



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
Servicio de Hematología. Unidad 103

***“Incidencia de linfomas extraganglionares primarios en el
Servicio de Hematología, del 1° de enero del 2000 al 30
junio 2010”***

Tesis de especialidad
para obtener el Diploma de:

Especialista en Hematología

Presenta
Dra. Lluvia Sughey Sosa Quintero

Asesora:
Dra. María Silvia Rivas-Vera

México, D.F Julio de 2010



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.

Consejo Evaluador de Tesis

Dr. Mario Gutiérrez Romero
PRESIDENTE

Dr. Juan Collazo Jaloma
SECRETARIO

Dra. María Silvia Rivas Vera
ASESOR

Dra. María Guadalupe León González
VOCAL

Dr. Efreem Horacio Montaña Figueroa
VOCAL

Agradecimientos:

Dr. Mario Gutiérrez por su entusiasmo y darme la posibilidad de desarrollar uno de mis sueños

Dra. Silvia Rivas por su amistad, por compartir con nosotros sus conocimientos, impulsándonos siempre a ser mejores, no sólo como médicos sino también como personas

Dr. Juan Collazo, una excelente persona, médico y jefe

Dra. Guadalupe León, por su apoyo y el optimismo ante la vida

Dra. Victoria Bolea, por adoptarme como su hija hematológica y contagiarnos con su espíritu alegre y soñador.

A todos los médicos del servicio de Hematología, por contribuir en mi formación médica

A mis compañeros residentes, por compartir este sueño conmigo y haberme permitido disfrutar de sus experiencias, alegrías y estar aún en los momentos tristes

A todo el el servicio de enfermería y a Don Ramón, por su paciencia, conocimientos. Son sin lugar duda parte elemental de esta aventura

A los pacientes hematológicos, por permitirnos formar parte de su manejo, y aprender de sus enfermedades. Pero también por ese coraje para afrontar las dificultades de la vida, son realmente admirables.

Dedicatoria:

A Dios, por mi existencia y por ser mi fiel compañero

*A mis padres, por hacer de mí una persona de bien y darme las bases para vivir esta loca
aventura que es la vida*

A mi hermana, por su amistad y ser cómplice en mis más locos sueños

Michel, Emiliano, Camila y Sofía por ser la sal y pimienta de mi vida

*Vivir no es sólo existir,
sino existir y crear,
saber gozar y sufrir
y no dormir sin soñar.*

Descansar, es empezar a morir

Gregorio Marañón

INDICE

I. RESUMEN	7
II. INTRODUCCIÓN	8
1. Antecedentes	
2. Marco teórico	
III. JUSTIFICACIÓN	20
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
V. OBJETIVOS	22
VI. MATERIAL Y METODOS	23
a. Definición operacional de las variables	
b. Análisis de datos	
VII. RESULTADOS	24
1. Datos demográficos	28
2. Distribución anatómica	29
3. Clasificación histopatológica	31
4. Variación de la incidencia de linfomas extraganglionares	
5. Linfomas extraganglionares primarios por región anatómica	33
6. Linfomas de cabeza y cuello	34
7. Linfomas de localización centrofacial	36
8. Linfomas de anillo de Waldeyer	37
9. Linfomas de la cavidad oral	
10. Linfomas de anexos oculares	
11. Linfomas del tracto gastrointestinal	38
12. Linfomas cutáneos	41
13. Linfomas de tejidos blandos	42
14. Linfomas en sitios poco frecuentes	
VIII. DISCUSIÓN	45
IX. CONCLUSIONES	52
X. BIBLIOGRAFÍA	54
XI. APÉNDICE	57

RESUMEN

ANTECEDENTES: Los linfomas extraganglionares primarios (LEP) son neoplasias linfoides que se originan fuera de los ganglios linfáticos y que pueden originarse incluso en tejidos que normalmente no contienen tejido linfoide. Los sitios más frecuentemente afectados son tracto gastrointestinal, piel, anillo de Waldeyer (AW), nasofaringe, orofaringe y anexos oculares. Representan del 25-50% del total de los Linfomas no Hodgkin (LNH), el subtipo histológico más frecuente corresponde al linfoma B difuso de células grandes (LBDCG).

OBJETIVO: Conocer la incidencia y características clínicas de los pacientes con LEP atendidos en el servicio de Hematología del Hospital General de México del 1° enero del 2000 al 30 junio del 2010.

MATERIAL Y METODOS: Se revisó el archivo del servicio de Hematología y se preseleccionaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin. Posteriormente se seleccionaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de LEP corroborado por histopatología e estudios de extensión. Se recabó información en una base de datos en Excel para su análisis descriptivo con programa estadístico SPSS versión 18.

RESULTADOS: Se revisaron 795 casos de LNH, de los cuales 256 (32%) fueron LEP y 520 LNH de origen ganglionar. El 54% fueron del género masculino y el 46% del género femenino. Se encontró predominio de la enfermedad en la 5° década de la vida. La localización más frecuente fue: centrofacial (91 casos), tracto gastrointestinal (43 casos), AW (42scasos), piel (24 casos), cavidad oral (18 casos) y tejidos blandos (12 pacientes). Los linfomas de tracto gastrointestinal, AW, Cavidad oral y tejidos blandos fueron de inmunofenotipo B; los linfomas centofaciales y de piel fueron de origen T. La variedad morfológica predominante en los linfomas de células B fue Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y en los de células T, el linfoma T periférico.

CONCLUSIONES: Se encontraron semejanzas en las características de los LEP comparado con los datos registrados a nivel mundial. El número de linfomas de localización centrofacial fue mayor a lo reportado por otros autores.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

Los linfomas extraganglionares primarios (LEP) fueron reconocidos por primera vez a mediados del siglo XX. Reportes en la bibliografía para linfomas de presentación extraganglionar, que hacen referencia al sistema de linfosarcoma de Gall Mallory, abundan desde la década de 1950 usualmente en pequeñas series de casos. Las primeras observaciones de linfomas primarios fueron hechas en pulmón, tracto gastrointestinal, hueso, glándulas salivales y testículo. El reconocimiento de este tipo de linfomas como una entidad verdadera fue propuesto en 1961, por Rosenberg, en una revisión detallada que incluyó 1269 casos de linfosarcomas del Memorial Hospital de Nueva York. Debido a que los tratamientos fueron rudimentarios para los esquema estándar usados en la actualidad, la distinción entre enfermedad ganglionar y extraganglionar no fue muy clara y los linfomas extraganglionares primarios no fueron enumerados como entidades distintas. Uno de los principales intentos para definir a los linfomas extraganglionares como una entidad aparte nació del resultado final de grupo del Instituto Nacional de Cáncer (INNC) de Estados Unidos. De los 6150 casos de linfoma reportados, 24% (1467 casos) fueron descritos como extraganglionares, un porcentaje mayor al observado en las últimas décadas. ¹

En 1997, se organizó el Grupo para el Estudio de Linfomas Extraganglionares y hasta la fecha ha permanecido activo en la promoción del estudio de la historia natural y ensayos de tratamiento. Actualmente se acepta el concepto de Linfoma Extraganglionar Primario.²

Marco teórico

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan en el tejido linfoide. Se clasifican en linfoma de Hodgkin (LNH) y linfoma de Hodgkin (LH), los primeros son más frecuentes con un 70%. De acuerdo al compromiso anatómico, se clasifican en linfomas ganglionares cuando la afectación es ganglionar y linfomas extraganglionares cuando la afectación es extraganglionar. Los linfomas se asocian usualmente con grandes crecimientos ganglionares linfáticos, sin embargo aproximadamente una tercera parte de ellos son de origen extraganglionar. ³

El término linfomas extraganglionares primarios (LEP) se refiere a las neoplasias linfoides que se originan fuera de los ganglios linfáticos o que se originan incluso en tejidos que normalmente no contienen tejido linfoide. Estos linfomas pueden presentarse en cualquier órgano. Los sitios afectados más frecuentemente son tracto gastrointestinal, piel, anillo de Waldeyer, glándulas salivales, timo, anexos oculares, pulmón y testículo.⁴

La definición de linfoma extraganglionar primario, particularmente en la presencia enfermedad ganglionar y extraganglionar, es controversial. Se han propuesto diferentes criterios, los primeros de ellos desarrollados en 1961 por Dawson, para los linfomas gastrointestinales extrapolados más tarde a localizaciones extraganglionares en general.⁵

Otro tema aún en debate es la designación de linfomas en estadios III y IV como linfomas extraganglionares primarios, ya que muchos autores consideran solamente los estadios I y II como linfomas extraganglionares primarios. Puesto que muchos linfomas extraganglionares tienen el potencial para diseminarse, esta afirmación puede, sin embargo, llevar a una representación errónea. Por otra parte, el compromiso extraganglionar en una enfermedad diseminada puede representar una extensión secundaria.⁵ Sin embargo, una estimación exacta de la frecuencia de LEP, depende en gran parte de los criterios utilizados para definir esta entidad. Para este fin se han considerado uno de los siguientes criterios:

- a) *Enfermedad extraganglionar estrictamente limitada en un sitio o sitios múltiples en ausencia de cualquier manifestación ganglionar.*
- b) *Permitir la presencia de un componente ganglionar menor junto con un compromiso extraganglionar dominante clínicamente.*⁶

Por ello, **en la práctica clínica se debe de considerar que un linfoma tiene origen extraganglionar cuando** después de los procedimientos de estadificación, la principal afectación tumoral reside en un territorio extraganglionar y la afectación ganglionar es nula o bien es secundaria, dentro de un contexto clínico dominado principalmente por la sintomatología extraganglionar, hacia la que debe dirigirse el tratamiento.⁷

La incidencia de linfomas no Hodgkin en países occidentales ha incrementado substancialmente durante los últimos 40 años. Este aumento parece ser mayor para la enfermedad extraganglionar. En parte, esto se puede deber a la mejoría en los procedimientos diagnósticos (particularmente en cerebro y tracto gastrointestinal) y a

cambios en los sistemas de clasificación, pero gran parte del cambio es real y la epidemia del SIDA en la década de 1980 no explica por completo este aumento.^{3,7} La incidencia de LNH de presentación extraganglionar es del 25 al 50% de los nuevos casos de linfomas con una importante variación geográfica (Estados Unidos 24%, Canadá 27%, Israel 36%, Líbano 44%, Dinamarca 37%, Holanda 41%, Italia 48%, Hong Kong 29%, Tailandia 58%). Sin embargo, aunque con menor certeza, parece que la incidencia en los países orientales y en vías de desarrollo puede ser algo mayor.^{4,7} Las razones para estas discrepancias incluyen la diversidad en los criterios de información, con diferentes conceptos de linfoma extraganglionar primario, fuente de información variable y diferencias geográficas.³⁻⁵

En el Registro Histopatológico de Cáncer en México del año 2002, el LNH se ubicó entre las primeras 15 neoplasias malignas y junto con las leucemias agudas representó el 8.2% de los nuevos casos. La mortalidad para ambas patologías fue de 4.6%.⁸ En México, la incidencia de Linfoma Gástrico Primario (LGP) se encuentra entre el 8.8 y 25.4%, dependiendo de la población hospitalaria estudiada; la cual es superior a la de la mayoría de las series en la literatura.⁹⁻¹¹ La incidencia de linfoma cutáneo en un estudio epidemiológico realizado en el Centro Dermatológico "Pascua" que comprendió 20 años de experiencia, fue del 0.82% de linfomas cutáneos de los cuales de los cuales 70.7% fueron linfomas cutáneos de células T y 29.3% linfomas cutáneos de células B.¹² En un análisis retrospectivo realizado en el Instituto Nacional Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) la frecuencia de Linfomas oculares y de anexos oculares fue de 0.02% en un periodo de 10 años.¹³ En México la incidencia de linfoma testicular primario es de 1%, reportado en un análisis de 10 años realizado en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN).¹⁴ Sin embargo, no existe una publicación en la literatura de una serie que se haya estudiado la incidencia en general de linfomas extraganglionares primarios.

