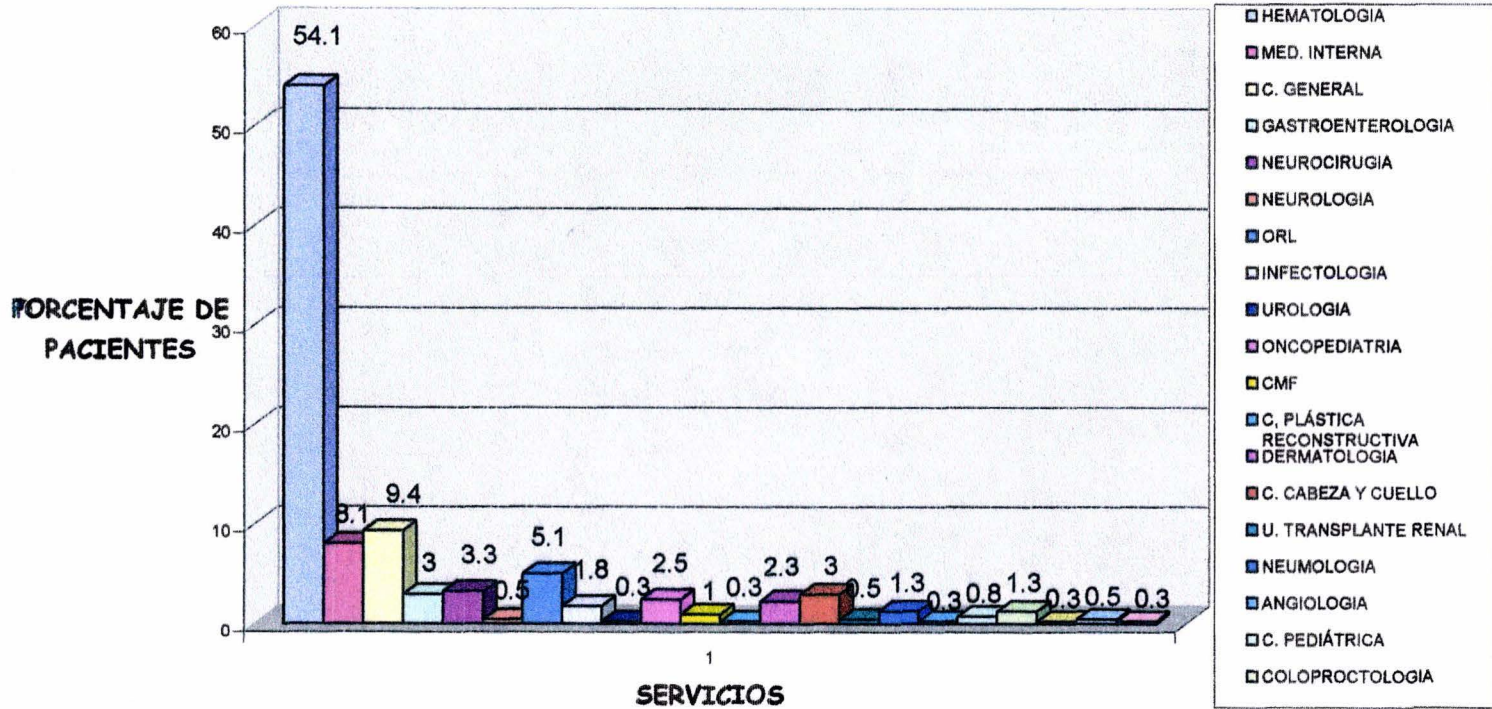


□ masculino □ femenino

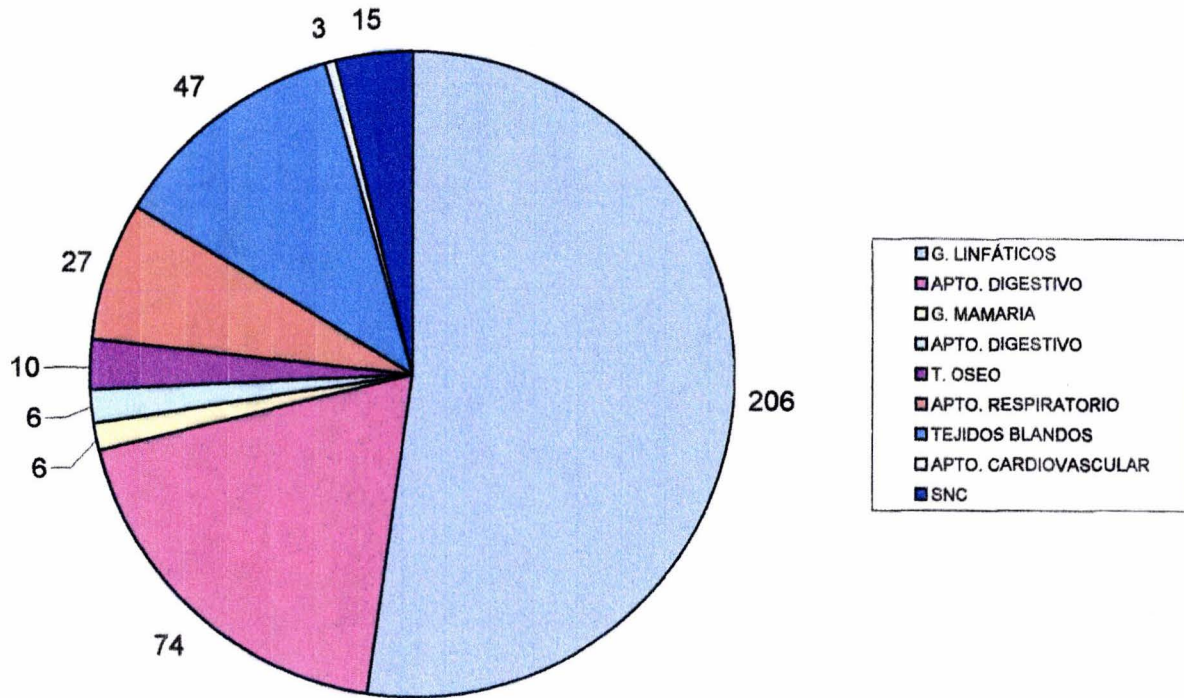
HOSPITALES QUE DERIVAN PACIENTES



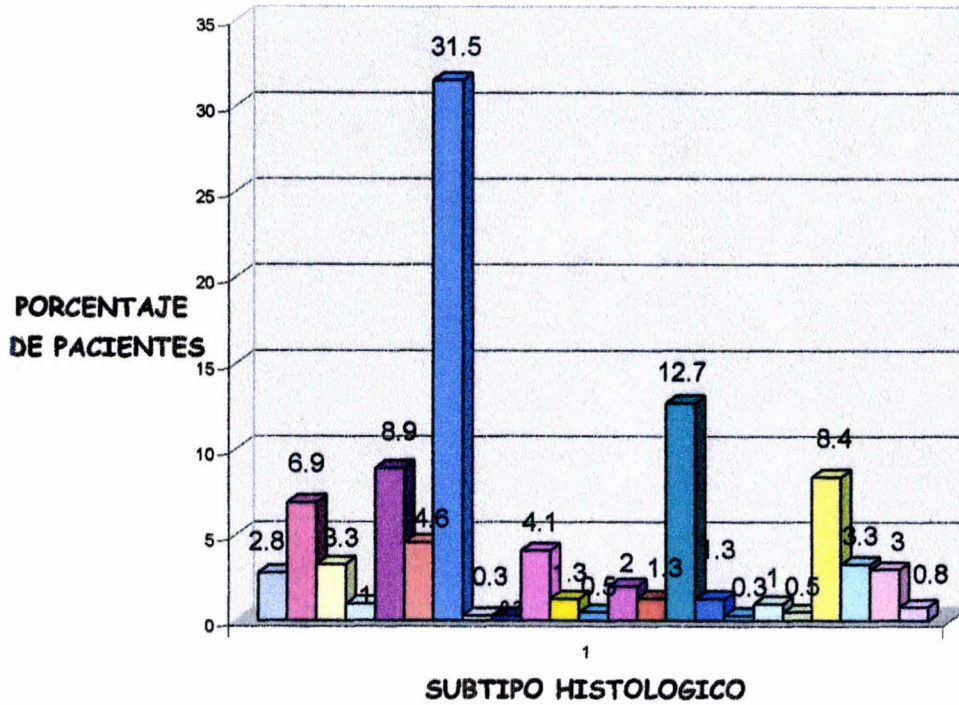