La etiología de los linfomas extraganglionares parece ser multifactorial y además de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hay otros factores predisponentes, tales como tratamientos inmunosupresores, el trasplante de órganos, enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren en linfoma MALT de glándula salival), el empleo de pesticidas o disolventes, diversas infecciones virales (ej. virus de Epstein Barr en linfoma plasmablastico de cavidad oral; herpes virus 8 en linfoma primario de cavidad) y bacterianas (H. pylori en linfoma MALT gástrico; Campylobacter jejuni en enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado).⁵

La reciente clasificación de la OMS (2008), es el sistema para la tipificación anatomopatológica de los LNH en el momento actual, y por tanto aplicable a los LEP en particular. En esta clasificación se integran los avances en el diagnóstico morfológico, citogenético, inmunológico, molecular y clínico (Tabla 1)¹⁵

En esta clasificación algunos de estos linfomas, particularmente las neoplasias de células T y NK tienen localizaciones anatómicas típicas (ej. hígado-bazo, cavidad nasal, intestino delgado, tejido subcutáneo).

Hasta hace poco, la mayoría de los esquemas de clasificación de los linfomas estaban basados principalmente en criterios citológicos.¹⁷ Estas clasificaciones no consideraban a los linfomas cutáneos (LC) como entidades únicas, y no señalaban apropiadamente las características clínicas, terapéuticas y pronósticas de los LC. Un grupo de patólogos y dermatólogos elaboraron en el 2004 la actual clasificación OMS/EORTC(Organización Europea para la Investigación y tratamiento de Cáncer) para enfermedades linfoproliferativas primarias de la piel, que refleja las características específicas de los linfomas cutáneos.¹⁸ (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación de la OMS de neoplasias linfoides	
Neoplasias de Células B	Neoplasias de células T/NK
Neoplasias de precursores de células B	Neoplasias de precursores de células T
Linfoma/leucemia linfoblástica de precursores B	Linfoma/leucemia linfoblástica de precursores T
Neoplasias de células B maduras	Neoplasia de células T maduras o células NK
Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños	Linfoma de células T periférico
Linfoma Linfoplasmacítico	Linfoma de células T periférico inespecífico
Linfoma de células del Manto	Linfoma de células T angioinmunoblástico
Leucemia prolinfocítica de células B	Linfoma tipo nasal de células T/NK extraganglionar
Linfoma Folicular	Linfoma de células T semejante a paniculitis subcutánea
Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG):	Linfoma de células T hepatoesplénico
- Linfoma de células B grandes intravascular	Linfoma de células T asociado a enteropatía
- Linfoma de células B grandes mediastinal primario (LCGBMP)	Linfoma T anaplásico de células grandes

Tabla 1. Clasificación de neoplasias linfoides (continuación)	
Neoplasias de células B maduras	Neoplasias de células T y células NK maduras
- Linfoma de células B grandes, tipo granulomatosis linfomatoide	Linfoma cutáneo primario periférico de células T
- Linfoma de células B grandes, rico en linfocitos T/ rico en histiocitos	Leucemia/Linfoma de células T del adulto
- LBDCG Primario de Sistema Nervioso Central	Leucemia linfocítica granular de células grandes T
- LBDCG Primario de piel, tipo pierna	Leucemia linfocítica granular de células grandes NK
- LBDCG del anciano VEB positivo	Leucemia agresiva de células NK
Linfoma plasmablastico	
Linfoma primario de cavidades (LPC)	
Linfoma de células B grandes ALK positivo	
Linfoma de células B de la zona marginal (LZM):	
-Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas primario (MALT) extraganglionar LZM	
- Linfoma esplénico de células B de la zona marginal	
- Linfoma de células B de la zona marginal ganglionar	
Leucemia de células peludas	
Plasmacitoma/Mieloma de células plasmáticas	
Amiloidosis primaria/Enfermedad de depósito cadenas ligeras y pesadas	
Linfoma de Hodgkin (LH)	
LH predominio linfocítico nodular	
LH clásico esclerosis nodular	
LH clásico celularidad mixta	
LH clásico rico en linfocitos T	
LH clásico depleción linfocitaria linfocitaria	

Tabla 2. Clasificación OMS-EORTC de linfomas cutáneos con manifestaciones cutáneas primarias	
Linfomas cutáneos de células T y células T/NK	Linfomas cutáneos de células B
Micosis fungoides (MF)	Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal
Variedades y subtipos de micosis fungoides:	Linfoma cutáneo primario centro folicular
<ul style="list-style-type: none"> MF Folículo-trópica 	Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna
<ul style="list-style-type: none"> Reticulosis Pagetoide 	<ul style="list-style-type: none"> Otros linfoma cutáneo primario de células B grandes
<ul style="list-style-type: none"> Piel floja granulomatosa 	Neoplasias de precursores hematológicos
Síndrome de Sézary	Neoplasias hematodérmicas CD4+/CD56+ [(linfomas de células NK anteriormente blástica) (representan tumores con fenotipo de precursores plasmacitoide dendrítica)]
Linfoma/Leucemia de células T del adulto	
Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias CD30-positivas:	
<ul style="list-style-type: none"> Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes 	
<ul style="list-style-type: none"> Papulosis linfomatoide 	
Linfoma subcutáneo de células T tipo panniculitis	
Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal	
Linfoma cutáneo primario de células T periférico inespecífico:	
<ul style="list-style-type: none"> Linfoma cutáneo agresivo epidermotrópico de células T CD8-positivo (provisional) 	
<ul style="list-style-type: none"> Linfoma cutáneo de células T γ/δ 	
<ul style="list-style-type: none"> Linfoma cutáneo primario de células T de pequeño/mediano tamaño CD4+ (provisional) 	

Las características histológicas de los linfomas extraganglionares difieren en su conjunto de las de los linfomas ganglionares. Un estudio basado en población norteamericana mostró que aproximadamente una tercera parte de los linfomas B difusos de células grandes pueden presentarse principalmente en sitios extraganglionares, mientras que más de tres cuartas partes de los linfomas T periféricos (linfoma cutáneo) y menos del 10% de los casos de linfoma folicular son extraganglionares. Subtipos agresivos, principalmente linfomas B difusos de células grandes (LBDCG) predominan en sistema nervioso central (SNC), testículo, hueso e hígado; el linfoma T/NK tipo nasal y el linfoma intestinal asociado a enteropatía representan una rara pero importante entidades incluida en este grupo; mientras

que en tracto gastrointestinal una amplia gama de entidades patológicas puede ser vista incluyendo LBDCG, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) (incluyendo enfermedad linfoproliferativa el intestino delgado), linfoma Burkitt, linfoma de células T asociado a enteropatía, linfoma de células del manto y linfoma folicular.⁵

Los LNH de estómago, glándulas salivales y tiroides frecuentemente están más localizados, mientras que los linfomas extraganglionares de pulmón, hígado, hueso y testículo son en su mayor parte diseminados. Ciertos sitios extraganglionares tienen un patrón característico de enfermedad de células B o T, lo cual se debe al sitio en que la célula de linfoma prolifera.⁷

La distribución por edad y sexo es muy similar a la de los linfomas ganglionares. Se presentan con mayor frecuencia en estadios localizados (IE-IIIE). Los LEP pueden aparecer en cualquier parte del organismo. La tabla 3 resume la localización de los sitios específicos de los linfomas extraganglionares. De esta forma, los signos y síntomas en la presentación dependen ampliamente de la localización del tumor. Generalmente en los linfomas de origen extraganglionar es menos frecuente la presencia de síntomas B respecto a los LNH ganglionares.⁷

Los linfomas de testículo y tiroides se presentan casi exclusivamente en pacientes >50 años, mientras que una incidencia significativamente alta de linfomas hepáticos e intestinales están asociados a edad joven. Los linfomas de tiroides y glándulas salivales se presentan con mayor frecuencia en mujeres, mientras que los linfomas intestinales y pulmonares a menudo se observan más en hombres.^{3,4,5,7}

Tabla 3. Sitios anatómicos de linfomas extraganglionares primarios

Sitios comunes	Sitios de presentación poco frecuente
Estómago	Pulmón
Piel	Mama
Estructuras de Anillo de Waldeyer	Tracto genital femenino
Nasofaringe y orofaringe	Riñón
	Vejiga urinaria
	Tejidos blandos extradurales
Sitios menos comunes	Sitios de muy rara presentación
Anexos oculares	Dura madre (3%)
Senos paranasales	Corazón (1.3%)
Glándula tiroides	Pleura
Cerebro	Intravascular
Hueso	Tejidos blandos
Testículo	

Estadificación

El procedimiento y sistema de estadificación que se aplica a los linfomas ganglionares y LEP es básicamente la clasificación de Ann Arbor (Tabla 4), con algunas excepciones, como el empleo de la clasificación de Lugano (*Lugano Staging System*) para los linfomas gastrointestinales (Tabla 5), el uso del sistema TNMB para los linfomas cutáneos (Tabla 6) y Ann Arbor modificado para linfoma primario de testículo (Tabla 7). La única diferencia apreciable es que, en el caso de los linfomas de presentación extraganglionar, el término “E” suele aplicarse en un sentido más amplio al referirse a todas las presentaciones extraganglionares, sean o no extralinfáticas, con posible excepción del bazo.⁸

Tabla 4. Clasificación de Ann Arbor con modificación de Cotswolds

Estadio I. Compromiso de una región ganglionar o estructura
Estadio II. Compromiso de dos o más regiones ganglionares sobre el mismo lado del diafragma (número de sitios anatómicos se indica por un subscrito)
Estadio III. Compromiso de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma
Estadio III ₁ . ± compromiso de bazo, hilio esplénico, ganglios portales o celiácos
Estadio III ₂ . Con compromiso de ganglios meséntéricos o paraorticos
Estadio IV. Compromiso de uno o más sitios extraganglionares
A. Ausencia de síntomas constitucionales
B. Fiebre, pérdida de peso de >10% en 6 meses o sudoración nocturna
X. Enfermedad voluminosa (ensanchamiento del mediastino >33% o >10 cm)
E. Compromiso de un sitio extraganglionar contiguo o proximo a sitio ganglionar conocido

Tabla 5. Sistema de estadificación de Lugano para linfomas gastrointestinales

Estadio I. Tumor confinado a tracto gastrointestinal. Lesión primaria única o múltiple. No lesiones contiguas.
Estadio II. El tumor se extiende al abdomen. Este además se subdivide en base al compromiso ganglionar:
<ul style="list-style-type: none"> • Estadio II₁: compromiso de nodulos locales (nodulos para-gástricos para linfoma gástrico o nodulos para-intestinales para linfoma intestinal) • Estadio II₂: compromiso de nodulos distantes (para-aóticos, para-cavales, pélvicos, o nodulos inguinales para la mayoría de los tumores; nodulos mesentéricos en el caso de linfoma intestinal) • Estadio IIE: el tumor penetra la serosa comprometiendo tejidos u organos abyacentes
Estadio III: no hay estadio III de enfermedad en este sistema
Estadio IV: compromiso extraganglionar diseminado o compromiso supradiafragmático ganglionar concomitante

Tabla 6. Sistema de estadificación TNMB para linfomas cutáneos

<i>Estadio clínico</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>B</i>
IA	T1	N0	M0	B0 o B1
IB	T2	N0	M0	B0 o B1
IIA	T1 o T2	N1 o N2	M0	B0 o B1
IIB	T3	N0 a N2	M0	B0 o B1
IIIA	T4	N0 a N2	M0	B0
IIIB	T4	N0 a N2	M0	B1
IV A1	T1 a T4	N0 a N2	M0	B2
IV A2	T1 a T4	N3	M0	B0 a B2
IVB	T1 a T4	N0 a N3	M1	B0 a B2

Tabla 7. Criterios Ann Arbor modificados para estadificación de Linfoma testicular primario

Estadio IE: compromiso testicular unilateral o bilateral

Estadio IIE: compromiso testicular unilateral o bilateral con nodulos linfoides locoregionales (iliacos y/o para-aorticos)

Estadio avanzado III/IV: compromiso testicular unilateral o bilateral con compromiso de nodulos a distancia y/o sitios extraganglionares

Pronóstico

Existe controversia en cuanto al pronóstico de los LEP con respecto a los ganglionares con un estadio similar a la presentación. Los linfomas ganglionares y extraganglionares comparten muchos factores pronósticos (estadios, síntomas B, carga tumoral, DHL, tipo histológico, etc.). En general, no hay diferencias globales relevantes, pero es necesario hacer una distinción en función de la localización primaria del linfoma y también de la histología; entre linfomas ganglionares y extraganglionares el subtipo histológico es sin duda el principal predictor pronóstico. El órgano primario de origen constituye el principal factor característico entre linfomas extraganglionares agresivos. Esto se debe parcialmente a diferencias en la historia natural de la enfermedad, pero principalmente a diferencias en las estrategias de tratamiento, las cuales están relacionadas a problemas orgánico específico.^{3,5}

Tratamiento

El tratamiento de los LEP, siempre debe abordarse con una intención curativa. Los casos en los que de primera intención se plantea un tratamiento paliativo son poco frecuentes y generalmente son aquellos en los que el estado general del paciente o la localización de la enfermedad no permiten un tratamiento radical.

La decisión de un tratamiento local frente a uno sistémico depende del tipo histológico y de las características del tumor, incluyendo el origen primario, la extensión y los factores pronósticos.

Aunque la mayoría de los LEP se presentan localizados y, por tanto, accesibles a tratamientos locales (cirugía o radioterapia) en muchos casos existe diseminación subclínica desde el inicio, como se demuestra por el elevado índice de recaídas cuando se emplean únicamente estas modalidades terapéuticas. Por tanto, en la mayor parte de los enfermos estarán indicados tratamientos sistémicos.^{2, 16}

La cirugía desempeña un papel relevante en el diagnóstico, pero actualmente su papel terapéutico está en desuso. Sin embargo, existen circunstancias específicas de tratamiento donde la cirugía es benéfica, como en los casos que se presentan con obstrucción inminente de la vía aérea en los que la traqueostomía es necesaria para la preservación de la vía

aérea; la laminectomía para liberar compresión de cordón espinal, esplenectomía en linfomas esplénicos primarios o tumores esplénicos. La orquiectomía es un procedimiento diagnóstico y terapéutico en linfoma testicular primario. Los pacientes que se presentan con fracturas óseas pueden requerir estabilización quirúrgica. Aunque el manejo quirúrgico frecuentemente es una medida de soporte, puede ser terapéutico, como en el linfoma testicular primario y linfoma esplénico primario. En los linfomas tipo MALT, la cirugía también juega un papel importante en localizaciones primarias de pulmón y piel donde puede ser posible la escisión completa. Las resecciones pueden ser útiles como parte de la modalidad terapéutica combinada del linfoma intestinal, testicular y otros sitios. Sin embargo, la cirugía suprarradical debe evitarse por el compromiso funcional (gastrectomía, cistectomía) o cosmético (mastectomía, parotidectomía) que condiciona.²

La radioterapia, sola o en combinación, es un tratamiento local eficaz, y puede sustituir a la cirugía en la mayoría de los casos en los que se considere necesario aplicar una modalidad terapéutica local; permite además el control de la enfermedad a largo plazo en muchos LEP indolentes . Debe irradiarse sólo el campo involucrado y la primera estación ganglionar adyacente; las dosis oscilan entre 30 y 35 Gy.^{2, 14,15}

Existen numerosas razones que apoyan el empleo de quimioterapia en los LEP localizados, sobre todo el elevado índice de recaídas cuando no se administra. En los linfomas indolentes pueden emplearse agentes alquilantes en monoterapia (ciclofosfamida, clorambucil), análogos de las purinas (fludarabina) o combinaciones de quimioterapia, generalmente sin antraciclinas. La recomendación general debe de ser la aplicación de esquemas de quimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona) o similares en todos los casos de LEP de histología agresiva. Los linfomas agresivos (Burkitt o tipo Burkitt y linfoblástico deben tratarse con esquemas de quimioterapia diseñados específicamente para estas situaciones. Además, existen algunas localizaciones que requieren manejo específico, en especial los linfomas de SNC.^{2, 14}

Los avances recientes en la definición de agentes etiológicos en linfoma tipo MALT han abierto la puerta a nuevas intervenciones terapéuticas que orientan al origen de estimulación antigénica. Se han alcanzado buenos resultados con el tratamiento antibiótico de los linfomas tipo MALT conjuntival basándose en los resultados del tratamiento de erradicación de H Pylori en el caso del linfoma gástrico tipo MALT.

La marcada variabilidad en las características clínico patológicas de los LEP, así como de algunos procedimientos y sistemas de clasificación, son razones importantes para considerar una breve revisión de los diferentes sitios de origen de estos linfomas.

JUSTIFICACIÓN

Existen escasos reportes en la literatura de la incidencia de los Linfomas no Hodgkin Extraganglionares Primarios y sobre los tipos y su localización específica; además se conoce poco sobre la frecuencia de este tipo de linfomas en países en desarrollo, la cual sin embargo, parece ser alta. Se ha demostrado un rápido incremento en la incidencia de los linfomas extraganglionares que en la de las formas ganglionares. El mayor aumento ha sido observado en los linfomas primarios del SNC y de los anexos oculares. Aún cuando se piensa que es probable que los LEP sean más frecuentes en países en vías de desarrollo como el nuestro existen pocas publicaciones en las que se demuestre la incidencia exacta en estos países. Este es el caso de México en el que no existe un registro de la incidencia general de este tipo de linfomas.

La importancia de este estudio radica en que al conocer la incidencia de LEP, su distribución de acuerdo a edad, sexo y tipo histológico en el Hospital General de México, nos permitirá confirmar lo que se menciona en la literatura internacional, con respecto a la incidencia en nuestro hospital, que al ser un hospital de tercer nivel y de concentración, representa una muestra significativa de lo que sucede en el país. Además, esta información permitirá posteriormente la realización de estudios donde se planeen estrategias terapéuticas adecuadas para cada uno de los LEP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital General de México no existe un registro de la incidencia de los linfomas no Hodgkin extraganglionares primarios, que permita la planeación de estrategias diagnósticas y terapéuticas específicas para cada localización específica.

OBJETIVOS:

Objetivo general

Conocer la incidencia de Linfomas no Hodgkin extraganglionares primarios en el servicio de Hematología del Hospital General de México del 1° enero del 2000 a 30 junio del 2010

Objetivos específicos

- Enumerar el total de pacientes diagnosticados con LNH
- Determinar la frecuencia de LEP y LG
- Variabilidad del diagnóstico a través del tiempo
- Identificar los diferentes sitios de origen de LEP
- Conocer la variabilidad del tipo histológico de acuerdo al sitio de primario.
- Determinar la frecuencia de LEP por tipo Histológico.
- Conocer el número de pacientes que inicio tratamiento
- Tipo de tratamiento recibido en forma inicial: radioterapia, quimioterapia.
- Número de pacientes que finalizaron el tratamiento de primera línea y respuesta al tratamiento
- Mortalidad y causas de mortalidad

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trató de un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin tratados en el Servicio de Hematología en el periodo comprendido de 1° de Enero del 2000 al 30 de junio 2010, se seleccionaron aquellos en los que se había diagnosticado LEP, posteriormente se estudiaron los que cumplieron con los siguientes:

Criterios de Inclusión:

- Diagnóstico de LNH establecido en tejido extraganglionar (por ej gástrico, cutáneo, MALT, SNC, testículo, pulmón, tiroides, amígdalas), confirmado por estudio histopatológico y sin enfermedad ganglionar distante después haberse realizado los estudios de estadificación .
- Diagnóstico de LNH establecido en tejido extraganglionar en aquellos casos donde el tejido extraganglionar constituya la mayor parte del tejido tumoral.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de LNH establecido en tejido extraganglionar en los que no fue posible establecer el sitio primario de origen

Criterios de eliminación:

- Expedientes incompletos

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Número de años cumplidos	Numérica	Discreta
Genero	Femenino Masculino	Nominal	
Localización	Centrofacial Anillo de Waldeyer Cavidad Oral Anexos oculares Estómago Intestino delgado y grueso Piel Mediastino Pulmón Pleura Testículo SNC Tejidos blandos Tracto genitorinario Hueso	Nominal	
Variedad histológica del linfoma	DCG B MALT Folicular LLP Manto Linfoplasmácitico LCGBPM LPC Cutáneo centrofolicular Cutáneo B de células grandes Tipo Burkitt T periférico T periférico, inespecífico T/NK tipo nasal Células grandes anaplásico T Cutáneo anáplastico T Micosis fungoide Cutáneo T periférico	Nominal	
Origen celular	B T	Nominal	

Definición operacional de las variables (continuación)			
Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de Medición
Estudios de Etadificación utilizados	TAC PET-CT IRM Endoscopía Punción Lumbar Biopsias	Nominal	
Fecha de diagnóstico	Día/mes/año	Nominal	
Estadio clínico	I II III IV	Nominal	
Recibio tratamiento	Sí No	Nominal	
Esquemas de tratamiento	CHOP COP CHOP-R COP-R CHOP- QTI EPOCH DA-MTX MTX-Vincristina. Prednisona Ciclofosfamida- metotrexate- prednisona HCVAD Radioterapia Quirúrgico PUVA Erradicación H. Pylori Ninguno	Nominal	
Respuesta al tratamiento	Completa Parcial Refractario	Nominal	
Estado actual	Vivo Vivo en remisión Vivo en actividad Muerto en remisión Muerto en actividad	Nominal	
Fecha de la última consulta	Día/mes/año	Nominal	

Definición operacional de las variables (continuación)			
Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Causas de muerte	Neumonía Sepsis FOM HTDA Evento vascular cerebral No relacionado a linfoma Choque hipovolémico Síndrome de lisis tumoral		

ANÁLISIS DE DATOS:

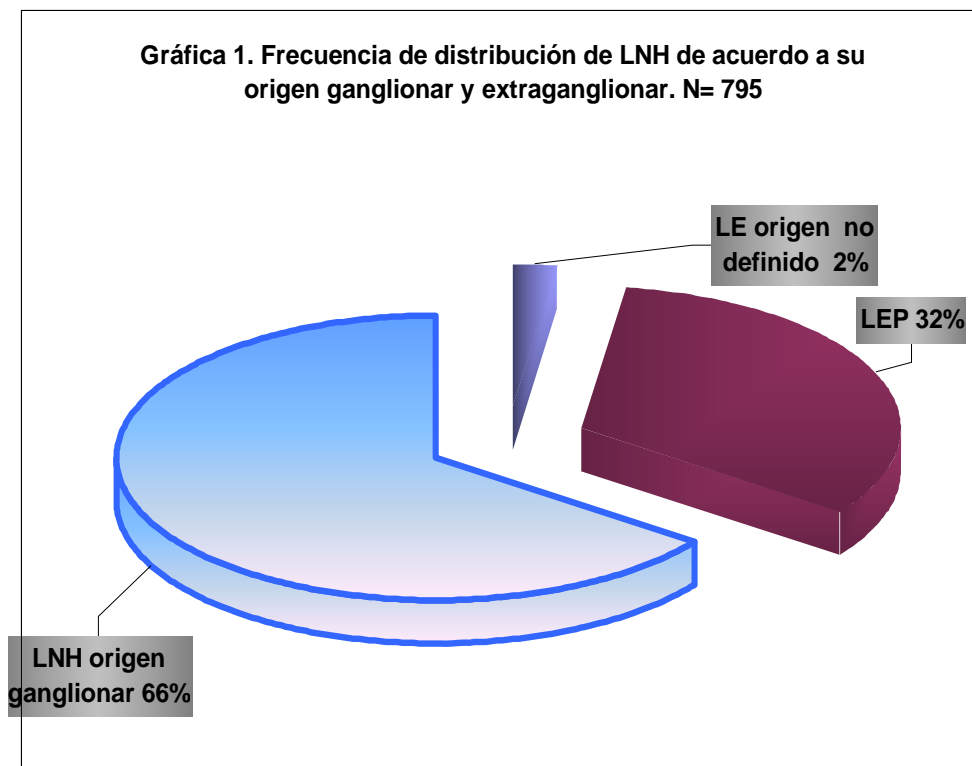
Se formó una base de datos en Excel de Office XP, la cual se transfirió al programa SPSS versión 18, para realizar el análisis estadístico de tipo descriptivo y obtener medidas de tendencia central y de dispersión de las variables bajo estudio.