SERVICIOS QUE DERIVAN PACIENTES



ORGÁNOS AFECTADOS

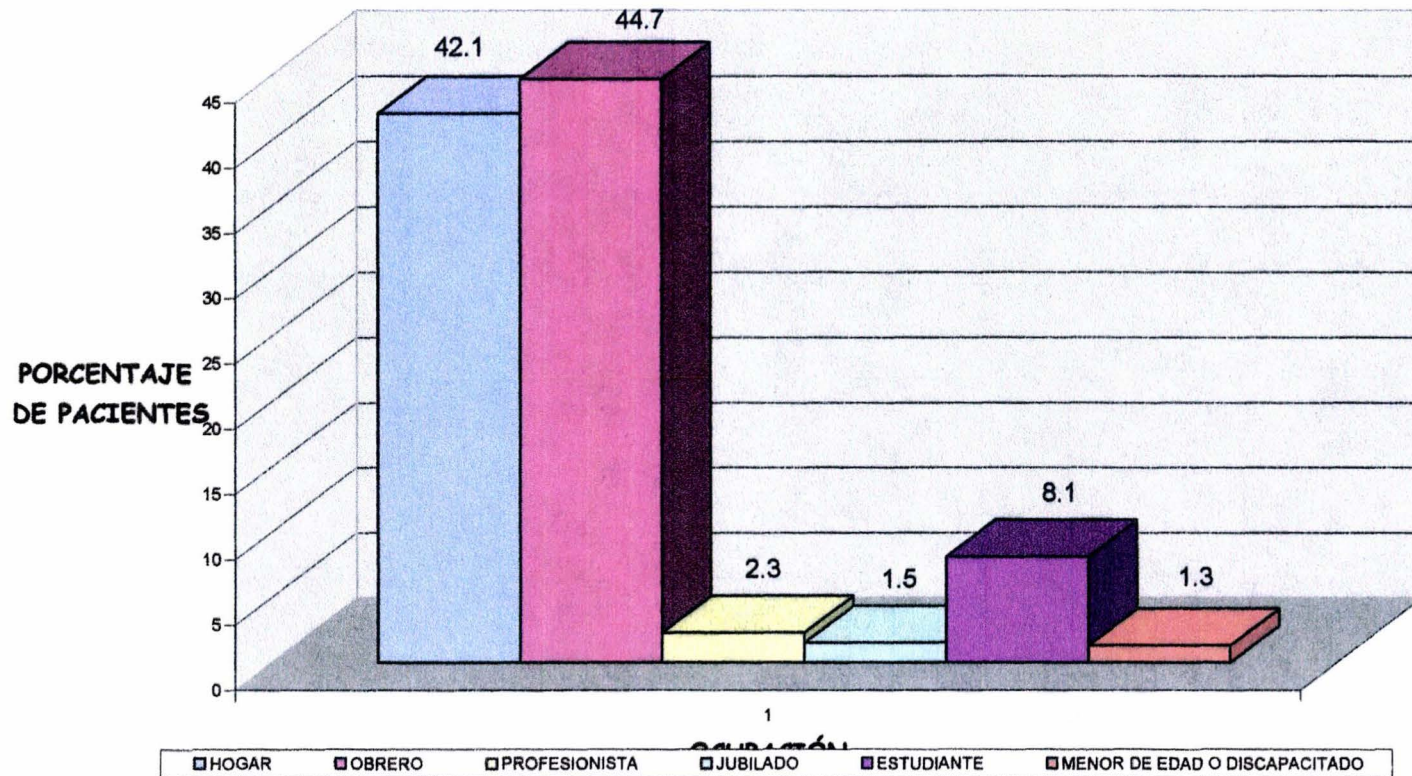


DIAGNOSTICO CLINICO DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN DE LA REAL