Los resultados se presentaron en tablas y graficas.

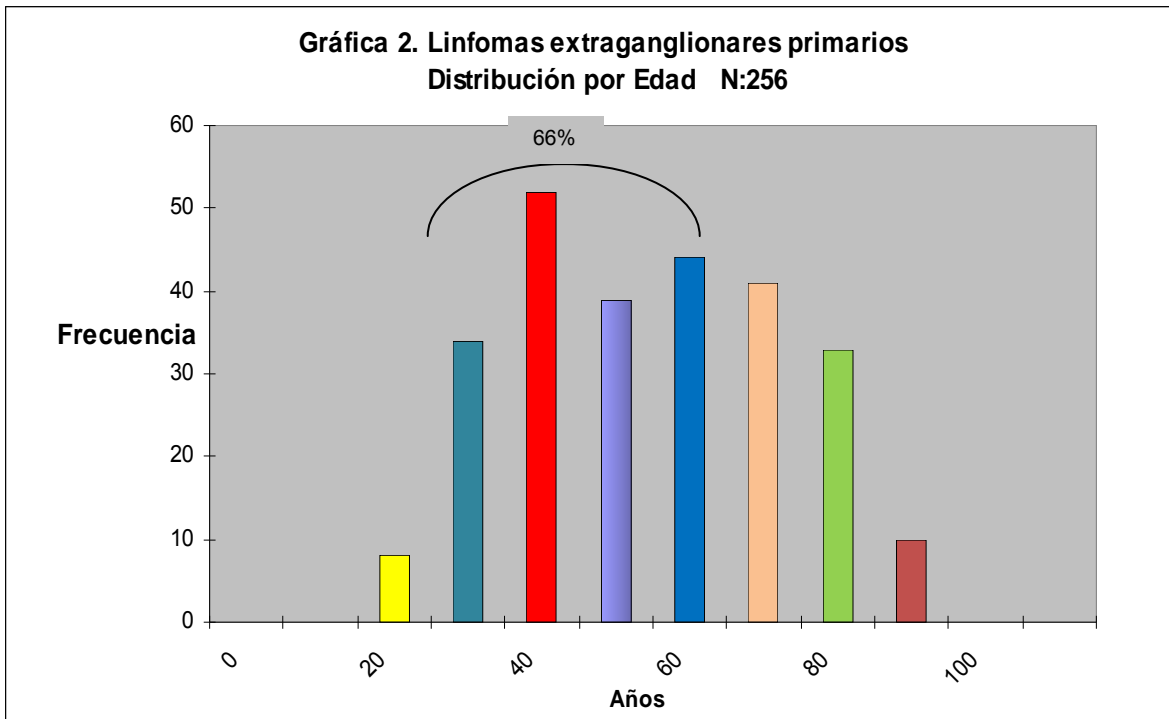
RESULTADOS

Datos Demográficos

Durante el periodo que comprendió el estudio se diagnosticaron 795 pacientes con linfoma no Hodgkin. De éstos, 521 fueron de localización ganglionar y 274 extraganglionar ; 18 casos fueron excluidos por carecer de estudios de estadificación que confirmaran su origen extraganglionar primario. Sólo en 256 casos logró establecerse el diagnóstico de *linfoma extraganglionar primario (LEP)* que representaron el 32% del total de linfomas no Hodgkin diagnosticados en el período del estudio. **(Gráfica 1)**



Los LEP predominaron discretamente en el género masculino (138 vs 118), la mediana de presentación fue de 50 años con un rango de 16 a 88 años, la con mayor incidencia se encontró en la quinta década de la vida con el 20% de los casos aunque el 66% de los enfermos entre los 32 y 68 años de edad **(Gráfica 2)**.



Distribución Anatómica

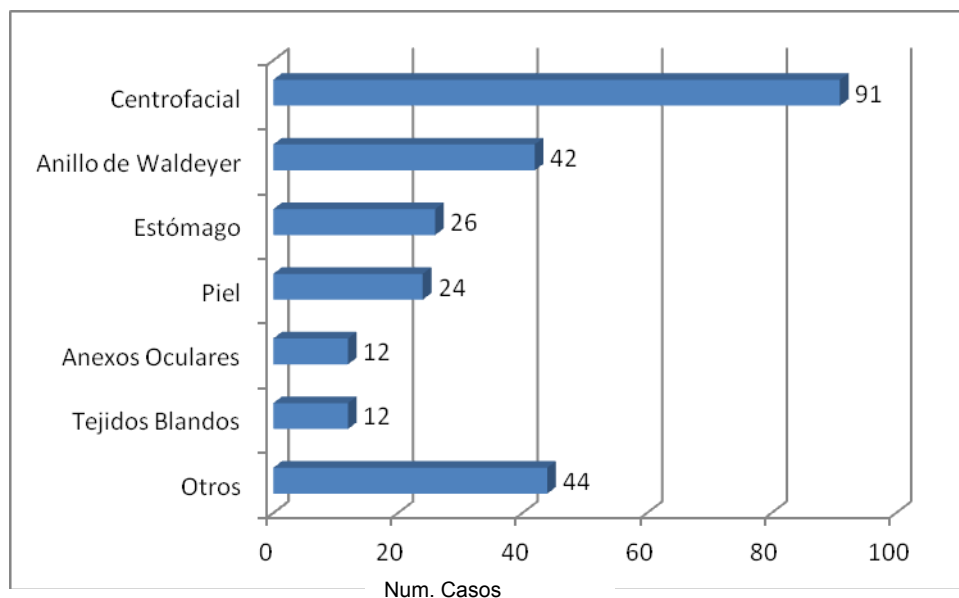
En la Tabla 1 se muestra la distribución de LEP por sitio anatómico y origen celular. En orden de frecuencia ocuparon el primer lugar los linfomas de localización centrofacial (senos paranasales, nariz, nasofarínge) seguidos de anillo de Waldeyer, estómago, piel, tejidos blandos y anexos oculares y otras localizaciones con frecuencia menor al 10%. **(Gráfica 3)**.

Tabla 1. Distribución de LEP por sitio y origen celular

Localización	Frecuencia	Origen celular		
		B (%)	T (%)	Sin IFT (%)
Centrofacial	91 (36)	17	61	23
Anillo de Waldeyer	42 (16)	57	5	38
Estómago	26 (10)	89	0.0	11
Piel	24 (9)	38	58	4
Anexos oculares	12 (5)	75	0.0	25
Tejidos blandos	12 (5)	100	0.0	0.0
Intestino delgado	9 (4)	67	22	11
Parótida	8 (3)	50	0.0	50
Paladar	5 (2)	60	0.0	60
Recto	4 (2)	67	22	11
SNC	3 (1)	25	25.0	50
Encía	3 (1)	33	33	33
Pleura	3 (1)	100	0.0	0.0
Colon	2 (0.8)	50	50	0.0
Ano	2 (0.8)	50	0.0	50
Cérvix	2 (0.8)	100	0.0	0.0
Hueso	2 (0.8)	100	0.0	0.0
Epiglotis	1 (0.6)	100	0.0	0.0
Carrillo	1(0.6)	0	0.0	100
Mediastino	1 (0.6)	100	0.0	0.0
Mama	1 (0.6)	50	50	0.0
Trompa de Falopio	1 (0.6)	100	0.0	0.0
Testículo	1 (0.6)	0	0.0	0.0

En anillo de Waldeyer, estómago, intestino delgado, colon, tejidos blandos y cavidad oral predominaron los linfomas de inmunofenotipo B, mientras que en sitios centofaciales y piel predominaron los linfomas T. En 22% de los casos no se hizo el inmunofenotipo. (Tabla 1)

**Gráfica 3. Linfomas Primarios extraganglionares
Distribución por sitio N=256**



Clasificación Histopatológica.

Se realizó inmunohistoquímica en 198/256 casos. Los linfomas de estirpe B representaron el 61% y el resto fueron T, predominaron los subgrupos DCG y T periférico, respectivamente. La gráfica 4 muestra la distribución desde el punto de vista inmunológico.

Variación de la incidencia de linfomas extraganglionares

En la Tabla 2 se observa un discreto incremento en el diagnóstico de LEP del año 2000 a 2005, a partir de esta fecha, el número de casos diagnosticados anualmente no varió de forma significativa. La incidencia anual por sitio anatómico se mantuvo constante.

Gráfica 4 Linfomas Extraganglionares Primarios
Distribución de acuerdo a origen celular

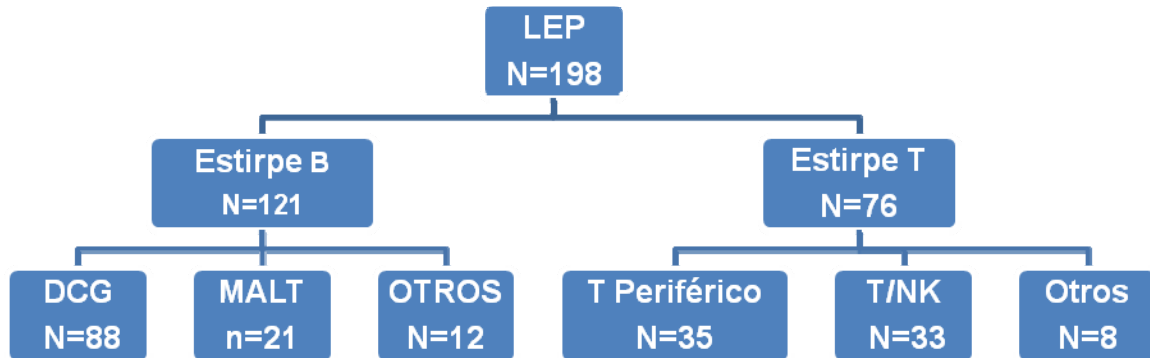
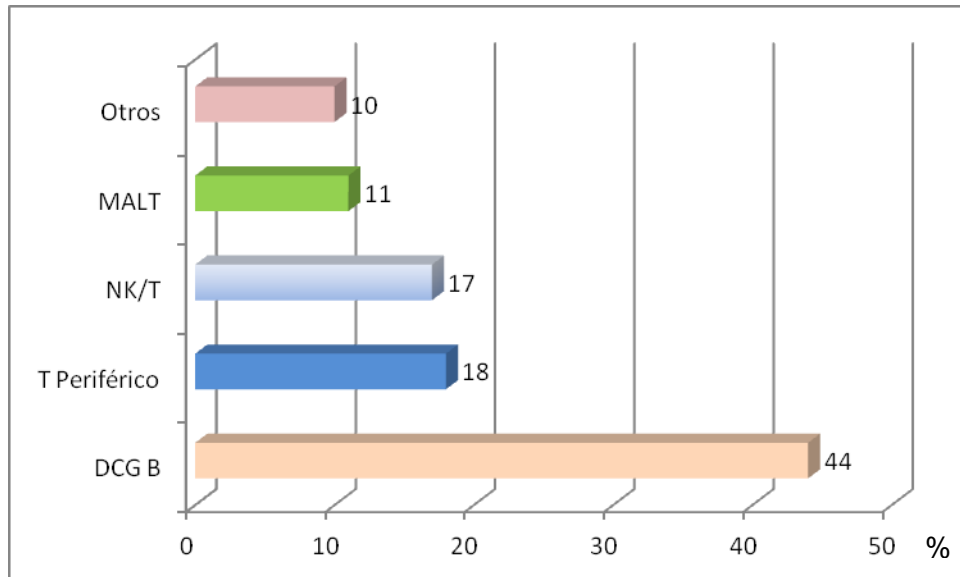


Tabla 2. Linfomas Extraganglionares Primarios
Diagnóstico por año n=256

Localización	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Cabeza y cuello	9	15	12	15	19	22	23	11	13	18	6
Tracto gastrointestinal	1	3	3	3	3	4	7	8	2	4	2
Piel	3	2	1	3	3	5	2	1	6	2	2
Otros	1	2	1	1	3	3	2	6	1	8	2
Total	13	22	17	22	28	34	34	26	22	32	6

Cuando se analizó nuestra serie para los subtipos histopatológicos, independientemente del origen inmunológico, nuevamente el LDCG fue el más frecuente con casi la mitad de los casos seguido del Linfoma T periférico y del NK/T, como se muestra en la gráfica 5. Las variedades menos comunes incluyeron linfoma folicular, linfoma de linfocitos pequeños, Burkitt, linfoplasmacítico cutáneo centrofolicular, micosis fungoide, anaplásico T cutáneo, T periférico, células B grandes mediastinal, cutáneo difuso de células grandes B y quedaron incluidos en el rubro de otros.