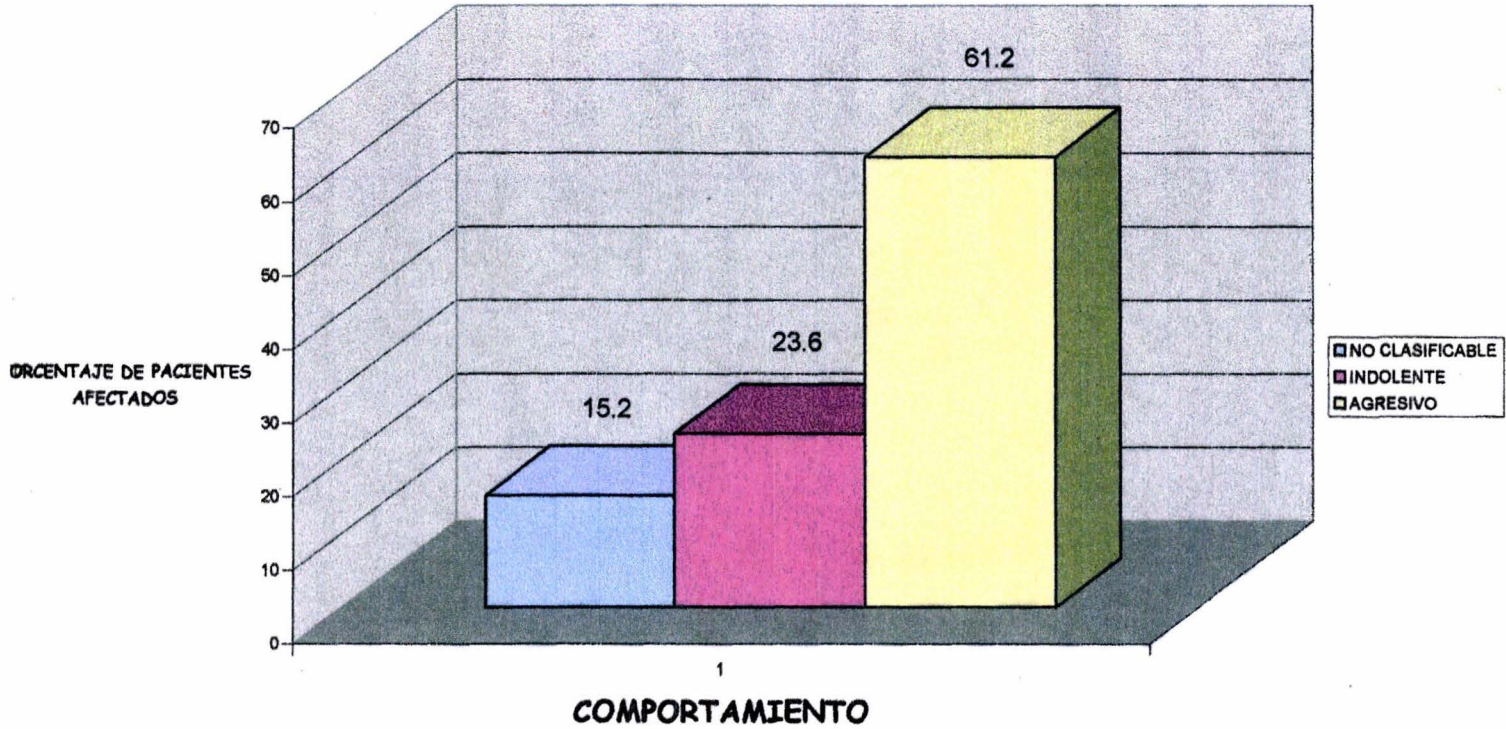


- LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLASTICA B
- LINFOCITOS PEQUEÑOS
- LINFOPLASMOCITOIDE
- LNH DE LA ZONA DEL MANTO
- LNH FOLICULAR
- LNH DE LINFOCITOS DE LA ZONA GANGLIONAR, EXTRAGANGLIONAR, MARGINAL, MALT
- DIFUSO DE CELULAS GRANDES
- CENTROBLASTICO
- INMUNOBLASTICO
- RICO EN C. T
- ANAPLASICO
- INTRAVASCULAR
- BURKITT Y BURKITT LIKE
- LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO
- DE LINFOCITOS T PERIFÉRICO
- MUCOSIS FUNGOIDE
- ANGIOINMUNOBLASTICO ESTIRPE T
- NASAL Y SISTEMICO
- C. T ANAPLÁSICO
- TUMORES MALIGNOS
- TUMORES BENIGNOS
- TUMORES NO CLASIFICABLES
- TUMORES POST-TRANSPLANTE RENAL

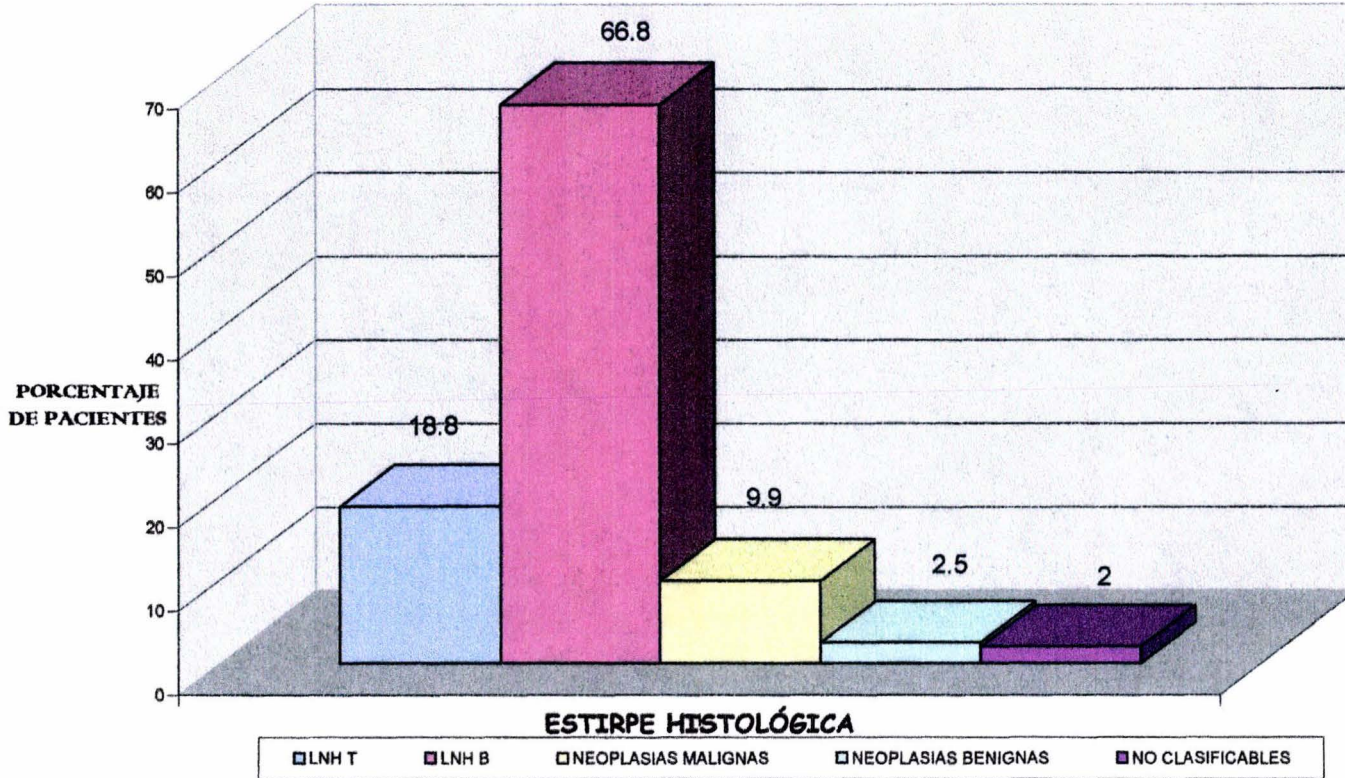
OCUPACIÓN DE PACIENTES



comportamiento clinico

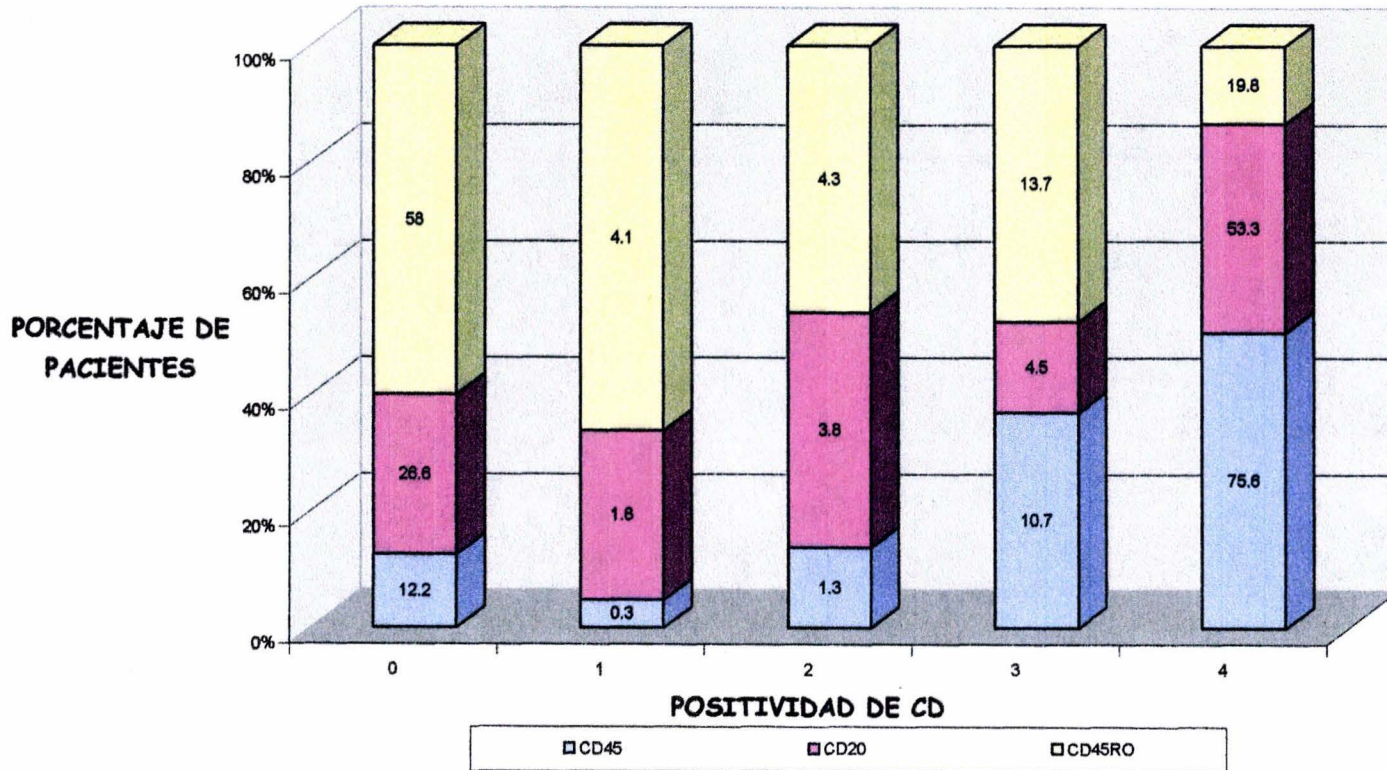


INMUNOFENOTIPO

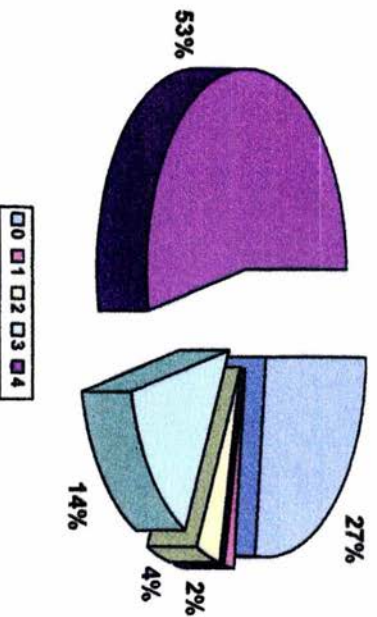


ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

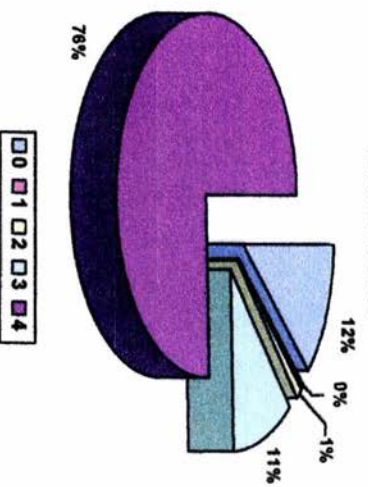
INMUNOHISTOQUIMICA



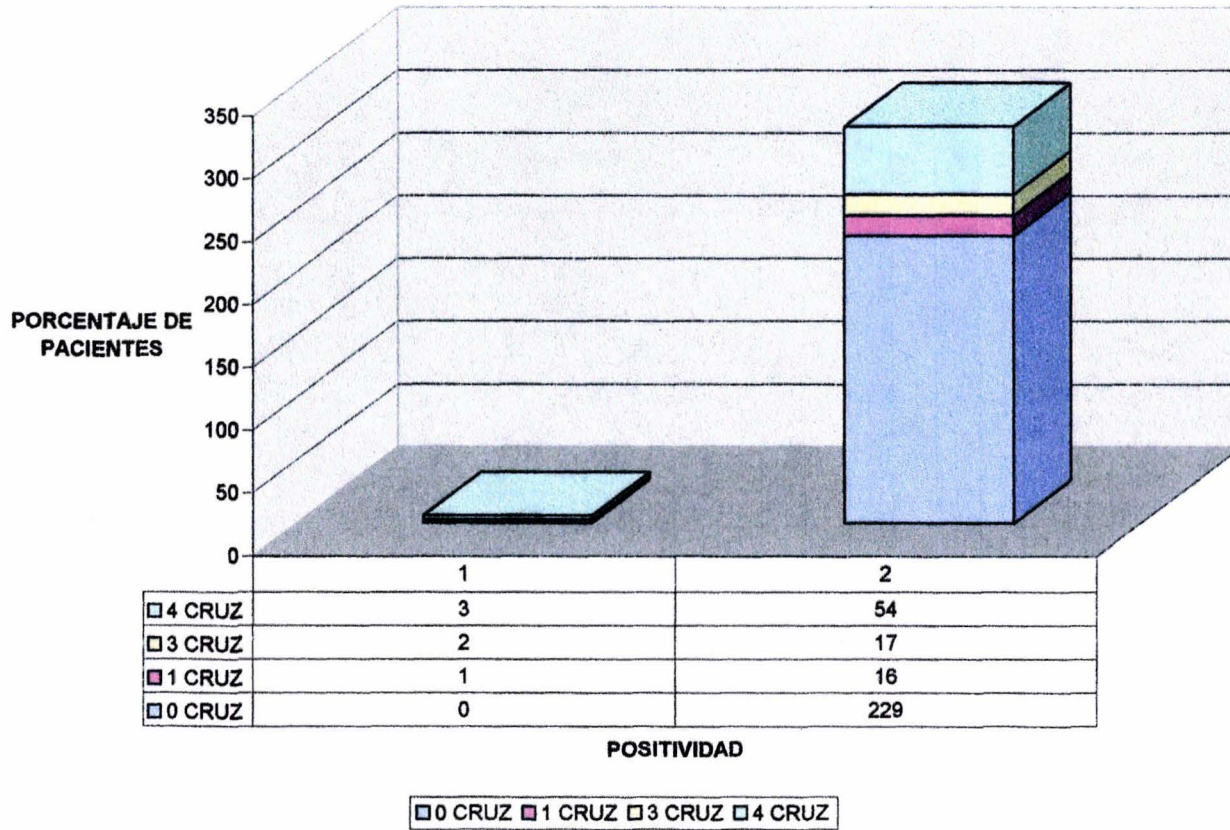
FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DE CD20 AL DIAGNOSTICO