**Gráfica 5 Linfomas Extraganglionares Primarios
Distribución de acuerdo a variedad histopatológica
N=198**



Linfomas Extraganglionares Primarios por Región Anatómica

Para su análisis, los linfomas se agruparon por regiones o sistemas de la siguiente forma:

- cabeza y cuello: 64%
- tracto gastrointestinal: 17%
- piel: 9%
- sitios poco frecuentes: 10%

Linfomas de cabeza y cuello

En este grupo se incluyeron las siguientes localizaciones:

- **centrofacial** (senos paranasales y nariz)
- **anillo de Waldeyer** (tejido linfoide nasofaríngeo, orofaríngeo y amígdalas linguales)
- **cavidad oral** (encía, glándulas salivales, epiglotis, carrillos, paladar)
- **anexos oculares** (párpado, conjuntiva, glándula lagrimal).

Los linfomas de anillo de Waldeyer predominaron en mujeres, los de cavidad oral en hombres, mientras que no se identificó un predominio franco de género en los centrofaciales ni de anexos oculares. Los pacientes en la 7a década de la vida fueron más afectados por linfomas de anillo de Waldeyer, los pacientes más jóvenes cursaron con linfomas centrofaciales. En esta región se encontró el mayor número de pacientes con serología positiva para VIH (virus de inmunodeficiencia humana) Tabla 3

**Tabla 3. Linfomas Extraganlionares Primarios.
Características demográficas de cabeza y cuello n=163**

Localización	Género	Edad	VIH
Centrofacial	H:M (1.1:3)	42 años	4
AW	H:M (1:2)	62 años	1
Cavidad oral	H:M (2:1)	49 años	4
Anexos oculares	H:M (1:1)	54 años	0

La frecuencia de presentación se muestra en la gráfica 6. La localización centrofacial fue predominante en este grupo (91/161)

Los LDCG fueron los más frecuentes en esta región anatómica, predominando en anillo de Waldeyer y cavidad oral, mientras que los linfomas MALT predominaron en anexos oculares. Casi la mitad de los linfomas centrofaciales fueron de de estirpe NK/T y una tercera parte fueron T. Tabla 4

Gráfica 6 Linfomas Extraganglionares Primarios
Linfomas de Cabeza y Cuello N=163

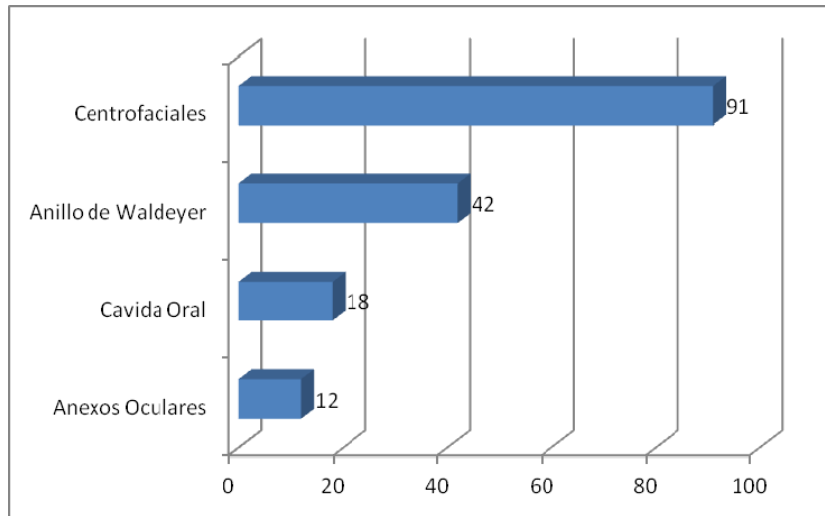


Tabla 4. Linfomas Extraganglionares Primarios
Variedades histopatológicas en cabeza y cuello n=163

Localización	DCG (%)	MALT (%)	Folicular (%)	LLP (%)	Tipo Burkitt (%)	Subtotal LNH B	T/NK (%)	T peri. (%)	T inespecíf. %	Subtotal LNH T	Total LNH %
Centofacial	14	9				23	45	32		77	100
AW	77	12		4		93	7			7	100
Cavidad oral	70	10			10	90			10	10	100
Anexos oculares	22	67	11			100				0	100

Con respecto a la estadificación de los linfomas de cabeza y cuello, el 85% de los pacientes se encontraron en estadios clínicos localizados (143). El 15% (14) de los pacientes con linfomas centofaciales a diferencia de lo que ocurrió con otras localizaciones como se muestra en la tabla 5.

**Tabla 5. Linfomas Extraganglionares Primarios
Estadio clínico Ann Arbor n=161**

Localización	EC I	EC II	EC III	EC IV
Centrofacial	45	30	10	14
Anillo de Waldeyer	13	27	1	1
Cavidad Oral	3	11	2	2
Anexos oculares	9	1	2	0

Linfomas de localización centofacial

En los linfomas de localización centofacial (91 pacientes) fué evidente la mayor frecuencia de linfomas de células T, encabezada por los linfoma T/NK en un 45% y T periférico 32%. Los linfomas de células B representaron un 23%, predominando el linfoma difuso de células grandes. Se revisó de forma intencionada la determinación de Virus Epstein Bar (VEB), pero los resultados fueron tan pocos que no fue posible reportarlos.

En cuanto a la extensión de la enfermedad, 82.5% de los pacientes se encontraron en etapas localizadas (I y II) y sólo 17.5% un estadio clínico avanzado (III y IV) por infiltración a médula ósea y SNC (Tabla 5).

Setenta y nueve pacientes con linfoma centofacial recibieron tratamiento. La mayoría recibió quimioterapia (92%) y 8% radioterapia como primera línea. CHOP fue el esquema más utilizado (86% de los casos), aunque un poco menos de la mitad (48%) completó los ciclos

programados. La tasa de respuesta fue de 48% (39% y 8 % para remisión completa (RC) y respuesta parcial (RP), respectivamente). Diez y seis pacientes; la sepsis la causa de en la mitad de los pacientes. (Tabla 6)

Linfomas de anillo de Waldeyer

Siguieron en frecuencia a los centofaciales con 42 pacientes. En esta localización predominaron los linfomas B. Destacaron los LDCG linfomas difusos de células grandes en 80% de los pacientes. La mayoría (95%) se encontró en etapas clínicas tempranas, Tabla 5. El 83% recibió quimioterapia recibieron tratamiento, la mayoría con CHOP. Se obtuvo respuesta en el 94% de los casos. La mortalidad se presentó en el 5% y estuvo asociada a neumonía y sepsis. (Tabla 6).

Linfomas de la cavidad oral

Representaron el 11% de los casos en este grupo, tabla 4. Los linfomas difuso de células grandes (70%), tipo MALT (10%) y Burkitt (10%) fueron las variedades histológicas de origen B encontradas y el linfoma T inespecífico (10%); el 80% se encontró en estadio clínico localizado (I y II). El 70% recibió tratamiento, los esquemas de primera línea utilizados fueron CHOP (78.5%), Hiper-CVAD (Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) y EPOCH (Etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina) 7%, cada uno. La remisión completa se alcanzó en el 78.5% de los casos. La mortalidad fue del 11% y estuvo relacionada a sepsis y falla orgánica múltiple. (Tabla 6).

Linfomas de anexos oculares

Los LEP de anexos oculares ocuparon el último lugar en frecuencia en esta región (7%). Predominaron los linfomas tipo MALT en 67%. La mayoría (83%) se encontró en un estadio clínico localizado al diagnóstico. (Tabla 6) 67% de los pacientes recibió tratamiento. 6/8 con CHOP en el 75%, la tasa de respuesta fue del 88%. No se registró mortalidad en este grupo (Tabla 6).

**Tabla 6. Linfomas Extraganglionares Primarios
Tratamiento y Mortalidad en cabeza y cuello n=136**

Localización	Centrofacial	AW	Cavidad Oral	Anexos oculares	Total
Recibieron tratamiento	79	35	14	8	136
Tipo de tratamiento					
Sistémico	73	35	13	8	129
Radioterapia	6	0	1	0	7
Esquema					
CHOP	68	33	11	6	118
R-CHOP	0	1	0	0	7
COP	2	1	0	0	3
COP-R	0	0	0	1	1
DA MTX	2	0	0	0	2
CHOP-QTX IT	1	0	0	0	1
HCVAD	0	0	1	0	1
Mitoxantrona-Fludarabina	0	0	0	1	1
EPOCH	0	0	1	0	1
Respuesta a tratamiento					
Completa	31	32	11	5	
Parcial	7	1	2	0	10
Refractarios	38	2	1	3	44
En tratamiento	1	0	0	0	1
Fallecimiento	16	2	2	0	20
Causas de muerte					
Sepsis	8	1	1	0	10
Falla Orgánica múltiple	4	0	1	0	5
Neumonía	1	1	0	0	2
TEP	1	0	0	0	1
CID	1	0	0	0	1
Causa no relacionada a linfoma	2	0	0	0	2

Linfomas del Tracto Gastrointestinal (LTGI)

Los linfomas del tracto gastrointestinal con 43 casos representaron el 5% de todos los casos de LNH estudiados y el 17% de los LEP .

La localización más común fue estómago (60%) seguido de intestino delgado y intestino grueso (en esta localización se incluyeron colon, recto y ano (Tabla 8).

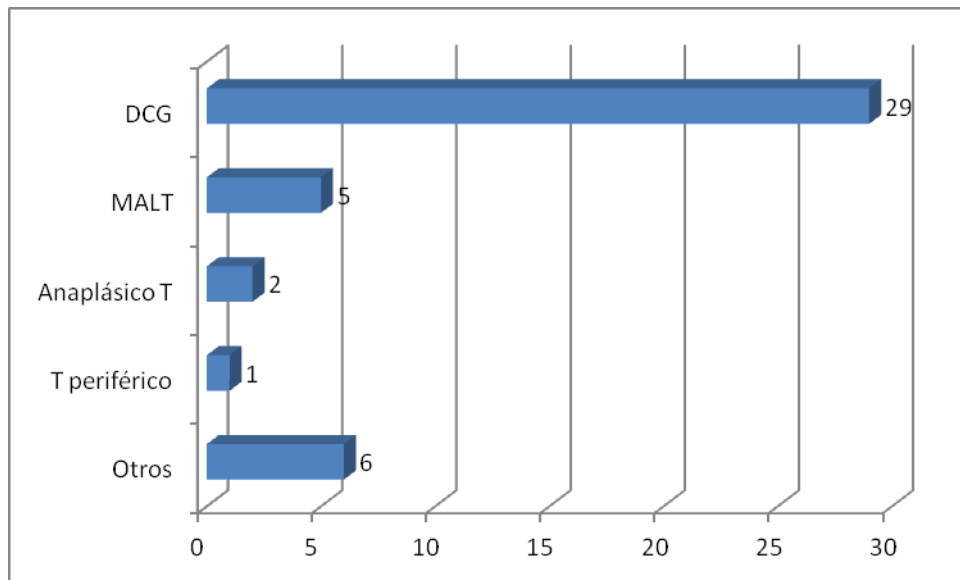
Los linfomas localizados en este último sitio se presentaron con mayor frecuencia en hombres (relación H:M 2:1). (Tabla 7)

El linfoma difuso de células grandes fue el más frecuente en este grupo (77%). Casi el 10% de los pacientes tuvo serología positiva para VIH. (Gráfica 7).