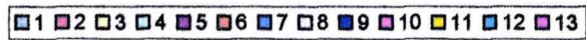
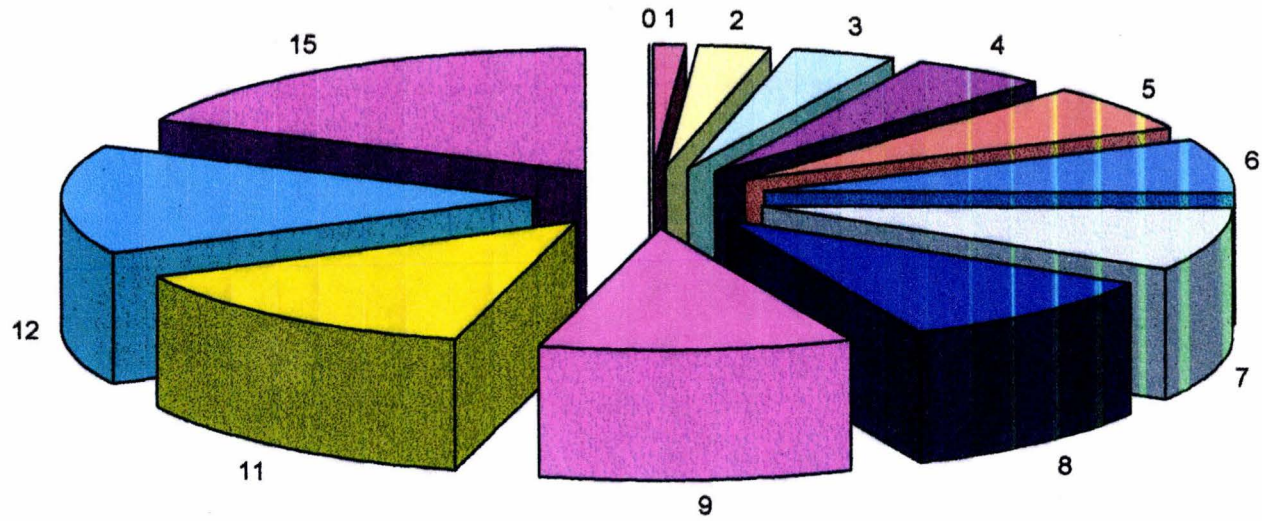
FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DE CD45 AL DIAGNOSTICO



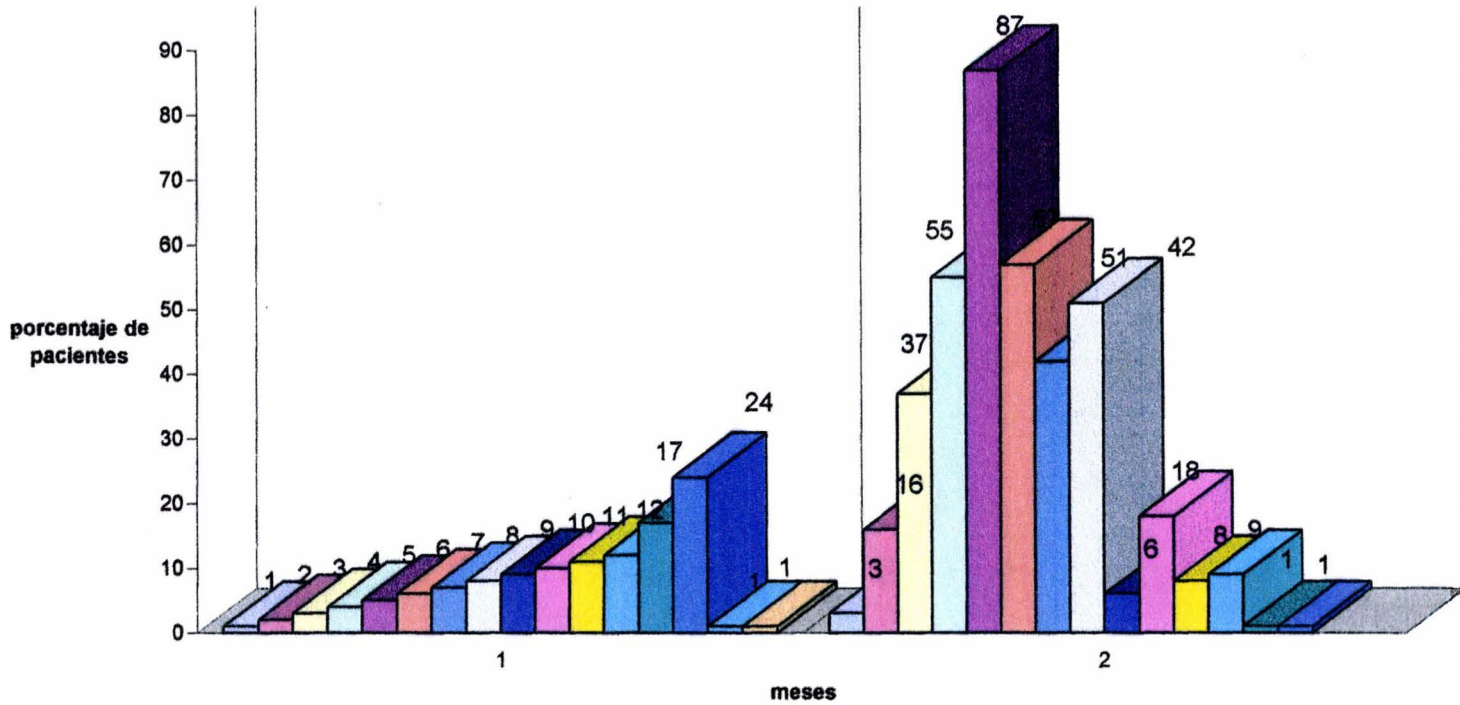
POSITIVIDAD DE CD 45 RO



TIEMPO TRANSCURRIDO DE LA PRIMERA VISITA MEDICA AL DIAGNOSTICO

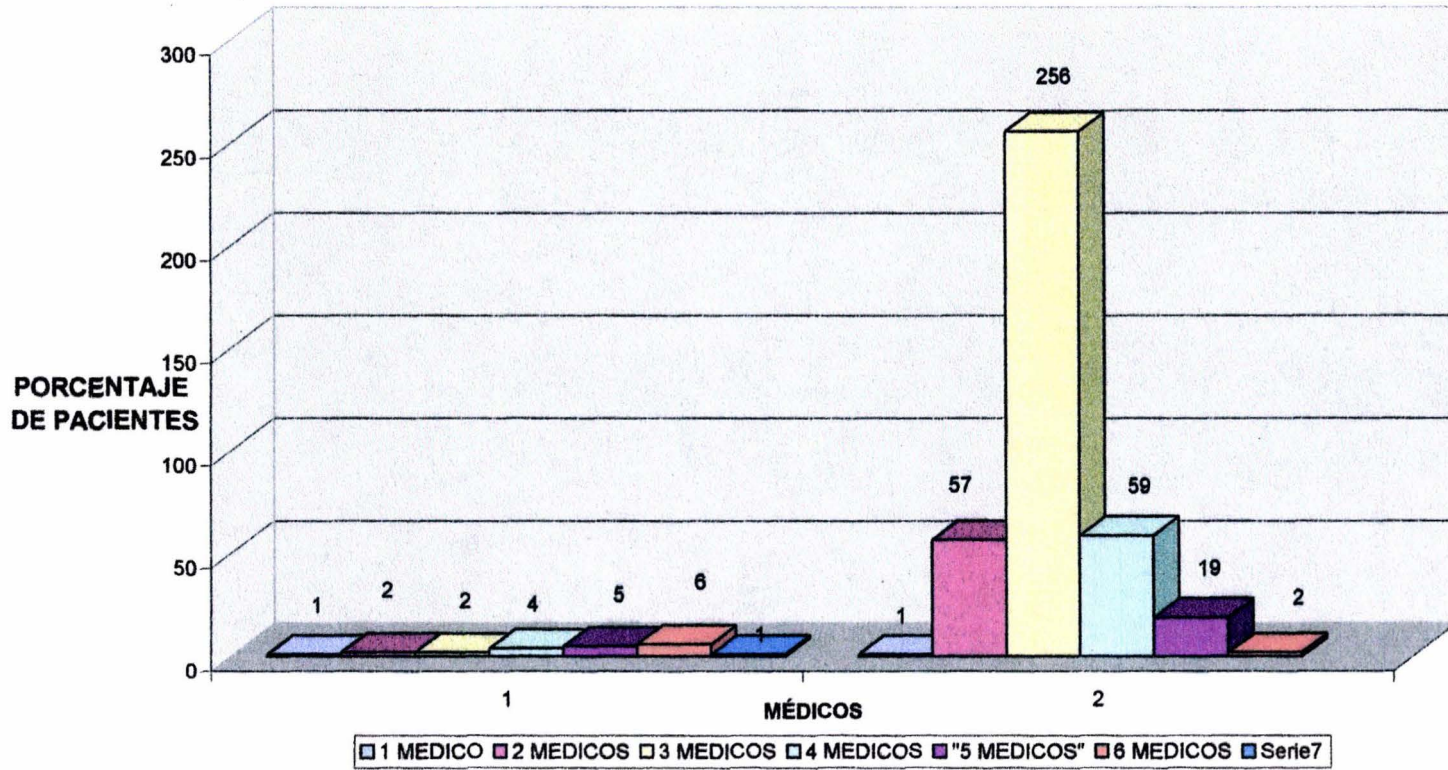


PRIMER SINTOMA A LA PRIMERA VISITA MÉDICA

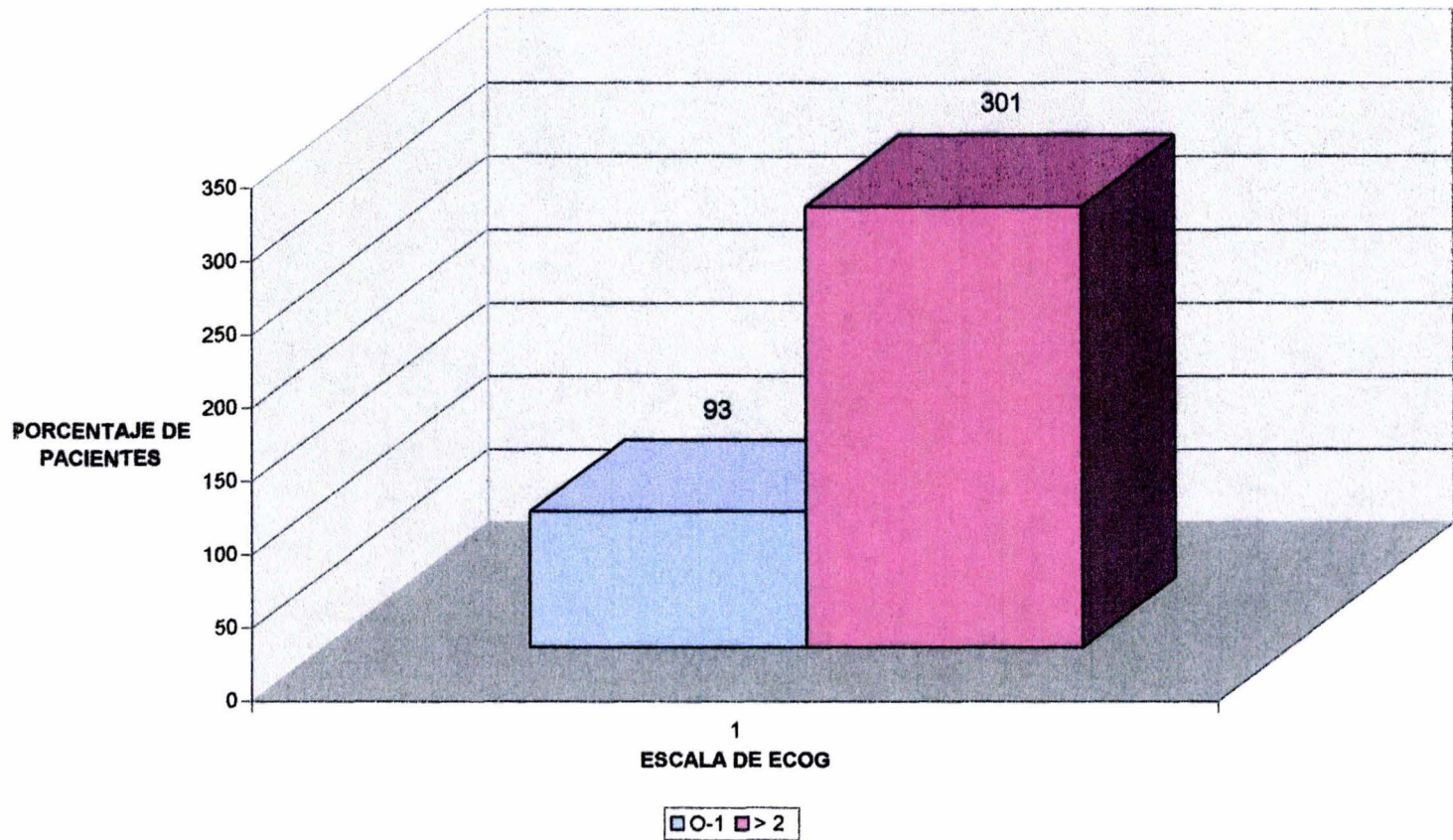


1 mes 2 meses 3 meses 4 meses 5 meses 6 meses 7 meses 8 meses 9 meses 10 meses 11 meses
 12 meses 15 meses 16 meses 17 meses 24 meses