**Tabla 7. Linfomas Extraganjionares Primarios
Características demográficas linfomas del tracto gastrointestinal n=43**

Localización	Frecuencia	Género	Edad	VIH
Estomago	60%	H:M (1:1)	55 años	1
Intestino delgado	21%	H:M (1:1)	53 años	0
Intestino grueso	19%	H:M (2:1)	38 años	3

**Gráfica 7. Linfomas Extraganjiones Primarios
Variedad histopatológica en Tracto Gastrointestinal n=43**



Utilizando el sistema de estadificación de Lugano, el 79% se encontraron en un estadio localizado (I y II). En los casos avanzados se detectó infiltración del SNC (12%) y de médula ósea (7%). (Tabla 8)

**Tabla 8. Linfomas Extraganglionares Primarios
Estadio Clínico según Lugano n=43**

Localización	EC I	EC II	EC III	EC IV
Estomago	10	12	1	3
Intestino delgado	4	2	1	2
Intestino grueso	5	1	1	1

La proporción de pacientes que recibió tratamiento fue similar a las localizaciones anteriores (72%) [Tabla 9]. Nuevamente, el régimen más empleado fue CHOP (74%), aunque es importante señalar que solo el 10% se administró rituximab, ya sea asociado a CHOP o a COP. El 49% de los pacientes completó el tratamiento, 86% integró remisión completa. Solo un paciente positivo para VIH recibió algún tipo de tratamiento. Se documentó infección por *H. pylori* en dos casos, ambos en EC I, después del tratamiento de erradicación alcanzaron remisión completa y siguen vivos en remisión completa. Ningún paciente fue tratado inicialmente con cirugía o radioterapia. Fallecieron 4 pacientes, 2 por falla orgánica múltiple, uno por sepsis y otro por neumonía.

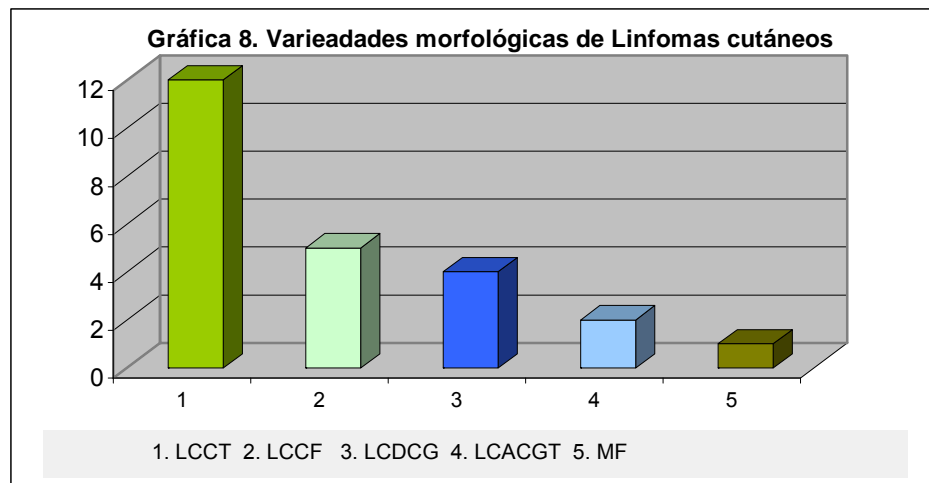
Tabla 9. Linfomas Extraganglionares Primarios
Características del tratamiento y mortalidad de linfomas del tracto gastrointestinal n=31

Recibieron tratamiento	31
Tipo de tratamiento	
Sistémico	31
Radioterapia	0
Quirúrgico	0
Esquema	
CHOP	23
R-CHOP	2
COP	2
COP-R	1
EPOCH	1
Erradicación H. pylori	2
Respuesta al tratamiento	
Completa	18
Parcial	0
Refractarios	12
En tratamiento	1
Fallecimiento	4
Causas	
Sepsis	1
Falla Orgánica múltiple	2
Neumonía	1

Linfomas cutáneos

Los linfomas cutáneos (LC) ocuparon el tercer lugar (24/256). Predominaron en el género masculino (relación H:M 3:1).

En su mayoría fueron de células T (63%), la mitad de los casos correspondió al linfoma T periférico. Llama la atención que sólo se encontraron dos casos de micosis fungoides y a ninguno se le realizó inmunohistoquímica. Más de la mitad de los casos se encontró en EC II de acuerdo al Sistema TNM. (Gráfica 8)



Se identificaron tres variedades terapéuticas de primera línea. El 86% de los pacientes ameritó tratamiento sistémico con quimioterapia [CHOP, Ciclofosfamida-metotrexate-prednisona (CFM-MTX-PDN)]; PUVA y radioterapia. No se registro mortalidad en este grupo de linfomas.(Tabla 10)

Tabla 10. Linfomas Extraganglionares Primarios
Características del tratamiento y mortalidad de
linfomas cutáneos n=21

Recibieron tratamiento	21
Tipo de tratamiento	
Sistémico	15
Radioterapia	3
PUVA	3
Tipo de esquema	
CHOP	14
CTX-MTX-PDN	1
Tratamiento completo	14
Respuesta al tratamiento	
Completa	13
Parcial	0
Refractarios	0
En tratamiento	1

Linfomas de Tejidos Blandos

Representaron el 1.5% de todos los LNH estudiado con 12 casos identificados; afectó por igual a hombres y mujeres. La edad mediana de presentación fue de 43 años. La mayor parte de los linfomas fueron B (11/12). Predominaron los LDCG (8/12), seguidos de LLP (2/12) y tipo MALT y T periférico (un caso, respectivamente). Dos pacientes cursaron con infiltración de la MO; el resto de los pacientes presentaron enfermedad localizada.

Once pacientes fueron tratados, de ellos 10 con quimioterapia y uno con radioterapia. Se identificaron 4 regímenes diferentes de tratamiento sistémico (CHOP, COP, CHOP-R y CHOP-DA MTX). El 90% recibió el tratamiento completo programado y todos integraron remisión completa. Sólo se registró una muerte, que ocurrió en el paciente con infiltración a MO y cuya causa fue un evento vascular cerebral hemorrágico no relacionado con la quimioterapia.

Linfomas en sitios poco frecuentes

En este grupo se incluyeron siete sitios anatómicos, en los que se encontraron menos de 5 pacientes (Tabla 10).

Tabla 10. Linfomas extraganglionares primarios en sitios poco frecuentes n= 13

Localización	Frecuencia Num. casos
SNC	3
Pleura	3
Hueso	2
Cérvix	2
Trompa de falopio	1
Mama	1
Testículo	1

En los linfomas de órganos reproductores femeninos los sitios comprometidos fueron cérvix (2 casos) y trompa de Falopio (1 caso) con edades de 27 y 34 años en el primer caso, 59 años en el segundo. En todos los casos la variedad histológica fue LDCG. Sólo las pacientes con linfoma de cérvix recibieron tratamiento. No se registró mortalidad en este grupo. (Tabla 10)

Los linfoma primario de SNC (LPSNC) predominaron en los varones, las edades fueron 41, 51 y 65 años. En dos de ellos la variedad histológica fue LDCG y en el otro, T periférico. Ninguno de los pacientes en este grupo presentó serología positiva para HIV. En dos de los casos se emplearon dosis altas de metotrexate (DA MTX) como tratamiento de primera línea; y en el tercero un esquema compuesto por dosis altas de metotrexate, vincristina y procarbazona. Un paciente falleció por sepsis.

La presentación primaria del linfoma en pulmón se presentó en 3 casos, dos de ellos varones. Las edades encontradas fueron 36, 66 y 75 años. Desde el punto de vista histopatológico fueron linfoma primario de cavidades con morfología linfoplasmacítico, LDCG (que se acompañó de infiltración a MO) y linfoma de tejido linfoide asociado a bronquios (BALT). El paciente con LPC presentó serología positiva para VIH y presentó además infiltración a glándula lagrimal. Los tres recibieron tratamiento con quimioterapia, se utilizaron CHOP (un caso) y COP (dos casos). El paciente con esquema CHOP no recibió el número de ciclos programados y se encontraba vivo en actividad; los pacientes con esquema COP, aun no finalizan los ciclos programados.

En esta serie sólo se encontraron 2 casos de linfoma óseo primario (LOP), los sitios del esqueleto afectados fueron iliaco, vértebra, costilla y fémur; en un hombre y una mujer, de 46 y 44 años, respectivamente. LDCG y linfoma linfoplasmacítico fueron las dos variedades morfológicas reportadas y en EC localizado (I y II). Los esquemas de primera línea utilizados fueron CHOP y CHOP-R, uno de los pacientes abandonó el tratamiento y el otro se encuentra actualmente en tratamiento.

Se encontró un solo caso en las siguientes localizaciones: mediastino, testículo y mama. Los dos primeros fueron LDCG y el último anaplásico T. Todos se encontraron localizados y tratados con CHOP, el paciente con linfoma mediastinal no respondió tratamiento y se trató posteriormente con radioterapia.

Discusión

Un elevado porcentaje de LNH se originan fuera del ganglio linfático y aún incluso en sitios que no contienen tejido linfoide. En la literatura internacional la proporción de LNH con presentación primaria en sitios extraganglionares es aproximadamente de 25 al 50%.⁵ La frecuencia de LEP en nuestro estudio fue de 32% del total de LNH, lo cual fue semejante a lo publicado en series de Estados Unidos, Holanda y Dinamarca.^{4,19}

Se ha notado tendencia al aumento de la incidencia de LEP en las últimas cuatro décadas. Este aumento ha sido atribuido en parte a los avances en los métodos diagnósticos. En nuestro parece haber un incremento en el diagnóstico de LEP del año 2000 al 2005.

Con respecto al género, hubo un discreto predominio de los LEP en los varones, similar a lo descrito en otras publicaciones.⁶ Sin embargo, en anillo de Waldeyer, la frecuencia fue mayor en el género femenino, lo cual difiere de lo reportado internacionalmente.²⁴

Similar a lo observado para Linfomas Ganglionares Primarios (LGP) en lo referente al incremento en la incidencia en función de la edad, también se ha conservado el mismo patrón para LEP, con una mediana de 60 años de edad, ligeramente mayor en el género femenino.⁶ En nuestra serie, a pesar de que también se corroboró el aumento a partir de la segunda década de la vida, nuestros pacientes fueron más jóvenes (mediana de 50 años) y esto difirió aún más en las mujeres, quienes tuvieron una mediana de 46 años.

Al comparar la incidencia de presentación de nuestros casos con otras series, se observa que en términos generales existe coincidencia en cuanto a los órganos que ocupan los primeros lugares, como son tracto gastrointestinal, orofaringe, nasofaringe y piel.^{4,18,25,26}

Un hallazgo significativo en nuestro medio fue la mayor frecuencia de linfomas de localización centrofacial, que se situó por encima de lo publicado en series de países occidentales y es más semejante con lo reportado en países asiáticos donde estos linfomas representan el segundo sitio extraganglionar más frecuente.²⁷

El predominio de linfomas de células B en tracto GI, AW, cavidad oral y anexos oculares coincide con lo señalado en estudios previos, así como el predominio de linfomas T en localizaciones como piel y nasofaringe.^{4,19,25,26} En general, 61% de los linfomas en nuestro

estudio fueron de origen celular B, en estadios de diferenciación centro germinal o postgerminal. Una explicación para la alta frecuencia de linfomas de células B puede ser el hecho de que los linfocitos B sufren expansión clonal durante la proliferación en el microambiente del centro germinal. Parece que los linfomas de células B a menudo necesitan estimulación que compromete el receptor antigénico u otros receptores antigénicos sobre la superficie de la célula de linfoma. Podría ser que el estímulo fuera el mismo en los diferentes sitios de origen de linfomas de células B. Los eventos genéticos tienen lugar en las células germinales y dan origen al linfoma de células B, no existen durante el desarrollo de los linfocitos T. Esta podría ser la razón para que los linfomas se originen más a menudo de células B en nuestra población, ya que la exposición antigénica a la que está sometida es muy alta y probablemente esté relacionada con el nivel socioeconómica.^{28,29}

La mayoría de los linfomas centofaciales fueron linfomas T periféricos y T/NK al igual que lo descrito en Asia Oriental (incluyendo Sureste de Asia, Sureste de China, Korea y Japón). Es también reconocida la elevada incidencia en países de Centroamérica (México y Guatemala) y Sudamérica (Perú).^{30,31,32} La similitud con respecto a la distribución de estos linfomas sugiere la presencia de factores genéticos. Probablemente esté asociado con la migración de las poblaciones de Asia al continente Americano.⁶ En un estudio multicéntrico que incluyó 22 centros de 13 países, se encontraron únicamente 136 casos de este tipo de linfomas en un periodo de 12 años a diferencia de los 70 casos que encontramos, lo cual habla de la alta incidencia de este tipo de linfomas en nuestra población, que además es mucho más joven que la reportada (mediana 42 vs 52 años), afectando edades productivas.²² No hubo predominio en varones, como lo descrito en literatura internacional.^{32,34} Una característica particular de los linfomas T/NK en esta localización es su invariable asociación con VEB, lo que orienta hacia el papel importante de este virus en su etiología. Esta consistente relación ha llevado al desarrollo de tinciones para identificar VEB y monitorización en sangre periférica de DNA del VEB, de gran utilidad como marcadores diagnósticos y pronósticos.³² Sin embargo, en nuestro estudio la determinación de VEB por inmunohistiquímica fue extremadamente baja, por lo que no es posible discutirla.

Se ha reportado que aproximadamente 80% de los pacientes se presentan en etapas localizadas (I/II de Ann Arbor), lo que es semejante a lo reportado en esta serie (82%).^{34,35} Debido al predominio de linfomas agresivos en esta localización y la tendencia a recaídas en sitios ganglionares y contiguos al emplearse únicamente radioterapia, se ha sugerido la

necesidad de tratamiento sistémico para eliminar enfermedad sistémica oculta. La mayoría de los centros actualmente tratan los linfomas agresivos en estadios localizados con quimioterapia basada en antracíclicos seguida de radioterapia al campo involucrado. Cuando la quimioterapia está contraindicada, la radioterapia es una alternativa razonable para pacientes en estadio I, pero es insuficiente para pacientes con enfermedad más avanzada (II).^{32,33,34,35} Con base en toda esta experiencia, la mayoría de nuestros pacientes (92%) recibieron quimioterapia sistémica con un esquema basado en antracíclicos y posteriormente radioterapia como consolidación. La extensión a SNC en algunos de nuestros pacientes, es un reflejo de enfermedad avanzada, con pobre pronóstico, progresión a enfermedad sistémica, por lo que la profilaxis a SNC forma parte del tratamiento de estos pacientes en nuestro servicio.

Un hallazgo importante fue la incidencia de linfomas del tracto GI, el cual está descrito en la literatura como el linfoma extraganglionar más frecuente, representando 30-40% de los LEP y el 4-20% de todos los casos de LNH.⁴ En nuestro estudio representó sólo el 17% de los LEP y el 5% de todos los casos de LNH. En países occidentales las localizaciones más comunes son estómago (50-60%), intestino delgado (30%) e intestino grueso (10%).⁴ En nuestro medio la localización gástrica fue similar (60%), pero distinta en intestino delgado (21%) y grueso (19%). La diferencia observada en estas dos últimas regiones aunque, relativa, por el menor número de casos comparado con otras series, puede ser explicado por la existencia de variaciones geográficas y factores predisponentes. En el caso de los linfomas de intestino delgado son más frecuentes en países mediterráneos³⁶ y numerosos estudios han reportado la asociación significativa entre enfermedad celiaca y otras enteropatías menos comunes con linfomas de células T³⁷⁻³⁸. Hablando específicamente de la localización gástrica, (9.3%) la frecuencia promedio coincide con lo encontrado en seis hospitales de la ciudad de México.¹¹

La gran mayoría de estos linfomas son DCG, presentes en 60% en estómago y 70% en intestino. Los linfomas tipo MALT representan 35-40% a nivel gástrico y menos del 10% de los intestinales.⁴ En nuestra población la distribución de LDCG (77%) y MALT (11%) fue similar. Múltiples estudios han demostrado una asociación entre infección por *H. pylori* y el desarrollo de linfoma MALT gastrointestinal y en menor grado, intestinal pero se ha iniciado a conocer los mecanismo subyacentes.^{39,42,43} Se han desarrollado tinciones que permiten determinar la proteína Cag A de *H. pylori*, ya que es mucho más frecuente en este tipo de

linfomas.⁴⁰ En nuestro estudio, se corroboró infección por *H. pylori* en los dos pacientes con linfoma MALT en estadio clínico localizado.

No existe un consenso en lo referente a la clasificación de linfomas del TGI. En un Taller Internacional desarrollado en Lugano en 1993, surgió el actual sistema de clasificación que se basaron en la modificación del sistema de Blackledge.⁴¹ En general, se aplican las mismas guías de tratamiento seguidas para LBDCG ganglionares para LDCG B del TGI, que sugieren como terapia de primera línea 3 a 4 ciclos de quimioterapia más inmunoterapia (CHOP-R) en enfermedad localizada y de 6 a 8 en enfermedad diseminada, lo cual ha resultado en excelentes resultados. Sólo en los casos de infección por documentada *H. pylori*, el antibiótico podría ser indicado en forma conjunta con quimioterapia, pero aún se considera terapia experimental.⁴² La mayoría de los pacientes en nuestro estudio se trataron con CHOP, solamente en 3 casos estuvieron en posibilidad económica de recibir además rituximab, lo cual se debió a la falta de recursos de los pacientes para cubrir este tratamiento.

En el tratamiento inicial de los linfomas tipo MALT localizados (confinados a estómago), asociados a *H. pylori* debe de encaminarse a su erradicación con antibióticos. Se puede utilizar cualquiera de los esquemas antimicrobianos contra *Helicobacter*, su elección depende de su disponibilidad y factores relacionados con el paciente (Apéndice 1). La erradicación de *H. pylori* puede inducir regresión del linfoma y control de la enfermedad a largo plazo en la mayoría de los pacientes. El tiempo necesario para obtener la remisión puede variar de pocos meses a más de 12 meses. Se recomienda esperar por lo menos 12 meses antes de iniciar otra línea de tratamiento en aquellos pacientes que lograron remisión clínica y endoscópica posterior al tratamiento de erradicación de *H. pylori*, pero que persisten con enfermedad residual a nivel histopatológico. En varios estudios en los que se ha llevado seguimiento molecular de los pacientes después de la terapia antibiótica, se ha demostrado la persistencia de células B monoclonales después de la regresión histológica del linfoma. En estos casos se recomienda esperar y vigilar. En casos con infección negativa por *H. pylori* o en pacientes que fallan al tratamiento antibiótico, puede emplearse terapia radioterapia o quimioterapia sistémica, dependiendo del estadio clínico de la enfermedad. La cirugía no ha demostrado ser superior en comparación con el tratamiento conservador.^{43,44}

Varios autores han reportado un control excelente de la enfermedad sólo con el uso de radioterapia, lo que ha apoyado el uso de esta terapia, 30-40 Gy a campo comprometido

(estómago y ganglios perigástricos), en 4 semanas en pacientes con linfoma MALT de estómago en EC I-II sin evidencia de infección por *H. pylori* o linfoma persistente después de la erradicación con antibiótico.^{43,44}

Son pocos los esquemas de quimioterapia y agentes antineoplásicos en los que se ha confirmado efectividad para linfoma MALT, aunque se ha observado un control de la enfermedad con agentes alquilantes orales (ciclofosfamida o clorambucil) y análogos de las purinas (fludarabina, cladribina). Los pacientes con enfermedad sistémica deben ser tratados con quimioterapia sistémica y/o inmunoterapia con rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD-20. Los esquemas agresivos que contienen antracíclicos deben reservarse para pacientes con alta carga tumoral. Se ha demostrado la actividad del rituximab en estudios fase II, con tasas de respuesta hasta del 70%. La eficacia de la combinación de rituximab con quimioterapia se está evaluando en estudios fase III por el Grupo para el Estudio de Linfomas Extraganglionares.⁴⁴ En nuestra revisión, los dos pacientes con linfoma MALT e infección por *H. pylori* recibieron tratamiento de erradicación (pantoprazol, claritromicina y amoxicilina) y alcanzaron remisión del tumor; actualmente se encuentran en vigilancia clínica y endoscópica. En ninguno de nuestros casos se determinó la presencia de translocación t(11;18), por no contar con esta técnica.

La región de cabeza y cuello es uno de los sitios de LEP más comunes. Se presentan en 10 a 20% de todos los casos de LNH.¹⁹ En nuestra serie, más de la mitad (63%) de los linfomas se encontraron en esta región, lo que se explica por la alta frecuencia de linfomas centofaciales. En otras series, el anillo de Waldeyer suele ser la localización más común (50-60%),⁴⁵ mientras que en nuestra revisión solo se encontró en el 26%. La mayor parte de los linfomas de cabeza y cuello ocurren en varones adultos mayores a excepción de los linfomas de tiroides, que predominan en el género femenino.²⁴ En nuestra población, las mujeres con edad mayor a los sesenta años fueron el grupo mayoritario en AW. Al no encontrar una razón relacionada con la fisiopatología de estos linfomas que explique esta diferencia, se podría sugerir que la mayor tendencia de las mujeres a acudir atención médica podría marcar la diferencia.

En la literatura revisada, los LEP de anexos oculares constituyen del 5 al 15% y el linfoma tipo MALT es la variedad predominante, a diferencia de los otros sitios en cabeza y cuello en

los que LDCG fue el más común. Lo encontrado en nuestra revisión es similar a lo reportado.

La mayoría de los pacientes inmunocompetentes no cursan con linfomas asociados a infección por VEB, no así los pacientes inmunosuprimidos, especialmente infección por VIH, confirmando el papel de la infección por VEB en la transformación neoplásica en este grupo de pacientes.⁴⁷ La mayoría de los pacientes con serología positiva para VIH cursaron con linfomas de esta región, sin embargo, no se logró documentar la infección por VEB. Al igual que en lo reportado en la literatura internacional¹⁹ más de la mitad de los linfomas de cabeza y cuello se presentaron en EC localizados (54%). Resultados a largo plazo en pacientes con involucro de esta región han mostrado que la localización influye sobre el pronóstico. Se considera al AW el sitio de mejor pronóstico¹⁹, lo que coincide con nuestro estudio. En lo referente al tratamiento, el abordaje general se ha basado en la terapéutica habitual empleada para los linfomas ganglionares, que generalmente depende del tipo histológico y del estadio clínico. Para linfomas de histología agresiva, como el DCG, el tratamiento estándar consiste en esquemas de quimioterapia con antracíclicos seguido de radioterapia a campo comprometido. Se han obtenido resultados prometedores con inmunoterapia (anti-CD20) combinada con quimioterapia. La profilaxis a SNC sólo está indicada en linfomas de senos paranasales y base de cráneo.⁴⁶ En nuestro estudio, la mayoría recibió CHOP una minoría pudo recibir rituximab, por las razones ya mencionadas.

Los linfomas cutáneos primarios son aquellos que se originan en la piel y permanecen confinado a este sitio por un largo periodo de tiempo en la mayoría de los casos, mientras que los linfomas cutáneos secundarios reflejan una extensión de un linfoma ganglionar o extraganglionar diseminado. Representan un grupo muy numeroso de linfomas extraganglionares, ocurriendo en aproximadamente el 10% de los casos.^{4,47} Hay varios aspectos que llaman la atención en esta revisión como el hecho que la incidencia fue inferior (9%), pero más aún que micosis fungoides, el linfoma cutáneo más común (50%) en la literatura, sólo se encontró en dos pacientes, lo que en nuestro hospital probablemente se debe a que los pacientes con esta patología son tratados de forma inicial en el servicio de dermatología y sólo cuando se encuentran en EC avanzados son referidos a nuestro servicio.

En nuestra revisión los linfomas localizados en otros sitios fuera de los comentados correspondieron sólo a caso aislados, como se ha reportado también en la literatura internacional. Cuando mucho destacan los linfomas de tejidos blandos con un 5%.

CONCLUSIONES:

En el presente estudio se demostró que la incidencia de Linfomas extraganglionares primarios es similar a la reportada a nivel mundial. También se encontró semejanza con lo reportado en series internacionales con respecto a los sitios extraganglionares afectados con mayor frecuencia, así como en el género y el origen celular.

En nuestra serie los pacientes fueron estadificados en base a los sistemas aceptados a nivel internacional para cada sitio en particular. Los tratamientos empleados en nuestra población son las líneas de tratamiento actualmente aceptadas y establecidas a nivel mundial para cada uno de estas patologías. Desafortunadamente, no en todos los casos fue posible aplicar en tratamiento óptimo (quimioinmunoterapia), debido a que el nivel socioeconómico de nuestros pacientes no lo permitió; aún así, las respuestas observadas fueron similares a las publicadas.

Los linfomas de localización centofacial constituyeron una excepción. Su frecuencia se encontró por encima de lo reportado en la literatura mundial, desplazando al tracto gastrointestinal que es generalmente el sitio de origen de linfomas extraganglionares más frecuente, al segundo lugar. La mayor incidencia de este tipo de linfoma en ciertas áreas geográficas ha llevado a suponer una predisposición genética en estas poblaciones, sin embargo sería objetivo de otro estudio determinar si en realidad existen factores genéticos, hereditarios, infecciosos, ambientales o socioeconómicos en nuestra población que favorezcan el desarrollo de este tipo de linfomas. El identificarlos podría contribuir a la implementación de medidas preventivas, pronósticas y terapéuticas a favor de mejores resultados para los pacientes.

Fue posible confirmar, al igual que en otros estudios, la alta prevalencia de linfomas B en nuestra población, aunque es deseable contar con panel de inmunohistoquímica completo, para una mejor caracterización de los mismos.

Se demostró la escasa información con respecto a la asociación de este grupo de linfomas con agentes biológicos, lo que seguramente está influido por la limitación en los estudios necesarios para la identificación de los virus (VEB, VIH, hepatitis, etc) y bacterias (*H. pylori*, *Borrelia*, *Chlamydia*, etc) involucrados en estas patologías. Por esta razón y tomando en

cuenta que cada vez más se demuestra el importante papel que estos juegan no sólo en la fisiopatología de estas enfermedades, sino como además influyen de forma importante en el pronóstico y respuesta al tratamiento, sería ideal contar las técnicas mínimas para ellas ya que permitirían caracterizar adecuadamente estas patologías, participar en el desarrollo de investigaciones en nuestra población.

Bibliografía

1. Canellos GP, Lister TA. Historical prospect for the concept of primary extranodal lymphoma. *Patología y manejo de linfomas extraganglionares*. Primera Edición. 2008. Cap (2). Pag 10-13.
2. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et. al. Patterns of outcome and pronostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma
3. Anagnostopoulou Doussis, Pangalis G.A., Kittas C. Extraganglionar lymphomas: a review. *Haema* 2001; (4): 215-229.
4. Zucca E., Roggero E., Bertoni F. & Cavalli F. Primary extraganglionar non-Hodgkin's lymphomas. Part I Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Annals of Oncology* 8: 727-737, 1997
5. Zucca E. (4): 215-229. Extraganglionar lymphoma: a reappraisal. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 4): iv77-iv80, 2008.
6. d'Amore F, Nully Brown P, Weisenburger DD. Epidemiology of extranodal lymphomas. *Patología y manejo de linfomas extraganglionares*. Primera Edición. 2008. Cap (3). Pag 14-23.
7. Zucca E, Cavalli F: Extraganglionar lymphomas. *Ann Oncol* 11:S219-S222, 2000 (suppl 3)
8. Tsang RW, Connors JM, Gospodarowicz MG. Specific management problems posed by the primary extranodal presentations: Part I-staging and response evaluation. *Extranodal lymphomas pathology and management*. . Primera Edición. 2008. Cap (6). Pag 50-57.
9. Tirado L., Mohar A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas *Cancerología* 2 (2007): 109-120.
10. Arista-Nasr J *et al.* Increasing frequency of gastric lymphoma in two national institutes of health in Mexico. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 21-24.
11. Arista-Nasr J, *et al.* Frecuencia de linfoma gástrico en seis hospitales de la ciudad de México. *Rev Gastroenterol Mex* 2001;66:96-100
12. Delgado L. y cols. Linfomas gástricos primarios: características clínicas, endoscópicas y de tratamiento. *Endoscopia*, Vol. 18, Núm.3, 2006
13. González K, Alcalá D, Medina A, Torres S. Epidemiología de linfoma cutáneo en el Servicio de Dermatología "Pascua" experiencia de 20 años. *Dermatología CMQ* 2008; 6(4):221-26
14. Caballero R., Rivera G. y López K. Experiencia de 10 años en linfomas oculares y de anexos oculares. *Gac. Méd. Méx* vol.142 no.5 México Sep./Oct. 2006
15. Avilés A.; Turbinder J.; Labardini J. Sobrevilla P. Linfomas primarios de testículo: Análisis clínicopatológico de 10 casos. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Gac. Méd. Méx* [online]. 2004, vol.140, n.2
16. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008; 112(12):4384-99.
17. Burg G, Dummer R, Kerl H. Classification of cutaneous lymphomas. *Derm Clinics* 1994; 12:213-17
18. Willemze R, S. E, Jaffe, Burg G, et. al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *BLOOD*, 15 MAY 2005; 105(10): 3768-85.
19. Zucca E., Roggero E., Bertoni F. & Cavalli F. Primary extraganglionar non-Hodgkin's lymphomas. Part II Head and neck, central nervous system and other less common sites *Annals of Oncology* 10: 1023-1033. 1999.
20. Gospodarowicz MG, Tsang RW, Connors JM. Specific management problems posed by the primary extranodal presentations: Part II- local control of localized disease. *Patología y manejo de linfomas extraganglionares*. Primera Edición. 2008. Cap(7) Pag 58-63.
21. Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C. Linfomas extraganglionares primarios. *Hematología Clínica*. Quinta Edición. 2006. Cap (26) Pag 537-553
22. Zucca E, Cavalli F. Are antibiotics the treatment of choice for gastric lymphoma? *Curr Hematol Rep* 2004;3:11-16
23. Ferreri AJ, Ponzoni M, Dognini GP, et al. Bacteria-eradicating therapy for ocular adnexal MALT lymphoma: questions for an open international prospective trial. *Ann oncol* 2006; 17:1721-2
24. López Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, et. al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. *J Clin Oncol* 2005;23:2797-804.

25. d'Amore F, Christensen BE, Brincker H, et. al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. *Eur J Cancer* 1991; 27(10):1201-8
26. Krol AD, le Cessie S, Snijder S, et. al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Center West population-base NHL registry. *Ann Oncol* 2003; 14(1):131-9
27. Jaffe ES, Chan J, Su IJ, et. al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas: definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(1):103-11.
28. Economopoulos T., Papageorgiou S., Rontogianni D., Kaloutsi V., Fountzilias G., Tsatalas C., Pavlidis N., Pectasides D., Papageorgiou E, and Dimopoulos M Multifocal Extraganglionic Non-Hodgkin Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 37 Cases in Greece, a Hellenic Cooperative Oncology Group Study *Oncologist*, Oct 2005; 10: 734 - 738
29. Ugocioni M, Campbell JJ, Kuscher K, et. al. Lymphocyte homing and immunology of extranodal lymphoid tissues. *Patología y manejo de linfomas extraganglionares*. Primera Edición. 2008. Cap(5) Pag 35-49
30. van de Rijn M, Bhargava V., Molina-Kirsh H, et. al. Extranodal head and neck lymphomas in Guatemala: high frequency of EBV-associated sinusoidal lymphomas. *Hum Pathol* 1997; 28(7): 834-9.
31. Arber DA, Weiss LM, Albújar PF, Chen YY, Jaffe ES. Nasal lymphomas in Peru. High incidence of T- cell immunophenotype and Epstein –Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(4):392-9.
32. Liang R. Advances in the management and monitoring of extraganglionic NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Br J Haematol*. 2009 Oct;147(1):13-21. Epub 2009 Jul 7.
33. WY; Weisenburger DD; Intragumtornchai T; Nakamura S; Kim WS; Sng I; Vose J; Armitage JO; Liang R. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2009 Apr 23;113(17):3931-7. Epub 2008 Nov 24.
34. Li YX; Liu QF; Fang H; Qi SN; Wang H; Wang WH; Song YW; Lu J; Jin J; Wang SL; Liu YP; Lu N; Liu XF; Yu ZH. Variable Clinical Presentations of Nasal and Waldeyer Ring Natural Killer/T-Cell Lymphoma *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 15;15(8):2905-2912. Epub 2009 Mar 24.
35. Au, WY, Liang HS, Ko YH, et. al. Nasal natural killer/T-cell lymphoma .*Patología y manejo de linfomas extraganglionares*. Primera Edición. 2008. Cap (14). Pag 155-67
36. Salem P; el-Hashimi L; Anaissie E; Geha S; Habboubi N; Ibrahim N; Khalyf M; Allam C Primary small intestinal lymphoma in adults. A comparative study of IPSID versus non-IPSID in the Middle East *Cancer* 1987 May 1;59(9):1670-6.
37. Smedby KE; Akerman M; Hildebrand H; Glimelius B; Ekblom A; Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut*. 2005 Jan;54(1):54-9
38. Catassi C; Fabiani E; Corrao G; Barbato M; De Renzo A; Carella AM; Gabrielli A; Leoni P; Carroccio A; Baldassarre M; Bertolani P; Caramaschi P; Sozzi M; Guariso G; Volta U; Corazza GR. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002 Mar 20;287(11):1413-9.
39. Parsonnet J; Hansen S; Rodriguez L; Gelb AB; Warnke RA; Jellum E; Orentreich N; Vogelman JH; Friedman GD. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994 May 5;330(18):1267-71.
40. Eck M; Schmausser B; Haas R; Greiner A; Czub S; Muller-Hermelink HK. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 1997 May;112(5):1482-6
41. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et. al.. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphomas. *Ann Oncol* 1994; 5:397-400.
42. Neubauer A, Zucca E. Gastrointestinal tract lymphomas. *Patología y manejo de linfomas extraganglionares*. Primera Edición. 2008. Cap(21) Pag 233-243

43. Zucca E, Dreyling M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2009) 20 (suppl 4): iv113-iv114. doi: 10.1093/annonc/mdp146
44. Zucca E. Marginal zone lymphomas *Hematol Oncol Clin North Am* - 01-OCT-2008; 22(5): 883-901, viii
45. Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN. Et. Al. Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients. *Head Neck* 2001; 23(7):547-58
46. Tsang RW, Billio A, Cortelazzo S. Primary extranodal head and neck lymphomas. .*Patología y manejo de linfomas extraganglionares*. Primera Edición. 2008. Cap(23) Pag 265-276
47. Dummer R, Jaffe ES. .*Patología y manejo de linfomas extraganglionares*. Primera Edición. 2008. Cap(22) Pag 244-264

APÉNDICE I

Esquemas de primera línea del Colegio Americano de Gastroenterología para erradicación de H. pylori Dosis para adultos. Administración oral	
Pacientes no alérgicos a la penicilina y que no han recibido macrólidos previamente	Dosis habitual de Inhibidores de la bomba de protones (IBP) dos veces al día, más claritromicina 500 mg dos veces al día y amoxicilina 1 gr diario por 14 días
Pacientes no alérgicos a la penicilina, y que no han recibido macrólidos o metronidazol o son incapaces de tolerar una terapia cuádruple con bismuto	Dosis habitual de Inhibidores de la bomba de protones (IBP) dos veces al día, más claritromicina 500 mg dos veces al día y metronidazol 500 mg dos veces al día por 10 a 14 días
Pacientes alérgicos a la penicilina	Subsalicilato de bismuto 525 mg cuatro veces al día, metronidazol 250 mg cuatro veces al día, tetraciclina 500 mg cuatro veces al día, dosis habitual de IBP dos veces al día por 10-14 días O Subsalicilato de bismuto 420 mg cuatro veces al día, metronidazol 375 mg cuatro veces al día, tetraciclina 375 mg cuatro veces al día, dosis habitual de IBP dos veces al día por 10-14 días