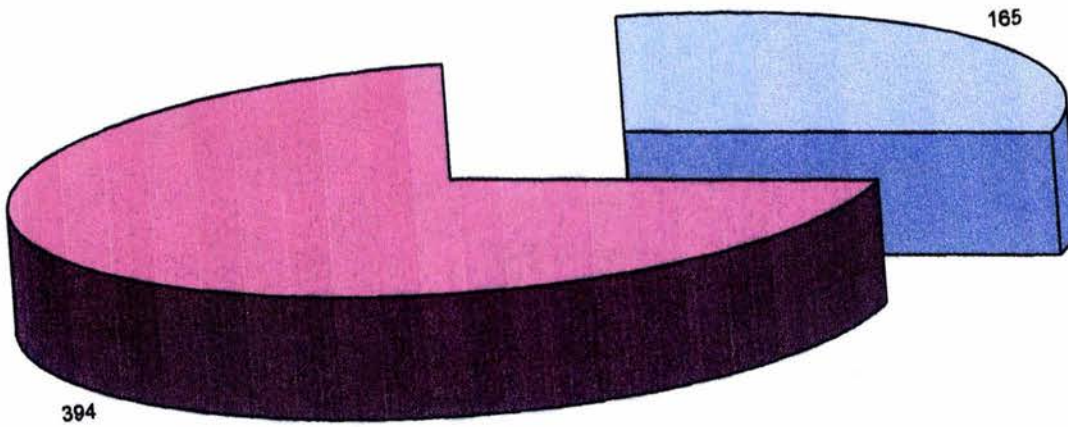
MÉDICOS VISITADOS



ESCALA DE ECOG 0-1 AL DIAGNOSTICO

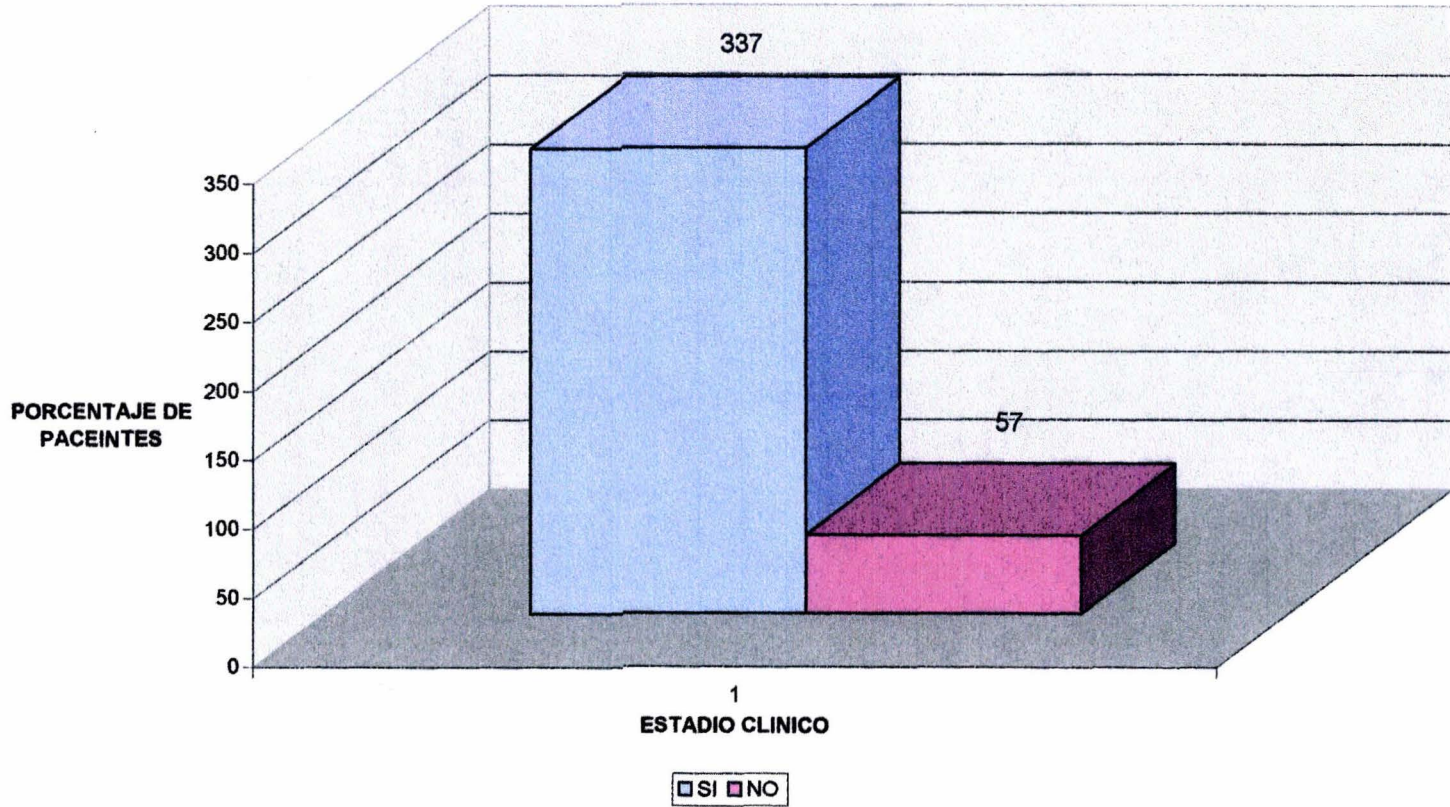


EDAD MAYOR A 60AÑOS

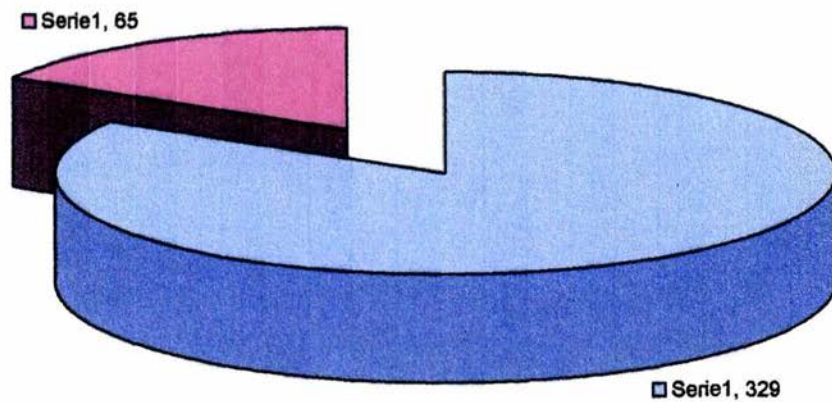


□ NO
□ SI

ESTADIO CLINICO III/IV AL DIAGNOSTICO

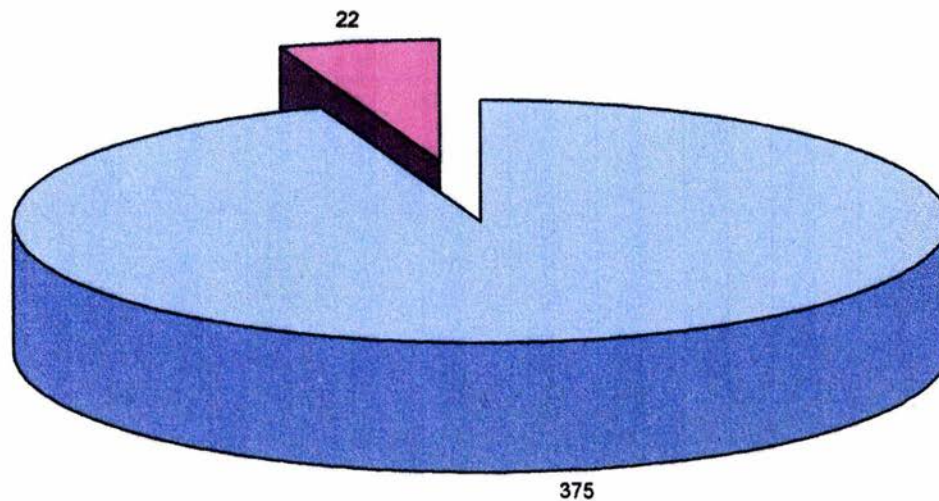


ENFERMEDAD EXTRAGANGLIONAR AL DIAGNOSTICO

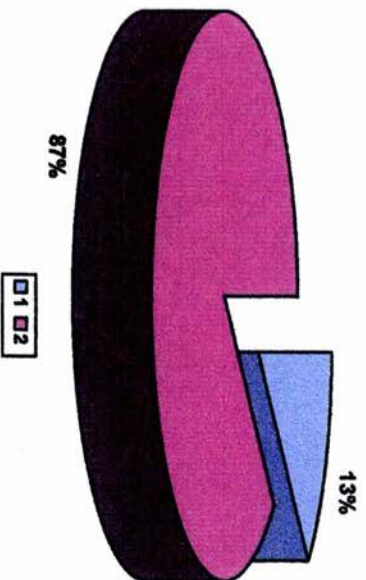
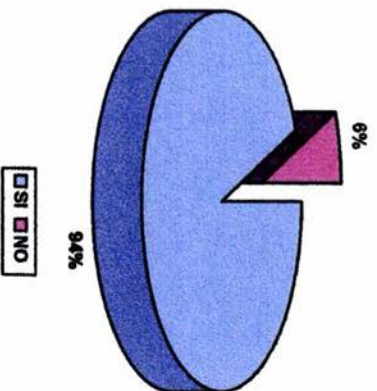


SI NO

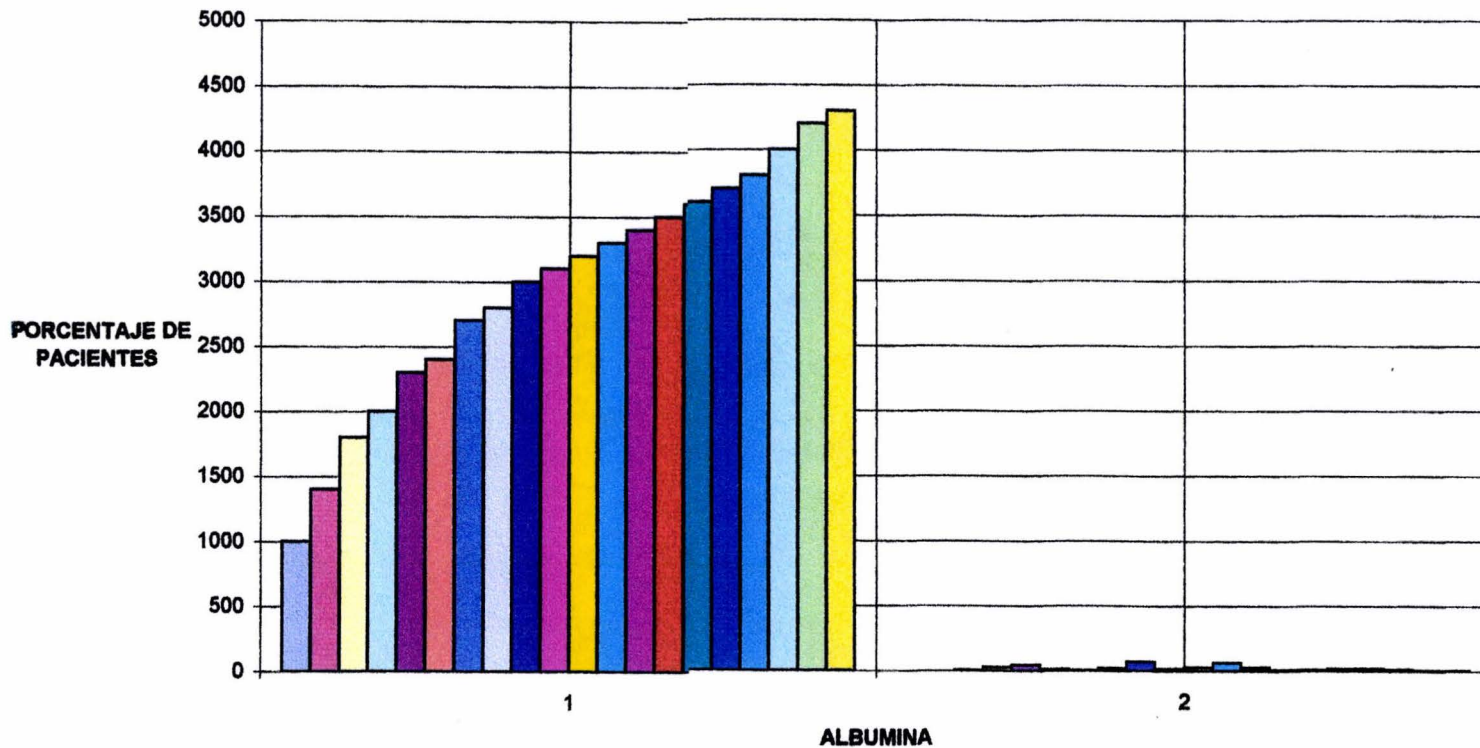
PERDIDA DE PESO >10 AL DIAGNOSTICO



SI NO

FRECUENCIA DE DHL NORMAL AL DIAGNOSTICO**FRECUENCIA DE DIAFORESIS AL DIAGNOSTICO**

CANTIDAD EN MGS/DL DE ALBUMINA AL DIAGNOSTICO



1000mg/dl
 1400mg/dl
 1800mg/dl
 2000mg/dl
 2300mg/dl
 2700mg/dl
 2800mg/dl
 300mg/dl
 3100mg/dl
 3200mg/dl
 3300mg/dl
 3400mg/dl
 3500mg/dl
 3600mg/dl
 3700mg/dl
 3800mg/dl
 4000mg/dl
 4200mg/dl
 4300mg/dl
 Serie20

ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL

