



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"**

**LINFOMA NO HODGKIN TIPO B: SUPTIPOS DIFERENTES A LINFOMA DIFUSO DE  
CELULAS GRANDES B COMO FACTOR DE MAL PRONOSTICO EN EL HOSPITAL  
REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA" ISSSTE.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO COMO MÉDICO ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA  
DR. FERRO MEJIA EDUARDO**

**DIRECTORES DE TESIS  
DR. RODRIGO RESENDIZ OLEA  
DR ALBERTO TREJO GONZALES**

**2014**



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.

## 1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

El linfoma es un grupo de neoplasias que se originan del sistema linfático, clásicamente se dividen en dos grandes grupos: Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin.

El linfoma no Hodgkin se divide a su vez de acuerdo a las células que le dan origen; de células B, de células T y derivado de células Natural Killer.

El 70% al 90% de los linfomas no Hodgkin son de estirpe B de los cuales el más frecuente es el Linfoma Difuso de Células Grandes B, seguido del Linfoma no Hodgkin Folicular.<sup>4,8,21</sup>

A nivel mundial los linfomas no Hodgkin se ubicaron en 9º y 11º lugar en hombres y mujeres respectivamente representando el 3% de todos los casos nuevos de neoplasias registrados.<sup>10,11</sup>

En México de acuerdo al Registro histopatológico de Neoplasias Malignas 2002. Dentro del grupo de Linfoma no Hodgkin de células B, la incidencia de Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B representó el 42 %, el Linfoma no Hodgkin Folicular el 3.6% y el resto fue de otro tipo histológico (52%). La mortalidad fue más alta en el grupo de otro tipo histológico, con 87% de defunciones mientras que en el grupo de linfoma folicular 0.6%, y el linfoma difuso de células grandes B 10.9%.<sup>20</sup>

El Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B responde bien al esquema actual de quimioterapia (CHOP), sin embargo el resto de linfomas de estirpe B requieren de esquemas prolongados o cambios de esquemas.

¿Es necesario de acuerdo al subtipo de Linfoma no Hodgkin modificar los esquemas de quimioterapia?

## 2. HIPÓTESIS.

Los subtipos de linfoma no Hodgkin diferentes al Linfoma no Hodgkin Difuso de Células Grandes B responden mal a los esquemas de quimioterapia, y representan mayor índice de recaídas.

## 3. ANTECEDENTES.

Linfoma no Hodgkin

### DEFINICIÓN:

Los linfomas son tumores sólidos del sistema inmune. Los linfomas de Hodgkin representan solo el 10% de todos los linfomas, mientras que el Linfoma no Hodgkin el 90%.<sup>1,4, 10</sup>

Los Linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de neoplasias clonales que tienen como principal característica, originarse de una mutación somática de un progenitor linfocítico. Pueden derivarse de células B, células T o Natural Killer. Cualquier sitio del sistema linfático puede ser el sitio primario de origen incluyendo nódulos linfáticos, tejido asociado a mucosas, piel o bazo, cualquier órgano como tiroides, pulmón, hueso cerebro o gónadas pueden involucrarse por invasión o como sitio primario extranodal de la enfermedad.<sup>1,4,21</sup>

## **EPIDEMIOLOGIA:**

En 2008 se registraron 12.68 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, de los cuales las enfermedades hemato-oncológicas representaron 7.5% en hombres y 6.4% del total en mujeres, siendo estas la sexta causa de cáncer en hombres y la quinta causa en mujeres.<sup>10, 11</sup>

Los linfomas representaron 4% de casos nuevos de cáncer en el mundo y fueron responsables de un 3.6% del total de las muertes por cáncer a nivel mundial.<sup>11</sup>

En México en el 2002 las enfermedades hemato-oncológicas representaron el 9.6% de los casos nuevos de cáncer (10400) de los cuales el Linfoma no Hodgkin represento el 54%, por encima de las leucemias, en cuanto a la incidencia por grupo de edad la incidencia de Linfoma no Hodgkin tiene dos picos, uno entre los 14- 44 años de edad (48% del total de casos nuevos) y 65 años o más (33-34% del total de casos nuevos). En cuanto a mortalidad en México el Linfoma no Hodgkin representa el 5% del total de muertes por cáncer.<sup>20</sup>

Dentro del subgrupo de Linfoma no Hodgkin el Tipo B representa el 88% de todos ellos y el restante 12% corresponde a linfoma T y Natural Killer.<sup>1, 4, 8, 10, 11, 21</sup>

## **CLASIFICACIÓN:**

La clasificación más aceptada es la de la Organización Mundial de La Salud del 2008, la cual toma en cuenta las características inmunológicas, alteraciones genéticas y los hallazgos histopatológicos de las neoplasias.<sup>9, 15</sup>

De acuerdo a la clasificación de tumores hematopoyéticos y tejido linfoide de la OMS los subtipos de linfomas No Hodgkin tipo B son:

<b>Linfoma de linfocitos pequeños/ leucemia linfocítica crónica</b>
<b>Linfoma de la zona marginal esplénica</b>
<b>Linfoma esplénico de células B de la pulpa roja.</b>
<b>Linfoma linfoplasmocítico.</b>
<b>Linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT)</b>
<b>Linfoma de la zona marginal nodal</b>
<b>Linfoma de la zona marginal pediátrico</b>
<b>Linfoma folicular</b>
<b>Linfoma folicular pediátrico</b>
<b>Linfoma primario cutáneo del centro folicular</b>
<b>Linfoma de células del manto</b>
<b>Linfoma difuso de células grandes B.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>rico en células T</b></li><li>• <b>primario de sistema nervioso central</b></li><li>• <b>primario cutáneo</b></li><li>• <b>del anciano Epstein-Barr postivo.</b></li></ul>

Linfoma Difuso de Células grandes B asociado con inflamación crónica.
Granulomatosis linfomatoide.
Linfoma Difuso de células Grandes B primario mediastinal (tímico)
Linfoma difuso de células grandes B intraocular
Linfoma plasmoblastico
Linfoma primario en efusiones
Linfoma de Burkitt
Linfoma de células B inclasificable con características entre Linfoma Difuso de Celulas Grandes B y el linfoma de Burkitt
Linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre Linfoma Difuso de Células Grandes B y Linfoma de Hodgkin clásico.

### **PATOGENESIS:**

Durante el desarrollo normal de las células B se desencadenan las alteraciones que dan origen a cada uno de los linfomas. Las células B se derivan de tejido linfoide central (Medula ósea y Timo), donde ocurre recombinación de genes que resulta en el ensamble de genes de cadena ligera y de cadena pesada de inmunoglobulina, realizado por enzimas que causan rompimiento en la doble cadena de ADN. En las células normales los procesos de reparación de ADN son activados, pero estos fragmentos pueden contribuir a translocación cromosómica en el linfoma. Una vez que los linfocitos B han madurado migran al tejido linfoide periférico (Bazo, ganglios, sangre y asociado a mucosas). La activación de los linfocitos B normales ocurre en el centro germinal del ganglio linfático al entrar en contacto con antígenos y señales de células T. el centro germinal se piensa es la fuente de muchos tipos de linfomas (Linfoma Difuso de Células Grandes, Linfoma Folicular y Linfoma de Burkitt). Durante la reacción centro germinal, los centroblastos (células B en división rápida con núcleo no hendido) se expanden rápidamente en la zona oscura en respuesta a los antígenos circundantes de células T y de células dendríticas foliculares. Los centroblastos periódicamente entran a la zona clara centro germinal mientras se convierten en centrocitos (células B que no están en división con núcleo hendido) el cual remueve antígenos de las células dendríticas foliculares y los presenta a las células T. Los centrocitos pueden regresar a centroblastos, células B de memoria o células plasmáticas. Durante la reacción centrogerminal las células sufren dos modificaciones a su ADN, recombinación de cambio de clase, mediante la cual la clase de cadena pesada de inmunoglobulina puede cambiar de IgM a IgG, IgA o IgE. e hipermutación somática, en la cual la región variable de inmunoglobulina muta esto da a los linfocitos B afinidad por un antígeno en particular. Estas modificaciones genéticas normales son mecanismo por los cuales el daño del ADN puede llevar a Linfoma.<sup>4, 18, 21</sup>

## PRESENTACIÓN CLÍNICA:

La presentación clínica depende del sitio involucrado y la presencia o ausencia de síntomas B (pérdida de peso de más del 10% en los 6 meses previos al diagnóstico, diaforesis nocturna, y fiebre mayor a 38.5 grados).<sup>1,4,21</sup>

Dos terceras partes de los pacientes se presentan con linfadenopatías dolorosas, típicamente los linfomas de bajo grado se presentan con linfadenopatías periféricas que pueden variar en tamaño.<sup>4</sup>

Por ejemplo aquellos linfomas que se presentan clásicamente con linfadenopatías generalizadas incluyen el Linfoma de Linfocitos pequeños, Linfoma folicular, Linfoma de células Grandes B que en general están acompañados de síntomas B. un ganglio linfático sospechoso de ser neoplásico incluye a aquel que mide más de 2 cm, con superficie irregular, consistencia pétreo, fijo a planos profundos y usualmente no es doloroso.<sup>1,4,8,21</sup>

Los síntomas constitucionales incluyen, Síndrome consuntivo, que se refiere a la pérdida de peso de más del 10% en los últimos 6 meses sin causa aparente y no voluntaria. La diaforesis de presentación vespertina o nocturna que incomoda a los pacientes. Fiebre mayor a 38.5 grados también generalmente nocturna y de comportamiento ondulante. Otros son la fatiga, astenia, adinamia.<sup>1,4,21</sup>

Cuando hay involucro extranodal la presentación dependerá del sitio involucrado, de estos el más frecuente es el tracto gastrointestinal y el estomago es el más frecuente, los síntomas van en relación a plenitud gástrica, intolerancia gástrica, dispepsia, saciedad temprana y hemorragia de tubo digestivo alto. Cuando hay involucro intestinal los cuadros oclusivos y el sangrado dominan la clínica, aunado a los síntomas B clásicos.<sup>12</sup>

Evaluación del Paciente con linfoma.

Un paciente con sospecha de linfoma debe incluir en su evaluación, como primera instancia la realización de biopsia del ganglio o bien una pieza quirúrgica mayor a 1.5cm de algún sitio extranodal para que pueda ser adecuadamente evaluada. Las biopsias por trucut pueden ser útiles en algunos casos en los que sea inaccesible a biopsia, las biopsias por aspiración con aguja fina no son útiles para el estudio de estos pacientes.<sup>1,4,8,16,21</sup>

De una pieza de biopsia se realiza la evaluación morfológica, evaluando el tamaño celular, siendo células pequeñas( Linfoma de Linfocitos Pequeños, Linfoma de Células del Manto, Linfomas de la Zona marginal, Linfoma folicular y leucemia de células peludas) en cuyo caso para la diferenciación deberá utilizarse el análisis de antígenos de superficie mediante inmunohistoquímica. Células de mediano tamaño (linfoma de Burkitt, Linfoma de Células grandes inclasificable, Linfoma de Células del Manto variante Blastoides) o bien células grandes (Linfoma de células Grandes B. Otra evaluación en la Pieza de biopsia es la organización celular, en estructuras foliculares como es el caso de Linfoma folicular o crecimientos desorganizados como el resto de los linfomas.<sup>4,16, 18, 21</sup>

La siguiente evaluación del paciente es el panel de inmunohistoquímica que se basa en la detección de antígenos de superficie en los que se involucra marcadores celulares pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a y PAX5) y marcadores celulares pan-T (CD5, CD43) marcadores centrofoliculares (CD10 y BCL6) regulador del ciclo celular ciclina D1, e índices de crecimiento expresados con Ki67 o MIB 1. de tal manera que un panel de inmunohistoquímica completo deberá incluir CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD43, BCL2, BCL6, Ciclina D1, Ki67 o MIB1. Los resultados nos ayudaran a diferenciar entre los tipos de Linfoma y su derivación. Los patrones de inmunohistoquímica se abordaran más a detalle en las secciones correspondientes a cada tipo de Linfoma.<sup>1,4,18,21</sup>

Puede realizarse análisis genético mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) o hibridación fluorescente in situ (FISH) para detectar alteraciones cromosómicas; translocación (t) (11:14) presente en Linfoma de Linfocitos Pequeños (LLP) Linfomas de la Zona Marginal, linfoma de Células del Manto o bien t(14:18) que lleva a sobreexpresión de la proteína antiapoptótica BCL2, presente en Linfoma Folicular, y Linfoma de Células grandes B. se comentaran a detalle en cada una de las secciones de los distintos linfomas.<sup>4,18,21</sup>

La tomografía computarizada es el estándar de oro para detección de aéreas ganglionares involucradas debe realizarse según las recomendaciones de la NCC y ESMO de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Cuando se sospecha de involucro de sistema nervioso central la Resonancia magnética de encéfalo es el estándar de oro para evaluar lesiones a este nivel.<sup>4,21</sup>

El PET Scan solo está recomendado de manera inicial para linfoma NDCGB con sensibilidad de 88% y especificidad de 90 %.<sup>14</sup>

Biometría hemática completa orientada a detectar alteraciones en cada una de las series, Química sanguínea incluyendo ácido úrico como marcador de alto recambio celular, pruebas de función hepática incluyendo lactato deshidrogenasa, en caso de alteración de la función renal habrá de determinarse la filtración glomerular.<sup>1,4,8,21</sup>

Deberá realizarse endoscopia en aquellos casos en los que se sospeche afección de tracto digestivo.<sup>1,4,12</sup>

Una vez reunidos todos nuestros elementos estadificaremos a nuestros pacientes de acuerdo a:

El sistema de Ann Arbor se utiliza para estadificar a los pacientes. Considerándose con peor pronóstico los estadios más avanzados.<sup>1,4,16,21</sup>

CLASIFICACION DE Ann Arbor	
<b>ESTADIO I</b>	Involucro de una región ganglionar o un sitio u órgano extranodal (IE)
<b>ESTADIO II</b>	Involucro de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma o involucro de un sitio u órgano extranodal (IIE) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma
<b>ESTADIO III</b>	Involucro de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma la cual puede ser acompañada por involucro de un órgano extranodal (IIIE) o bazo (IIIS) o ambos (IIISE)
<b>ESTADIO IV</b>	Involucro difuso o diseminado de uno o más órganos extranodales con o sin ganglios linfáticos involucrados.
<b>A: ausencia de síntomas B.</b>	
<b>B: temperatura mayor a 38 GC, sudoraciones nocturnas, pérdida de más del 10%del peso corporal en los 6 meses previos a la admisión del paciente.</b>	

Otra clasificación pronostica inicialmente desarrollada para linfomas agresivos en 1993, hoy ampliamente utilizada es el índice pronóstico internacional.<sup>1,4,21</sup>

INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL		
	0	1
<b>EDAD</b>	≤ 60 AÑOS	> 60 AÑOS
<b>LACTATO DESHIDROGENASA</b>	NORMAL	ANORMAL
<b>Ann Arbor</b>	I Y II	III Y IV
<b>SITIOS EXTRANODALES</b>	≤UNO	>UNO
<b>ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)</b>	<2	≥2

De acuerdo con el puntaje del Índice Pronostico Internacional se identifican 4 grupos de riesgo

Grupo de riesgo	Sobrevida a 5 años
<b>Bajo (IPI 0-1)</b>	73%
<b>intermedio Bajo (IPI 2)</b>	51%
<b>Intermedio alto (IPI 3)</b>	43%
<b>Alto (IPI 4 o 5)</b>	26%

Para pacientes con linfoma folicular el sistema pronóstico internacional FLIPI es la mejor opción.

INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMA FOLICULAR (FLIPI)		
	0	1
<b>EDAD</b>	≤ 60 AÑOS	> 60 AÑOS
<b>LACTATO DESHIDROGENASA</b>	NORMAL	ANORMAL
<b>Ann Arbor</b>	I Y II	III Y IV
<b>Numero de regiones nodales afectadas</b>	≤4	>4
<b>Hemoglobin</b>	<12	≥2



Derivándose de este tres grupos de riesgo:

Grupo de riesgo	Sobrevida a 10 años
Bajo (FLIPI 0-1)	71%
Intermedio (FLIPI 2)	51%
Alto (FLIPI $\geq$ 3)	36%

El tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad y el tipo de linfoma.(ver tratamiento para cada uno de los linfomas más adelante)

La evaluación de la respuesta al tratamiento se realiza con base en el esquema propuesto por la Sociedad Americana de Oncología Clínica propuesto en el 2007 con base en estos postulados<sup>19</sup>:

Respuesta completa<sup>1, 19</sup>: debe de cumplir todos los siguientes criterios;

- Desaparición completa de toda evidencia clínica de la enfermedad y los síntomas si estos estaban presentes antes del tratamiento.
- Ausencia imagenológica de enfermedad, PET Scan con Fluorodeoxiglucosa para linfomas ávidos negativo; y para aquellos linfomas no ávidos a Fluorodeoxiglucosa las masas deberán haber regresado a tamaño normal, es decir menor a 1.5cm en su diámetro mayor, para aquellos pacientes que presentaban masas no mayores a 1.5 cm se considera respuesta completa cuando el tamaño ganglionar disminuye a menos de 1 cm en su diámetro mayor.
- El tamaño hepático o esplénico deberán regresar a la normalidad o no ser palpables si estos estaban crecidos antes de la terapia y los nódulos que estos órganos presenten antes de la terapia habrán desaparecido.
- Si hubo involucro de la medula ósea este deberá ser negativo posterior a la quimioterapia mediante aspirados o biopsias seriadas.

Respuesta Parcial<sup>1, 19</sup>: debe cumplir todos los siguientes:

- Disminución de al menos el 50% de la suma del producto de los diámetros de más de 6 ganglios dominantes o masas ganglionares. La elección de los ganglios o masas ganglionares será en base a aquellas que se encuentren claramente medibles en dos dimensiones perpendiculares, si es posible deben ser de regiones separadas del cuerpo, si hay involucro mediastinal y retroperitoneal estas deben ser incluidas.
- No debe observarse incremento de tamaño de otros ganglios linfáticos no involucrados previo al tratamiento, tampoco hepático o esplénico.
- Para nódulos hepáticos o esplénicos, deben disminuir al menos el 50% de la suma de los diámetros postratamiento, y para un nódulo único debe disminuir al menos el 50% de su diámetro mayor.
- Pacientes quienes cumplen criterios para respuesta completa pero con persistencia de alteraciones en la medula ósea se consideran respondedores parciales.

- No deben observarse nuevos sitios de enfermedad.

Enfermedad Estable<sup>1,19</sup>:

- Se considera enfermedad estable a aquellos pacientes que no cumplen criterios para respuesta completa o parcial y que tampoco los cumplen para enfermedad progresiva.
- Pet Scan positivo para aquellos linfomas con avidéz a FDG en sitios primarios antes de la quimioterapia pero no en sitios nuevos.
- Para pacientes con linfomas de avidéz variable a FDG o desconocida, se considera enfermedad estable cuando no hubo cambios en el tamaño de las tumoraciones previo al tratamiento.

Recaída (después de Respuesta completa) o enfermedad progresiva (después de Respuesta parcial o enfermedad estable<sup>1,19</sup>).

Se considera ganglio anormal cuando mide más de 1.5 cm en su eje mayor y además más de 1.0 cm en su eje menor, todo ganglio menor a 1.0cm en su eje menor no se considera anormal para enfermedad progresiva o recaída.

- Aparición de nuevas lesiones mayores a 1.5cm durante o al término de la terapia, aun si han disminuido las lesiones previas. El aumento de captación de FDG en un sitio previamente afectado solo se considerara para enfermedad progresiva o recaída cuando se confirma con otros medios. En un paciente sin historia de Linfoma pulmonar, la aparición de nódulos pulmonares postratamiento usualmente son benignos pero es necesaria la confirmación histológica.
- Al menos el 50% de incremento del nadir de la suma de los de los nódulos previamente involucrados, de un nódulo único, o disminución del tamaño de las lesiones (eg nódulos hepáticos o esplénicos). Para ser considerado enfermedad progresiva un ganglio menor a 1 cm en su eje corto es necesario un incremento de más del 50% o que en su eje corto mida más de 1.5cm.
- Mas del 50% de incremento del tamaño de cualquier ganglio que en su eje corto mida más de 1.0 cm.
- El PET deberá ser positivo en linfomas con avidéz a FDG o si era positivo antes del tratamiento.

Seguimiento de los pacientes.

El seguimiento de los pacientes una vez que han terminado tratamiento se recomienda cada 3 mese por lo siguientes dos años, cada 6 meses por 3 años y anualmente por 5 años. Estas revisiones deberán incluir examen físico en búsqueda de crecimientos ganglionares, determinación de Lactato deshidrogenasa y acido úrico en búsqueda indirecta de actividad tumoral, estudio de imagen a los 3 y 12 meses.<sup>1,4,8,21</sup>

Para Ensayos clínicos es necesario aclarar los siguientes conceptos:

Sobrevida Global <sup>19</sup>.

Se considera al tiempo desde que el paciente ingresa al estudio, hasta su muerte por cualquier causa.

Sobrevida libre de Progresión<sup>19</sup>.

Es definido como el tiempo desde que el paciente entra a el estudio hasta la progresión del linfoma o la muerte por cualquier causa.

Sobrevida libre de Eventos (tiempo de falla al tratamiento) <sup>19</sup>.

Es definido como el periodo en el que el paciente inicia cualquier tratamiento (incluyendo para enfermedad progresiva) hasta que este falla o es discontinuado por cualquier causa (progresión de la enfermedad, toxicidad, elección del paciente, inicio de un nuevo tratamiento con o sin progresión documentada o muerte).

Tiempo de progresión <sup>19</sup>

Es definido como el periodo de tiempo desde que el paciente entra al estudio hasta que se documenta progresión o muerte por causa de linfoma.

Sobrevida Libre de enfermedad<sup>19</sup>.

Es el periodo medido desde el estatus libre de enfermedad o respuesta completa hasta la recaída o muerte relacionada al Linfoma o toxicidad aguda por el tratamiento.

Duración de la Respuesta<sup>19</sup>.

Periodo de tiempo desde la respuesta completa o parcial, hasta que se documenta recaída o progresión.

## **LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA/ LINFOMA DE LINFOCITOS PEQUEÑOS**

Históricamente estas entidades se consideraron de manera separada pero hoy se sabe que son manifestaciones diferentes de la misma enfermedad. La leucemia linfocítica crónica involucra de manera primaria la medula ósea y la sangre periférica, en el nódulo linfático las células neoplásicas morfológicamente se parecen a las que se encuentran en medula ósea y en sangre periférica.

1,4,8,15

El Linfoma de Linfocitos Pequeños está caracterizado por linfadenopatía y/o hepatoesplenomegalia, o infiltración de otros órganos y con un conteo de linfocitos en sangre periférica menor a  $5 \times 10^9/L$ , al diagnostico 25 a 50% de los pacientes tienen infiltración a medula

ósea, otros órganos involucrados de manera frecuente son tracto gastrointestinal, pulmón, orbita.<sup>15,21</sup>

El diagnóstico de linfocitosis B monoclonal se realiza cuando existe una población monoclonal de células B menor a  $5 \times 10^9/L$ , en ausencia de *linfadenopatía* o enfermedad extranodal incluyendo Biopsia de Hueso.<sup>1,15</sup>

La diferencia entre estas tres entidades se basa en el conteo celular periférico, y el involucro extramedular:

Diagnostico diferencial entre Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma de Linfocitos Pequeños y Linfocitosis B Monoclonal			
Enfermedad	Linfocitos en sangre periférica	Infiltración de linfocitos en medula ósea.	Enfermedad extramedular
Leucemia Linfocítica Crónica	$\geq 5 \times 10^9/L$	$\geq 30\%$	Presente o ausente
Linfoma de Linfocitos Pequeños	$< 5 \times 10^9/L$	$< 30\%$	Presente
Linfocitosis B monoclonal	$< 5 \times 10^9/L$	$< 30\%$	Ausente

Representa del 4 al 7% de los linfomas no Hodgkin, es una enfermedad que se presenta típicamente alrededor de los 60 años de edad y su incidencia se incrementa a la par de la edad.<sup>1,4,15</sup>

El diagnóstico es histológico, hay pérdida difusa de la arquitectura del ganglio linfático, la célula típica es un linfocito pequeño, con núcleo redondo cromatina agrupada y escaso citoplasma, también hay en número menor prolinfocitos y parainmunoblastos. Un hallazgo característico en la concentración de prolinfocitos y parainmunoblastos en pequeños grupos, formando centros de crecimiento (también llamados centros de proliferación pseudofolicular).<sup>15,21</sup>

Es necesario un análisis de inmunohistoquímica que contenga como mínimo CD3, CD5, CD23, CD10, CD20, y ciclina D1.<sup>1,4,15,18</sup>

El inmunofenotipo típico incluye CD5 +, CD 10-, CD19+, CD 20+, CD 23+, CD 43+/-, ciclina D1-. El cariotipo por hibridación fluorescente in situ (FISH) se utiliza para detectar translocación (11;14) deleción (11q,13q, 17p), y trisomía 12.<sup>1,15,21</sup>

Los factores de mal pronóstico en estos pacientes incluyen la presencia de Beta-2- microglobulina elevada, deleción del brazo corto del cromosoma 17 dado que implica pérdida o mutación del gen P53, deleción del brazo largo del cromosoma 11 que se asocia con supervivencia libre de enfermedad de 79 meses. Otro hallazgo de relevancia pronóstica es el estatus mutacional del grupo de genes de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (IgVh), pacientes cuya enfermedad lleva genes IgVh no mutados tienen un peor pronóstico, dado que este se asocia con expresión CD 38 y ZAP 70.<sup>4,21</sup>

La edad avanzada, el género masculino son factores de mal pronóstico.

Tratamiento:

Enfermedad localizada Estadio I de Ann Arbor

Es la minoría de los pacientes, el tratamiento de elección es la radioterapia 40 a 44Gy en 4 a 6 semanas, con sobrevida libre de enfermedad a 10 años del 80%.<sup>1,4,21</sup>

Enfermedad diseminada.

La mayoría de los pacientes se presenta con enfermedad estadio IV de Ann Arbor. Dos clases principales de citostáticos son utilizados como monoterapia o en combinación: agentes alquilantes con capacidad de daño al DNA (clorambucilo o ciclofosfamida) y análogos nucleosidos de las purinas (fludarabina y cladribina) e inhibidor relacionado a deaminasa adenosina (pentostatina). Las antraciclina (doxorubicina o mitoxantrona) han sido utilizadas en combinación con cualquiera de los anteriores.<sup>1,4,21</sup>

Anticuerpos monoclonales: el antígeno de superficie celular CD20 se expresa en más del 90% de las células B maduras de leucemias y linfomas, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab ha mostrado tener actividad contra linfomas indolentes en recaída con tasas de respuesta de hasta 70%.<sup>1,3,5,21</sup>

Otro antígeno que ha cobrado relevancia en esta enfermedad es el CD52 el cual se expresa ampliamente en células neoplásicas y normales B y T pero no en células troncales hematopoyéticas. El Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra CD52. Inicialmente aprobado para aquellos casos refractarios a fludarabina el cual ha mostrado tasas de respuesta global del 88% y tasas de respuesta completa de 24%.<sup>1,3,4,5,17</sup>

Quimioterapia de primera línea: regímenes basados en Fludarabina ciclofosfamida + rituximab con una tasa de respuesta global de 95%, sobrevida libre de progresión de 80 meses y una sobrevida global de 6 años. Aunque este régimen tiene una alta incidencia neutropenia e infecciones. Puede utilizarse fludarabina sola, o la combinación de fludarabina+ ciclofosfamida sin rituximab pero con tasas de respuesta considerablemente menores.<sup>1</sup>

Otro régimen de primera Línea Pentostatina + ciclofosfamida y rituximab este demostró tasa de respuesta completa del 41% además de tasas de respuesta global del 91%, con una media de sobrevida libre de progresión de 33 meses.<sup>1</sup>

Una alternativa es la bendamustina un agente alquilante, en combinación con rituximab con tasas de respuesta global de 88% y tasas de remisión completa de 23%.

Lenalidomida es un análogo de la talidomida, agente utilizado para mieloma múltiple con actividad antitumoral mediante la modulación de producción de citocinas, disminución de la angiogenesis y activación de células inmunes lo cual induce cambios en el microambiente tumoral.

Recaída o enfermedad refractaria: el manejo de la enfermedad refractaria se realiza con quimioinmunoterapia, R-CHOP (Rituximab- ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, y prednisona) 6 ciclos con tasa de respuesta global del 100%, tasas de respuesta completa del 87%, con media de duración de la respuesta de 83 meses.<sup>1</sup>

## LINFOMA FOLICULAR

Es una neoplasia de células B del centro germinal (típicamente centrocitos y centroblastos) con un patrón de crecimiento folicular. Es de bajo grado de agresividad. Corresponde al 20% de todos los

LNH. Afecta predominantemente a adultos, en edad promedio de entre 60 y 70 años con una relación Hombre – Mujer de 1:1.7.<sup>1,4,15,</sup>

Es el segundo en presentación de los Linfomas No Hodgkin, en más frecuente de los llamados indolentes.

La mayor parte se presentan con enfermedad en estadios clínicos avanzados con linfadenopatías generalizadas dolorosas, además con infiltración a medula ósea en 10% de los casos. El predominio es nodal, los sitios extranodales con mayor incidencia de infiltración son: bazo, medula ósea, piel, duodeno, anexos oculares, mamas y testículos.<sup>15</sup>

Las células neoplásicas son células B centrofoliculares, organizadas en estructuras foliculares compuesta de centrocitos (pequeñas células B no divididas) y centroblastos (células grandes B proliferantes).<sup>3,15</sup>

Debe especificarse el grado histológico de acuerdo al número de centroblastos por campo de alto poder (grado 1-2;  $\leq 15$  centroblastos, grado 3  $>15$  centroblastos) el grado 1 va de 0 a 5 centroblastos y el grado 2 de 6 a 14 centroblastos, pero el comportamiento clínico entre grado 1 y 2 es similar. El linfoma folicular grado 3b (75% de patrón difuso) se considera un linfoma agresivo y así debe ser tratado.<sup>3,4,15</sup>

Por inmunohistoquímica expresan marcadores de células B CD20 y CD79. También expresan marcadores centrofoliculares normales CD10 y BCL6 demostrando su derivación centrofolicular. La inmunohistoquímica clásica de Linfoma Folicular CD20+, CD10+, BCL2+, CD23+/-, CD43-, CD5-, CCND1-, y BCL6+, aquellos que presentan un alto índice de proliferación como Ki67  $>40\%$  tienen una conducta más agresiva.<sup>1,4,15,21</sup>

El marcador genético es la translocación (14:18) observada en el 90% de estos, la cual yuxtapone al gen BCL2 del cromosoma 18 por el gen de cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14 llevando a sobreexpresión de proteína antiapoptotica BCL2.<sup>1,4,7,15,21</sup>

El diagnóstico debe realizarse de una pieza quirúrgica procedente de una biopsia de un ganglio o de tejido extranodal, las biopsias por aguja fina no son apropiadas, las biopsias por trucut pueden ser apropiadas solo en aquellos casos de que el paciente requiera de tratamiento de urgencia. El estadiaje del paciente se realiza en base a la clasificación de Ann Arbor, pero se determina además el Índice Pronóstico Internacional Para Linfoma Folicular (FLIPI).<sup>1,4,7</sup>

INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMA FOLICULAR (FLIPI)		
	0	1
<b>EDAD</b>	$\leq 60$ AÑOS	$> 60$ AÑOS
<b>LACTATO DESHIDROGENASA</b>	NORMAL	ANORMAL
<b>Ann Arbor</b>	I Y II	III Y IV
<b>Numero de regiones nodales afectadas</b>	$\leq 4$	$>4$
<b>Hemoglobin</b>	$<12$	$\geq 2$

Con base en estos parámetros podemos determinar tres grupos de riesgo:

Grupo de riesgo	Sobrevida a 10 años
Bajo (FLIPI 0-1)	71%
Intermedio (FLIPI 2)	51%
Alto (FLIPI ≥ 3)	36%

Tratamiento:

Pacientes jóvenes, con FLIPI bajo (0-1) la recomendación es de 6 a 8 ciclos de CHOP 21 (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Prednisona) cada 21 días, es el estándar actual.

Para pacientes jóvenes con FLIPI intermedio a alto R-CHOP 21( Rituximab- Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Prednisona) o R-CHOP 14, es decir cada 21 o cada 14 días por 6 a 8 ciclos). R-ACVP 14 (Rituximab-Doxorubicina, Vindesina, ciclofosfamida, prednisona) cada 2 semanas es otro esquema que puede ser útil.<sup>1,4,7,21</sup>

Esquemas de quimioterapia a base de CVP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona) con Rituximab o sin Rituximab, proporcionan tasas de respuesta completa de (41 vs 10%) respectivamente, tasas de respuesta global de 81% vs 57%, tasas de sobrevida global a 4 años de 83 vs 77%.

en pacientes con enfermedad refractaria se puede utilizar R-FCM ( Rituximab- Fludarabina, Ciclofosfamida, Mitoxantrona) con tasas de respuesta global de 73%, tasas de respuesta completa de 33% media de sobrevida libre de progresión de 16 meses.<sup>1,4,7,21</sup>

Bendamustina en combinación con Rituximab es una buena opción de tratamiento. Comparada con R-CHOP, la media de sobrevida libre de enfermedad fue de 69.5 meses vs 31 meses, tasas de respuesta global 93% vs 91%, tasas de respuesta completa 40 vs 30%.<sup>1,4,21</sup>

El inmunomodulador Lenalidomida, sola o en combinación con Rituximab ha sido evaluada en Linfoma indolente refractario o en recaída, logrando tasas de respuesta global del 27% para linfoma folicular.

la radioinmunoterapia con radioisótopos inmunoconjugados I-Itositumab, Y-Ibritumumab tiuxetan, han sido evaluados para Linfoma de reciente diagnóstico, refractarios, o en recaída, o bien por transformación a Linfoma Folicular. la duración de la respuesta fue de 6 años, sobrevida global a 10 años del 82%.

Para pacientes mayores a 60 a 80 años, R-CHOP21.

De manera general la quimioterapia con R-CHOP se considera el estándar con tasas de remisión completa de 87%, disminuye en un 60% la falla al tratamiento, y prolonga la sobrevida global.

El pronóstico para estos pacientes en estadios I o II de Ann Arbor la media de sobrevida global es de 14 años, la tasa global de sobrevida libre de recaída a 15 años fue del 40%.

el Trasplante Autólogo de Células Madre posterior a altas dosis de quimioterapia para enfermedad refractaria o recaída muestra sobrevida global prolongada y de la misma forma sobrevida libre de enfermedad prolongada, sin embargo se asocia con altas tasas de fatalidad 30 a 40%.

La terapia de consolidación debe realizarse con Rituximab cada 8 semanas por 2 años.(NCC)

Los esquemas de quimioterapia de rescate son R-DHAP ( Rituximab, Cisplatino, Arabinosido - Citocina, Dexametasona) o R-ICE ( Rituximab- Ifosfamida, Carboplatino, Etoposido) BEAM (Carbustina, Etoposido, Citosina-Arabinosido, Melphalam) o R-GEMOX ( Rituximab, Gemcitabina, Oxaliplatino).<sup>7</sup>

## LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL

Los Linfomas de la Zona Marginal son un grupo de neoplasias de células B que se originan de los linfocitos que normalmente están presentes en la zona marginal de los folículos linfoides del bazo, ganglios linfáticos, y tejido linfoide. Existen tres subtipos; Linfoma de la Zona Marginal extranodal de Tejido Linfoide Asociado a Mucosas (Linfoma MALT), Linfoma de la Zona Marginal Nodal y Linfoma de la Zona Marginal Esplénico.<sup>1,4,12, 15</sup>

En conjunto representan 10% de los Linfomas No Hodgkin, el más frecuente de estas tres entidades es el Linfoma MALT que representa 7-8% de los casos nuevos de Linfoma no Hodgkin' el Linfoma de la Zona Marginal Nodal <2% y el Linfoma de la Zona Marginal Esplénico < 1% del total de casos nuevos.<sup>1,4,15,21</sup>

La sobrevida a 5 años es más favorable para Linfoma MALT 89%, para el Linfoma de la Zona Marginal Esplénico 80% y para el Linfoma de la Zona Marginal Nodal 76.5%.<sup>1,4,21</sup>

La etiología de los linfomas de la zona marginal ha sido asociada con estimulación inmune crónica, debida a patógenos infecciosa o inflamación. El Helicobacter pylori ha sido asociado a casos de Linfoma Gástrico MALT, otros patógenos (Chlamydia Psittaci, Campylobacter jejuni, Borrelia burgdorferi, virus de hepatitis C) han sido asociados a linfomas de la zona marginal. la serología positiva para virus de hepatitis C ha sido reportada en 38% de los pacientes con Linfoma MALT no gástrico.<sup>1,4,21</sup>

En los pacientes con Linfoma MALT el tracto gastrointestinal es el sitio primario más común (50%), y del tracto gastrointestinal el 80% ocurre de manera primaria en estomago, dentro de los sitios no gastrointestinales de linfoma MALT son la órbita 7 a 12%, pulmón 8 a 14% y piel 9 a 12%.<sup>1</sup>

### LINFOMA MALT GASTRICO.

Los síntomas más comunes de linfoma MALT gástrico incluyen dispepsia, reflujo, dolor abdominal nauseas y pérdida de peso. La endoscopia puede revelar eritema, erosiones ulceraciones, el diagnostico histopatológico debe realizarse de estas biopsias.<sup>1,12,21</sup>

Los marcadores recomendados para un panel de inmunohistoquímica incluyen CD20, CD-, CD5, CD10, CD21, CD23, Kappa/lambda, CCND1, BCL2 y BCL6. El inmunofenotipo clásico de linfoma MALT es CD5-, CD10-, CD20+, CD23-/+, CD43-/+, ciclina D1-, BCL2+. La infección por Helicobacter pylori (H. pylori) tiene un rol fundamental en la patogénesis del Linfoma gástrico MALT, y su erradicación puede llevar a remisión del tumor, pueden realizarse tinciones para detección de H. pylori sin embargo no hay evidencia de infección en 5 a 10% de los pacientes con Linfoma gástrico MALT, debe realizarse PCR o FISH para translocación (11:18), dado que se ha reportado positiva en los casos en los que no se encuentra evidencia de infección por H. pylori, también esta anormalidad cromosómica ha sido asociada a enfermedad diseminada y resistencia antimicrobiana por H. pylori.<sup>1,12,15,21</sup>



La evolución de los pacientes con linfoma gástrico MALT debe incluir, Biometría hemática completa, panel metabólico, determinación de niveles séricos de DHL y ácido úrico. La endoscopia y la toma de biopsia con búsqueda de *H. pylori* es obligatoria, si es negativa debe realizarse búsqueda de antígeno en heces, anticuerpos en sangre, y prueba de ureasa para confirmar el estatus negativo. La tomografía con contraste debe realizarse de tórax, abdomen y pelvis, el ultrasonido endoscópico es de utilidad para diagnóstico, estadiaje y seguimiento.<sup>1</sup>

La estadificación puede realizarse con base en el sistema de Ann Arbor, el sistema TNM (Tumor, Ganglios, Metástasis) utilizado para cáncer gástrico, sin embargo el sistema de Estadiaje de Lugano para linfomas gastrointestinales sería una mejor opción<sup>1</sup>:

<b>SISTEMA DE ESTADIFICACION DE LUGANO PARA LINFOMAS GASTROINTESTINALES.</b>	
<b>Estadio I</b>	Lesiones confinadas al tracto gastrointestinal (una primaria o múltiples no contiguas)
<b>Estadio I<sub>1</sub></b>	Lesión limitada a la mucosa con o sin involucro de la submucosa
<b>Estadio I<sub>2</sub></b>	Lesión involucra además la muscularis serosa o ambos.
<b>Estadio II</b>	Enfermedad abdominal extendida de un sitio primario gastrointestinal
<b>Estadio II<sub>1</sub></b>	Local ganglios perigastricos involucrados
<b>Estadio II<sub>2</sub></b>	Están involucrados ganglios distantes
<b>Estadio IIE</b>	Infiltración de otros órganos por contigüidad
<b>Estadio III</b>	Enfermedad diseminada.

#### TRATAMIENTO.

En enfermedad localizada estadios I y II el tratamiento se basa en la erradicación del *H. pylori*, que resulta en la regresión del 75 al 90% de la tumoración, con una supervivencia global a 5 años de 90 a 95%, y supervivencia libre de eventos de 75 a 80%. Si hay evidencia de translocación (11:18), t(1:14) o t(14:18) predice falla al tratamiento antibiótico por lo que deberán considerarse radioterapia en enfermedad localizada. Los esquemas de erradicación de *H. pylori* comprenden inhibidor de bomba de protones + claritromicina + amoxicilina o metronidazol en caso de alergia a la penicilina.<sup>1,12,21</sup>

La radioterapia para Linfomas MALT localizados tanto gástricos como para no gástricos ha sido evaluada con dosis de 30 a 35 Gy, con una tasa de respuesta completa del 99%, con un periodo libre de enfermedad a 5 años de 77%, y supervivencia global a 5 años de 98%, el rituximab es una opción para pacientes con enfermedad localizada.<sup>1,12</sup>

Si el *H. pylori* es negativo y linfoma es negativo después del tratamiento antibiótico estos pacientes deben entrar a observación con endoscopias y biopsias cada 3 meses, al menos por 2 años, si *H. pylori* es negativo pero la biopsia es positiva para linfoma en pacientes con síntomas hay que iniciar radioterapia, si el paciente no tiene síntomas observar por tres meses y si linfoma es persistentemente positivo iniciar radioterapia.<sup>1,12</sup>

Si hay transformación a Linfoma Difuso de Células grandes B dar manejo acorde.<sup>1</sup>

Estadios III y IV enfermedad avanzada. El manejo es igual que para Linfoma Folicular avanzado. R-CHOP 21( Rituximab- Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Prednisona) o R-CHOP 14, R-ACVP 14 (Rituximab-Doxorubicina, Vindesina, ciclofosfamida, prednisona) cada 2 semanas es otro esquema que puede ser útil.<sup>1,12,21</sup>

#### LINFOMA MALT NO GASTRICO

Pueden originarse de una gran variedad de zonas incluyendo intestino delgado y grueso, mamas, pulmón, anexos oculares, ovarios, próstata, parótidas, glándulas salivales, y otras regiones de cabeza y cuello. De los sitios más comunes incluyen parótidas y glándulas salivales (18-26%), piel (12-26%), orbita o conjuntiva (7-14%), cabeza y cuello (11%), pulmón (8-9%), tiroides (6%), mamas (2-3%).<sup>1,12,15,21</sup>

El inmunofenotipo típico es CD5-, CD10-, CD20+, CD23+/-, CD43 -/+, ciclina D1-, BCL2-. El análisis molecular mediante fluorescencia por hibridación in situ (FISH) para t(11:18), t(3:14), t(11:14), y t(14/18).<sup>1, 15, 21, 18</sup>

#### TRATAMIENTO

Para pacientes con estadio I,II de Ann Arbor, inmunoradioterapia (IFTR) puede ser apropiada, la dosis de radioterapia dependerá del sitio involucrado por ejemplo en el caso de la órbita se utilizan bajas dosis de radioterapia (24gy), la escisión quirúrgica además representa una adecuada opción en ciertos sitios (pulmón, tiroides, colon intestino delgado y mamas). si no hay enfermedad regional los pacientes pueden ser solamente vigilados, pero para bordes con actividad residual la radioterapia locorregional es la opción. Las recidivas, los refractarios y los estadios III y IV deben tratarse como linfoma folicular agresivo. R-CHOP 21(Rituximab- Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Prednisona) o R-CHOP 14, R-ACVP 14 (Rituximab-Doxorubicina, Vindesina, ciclofosfamida, prednisona) cada 2 semanas.<sup>1,21</sup>

#### LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL NODAL.

Por definición este es un linfoma que se presenta en ganglios sin afección esplénica o de mucosas, morfológicamente el infiltrado ocupa el área interfolicular, y/o la zona marginal de folículos residuales, el inmunofenotipo se realiza de material de biopsia. el inmunofenotipo típico CD5-, CD10-, CD20+, CD23+/-, CD43 -/+, ciclina D1-, BCL2-. El análisis molecular mediante fluorescencia por hibridación in situ (FISH) para t(11:18), t(3:14), t(11:14), y t(14/18).<sup>1,15</sup>

El tratamiento de Linfoma de la Zona marginal Nodal se realiza de acuerdo a las especificaciones para Linfoma Folicular.<sup>1</sup>

## LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICO

EL linfoma de zona marginal esplénica es un linfoma del bazo de células B indolente caracterizado por un infiltrado nodular linfoide, localizado en la pulpa blanca con un grado variable de infiltración a la pulpa roja.<sup>1,2,15,21</sup>

Los nódulos de la pulpa blanca están compuestos de una zona central interior de linfocitos pequeños localizada en la zona del manto, y remplazan con células de mediano tamaño y citoplasma claro la zona centro germinal y periférica, y el componente de la zona marginal son blastos dispersos.<sup>1,2,15,21</sup>

Los tumores son positivos para antígenos de células B, CD20 y CD 79, de manera frecuente muestran inmunoglobulina citoplasmática monotípica y BCL2, pero característicamente son negativos a CD5, CD10, BCL6, CD23, CD43, y ciclina D1.<sup>1,15,21</sup>

El inmunofenotipo típico incluye CD5-, CD10-, CD20+, CD23+/-, CD43 -, ciclina D1-, BCL2folicular-, Anexina A1-, CD103-, con expresión de IgM e IgD.<sup>1,15,21</sup>

### TRATAMIENTO.

Se ha asociado este tipo de linfoma con infección por Virus de Hepatitis C hasta en 35% de los casos los cuales responden bien a terapia antirretroviral, interferon alfa + ribavirina, con tasas de respuesta completa de 47%, tasas de respuesta global de 77% con una media de duración de la respuesta de 23 meses, y con periodo libre de enfermedad a 5 años hasta de 78%, y sobrevida global a 5 años de 94%.<sup>1</sup>

la esplenectomía sola induce respuestas globales de 80-90%, con sobrevida global 93%, la esplenectomía + quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorrubicina, Prednisona) induce tasas de remisión completa de 50%, sobrevida global de 107 meses.<sup>1</sup>

Para enfermedad refractaria o progresiva los esquemas de quimioterapia son los mismos que para Linfoma Folicular.<sup>1</sup>

### LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO.

Es una neoplasia que se origina de células B centro pregerminales que ocupan la zona del manto que rodea al centro germinal. La apariencia histológica es de una población monomórfica de linfocitos de pequeño a mediano tamaño, con contorno nuclear irregular, un hallazgo único es la ausencia de centroblastos grandes. Otro hallazgo es un epitelio infiltrado por linfocitos y esclerosis peri vascular. Se pueden reconocer tres patrones de crecimiento, un patrón verdadero de Zona del manto (7%), un patrón nodular que imita al Linfoma Folicular (18%), un patrón difuso (75%). Los hallazgos citológicos incluyen dos tipos, el clásico y el blastoide. la variante blastoide puede aparecer de novo o como progresión de una variante clásica, tiene un amplio espectro morfológico; en algunos casos recuerda a linfoblastos y en otros tiene morfología heterogénea con células grandes con cromatina vesicular y algunas veces con nucléolos prominentes.<sup>1,3,4,15,17,21</sup>

Representa alrededor del 6% de los Linfomas no Hodgkin, el diagnóstico debe ser establecido por exanimación histológica, en combinación con inmunohistoquímica. Expresa marcadores de células B CD20 y CD79, pero es negativo para antígenos centro foliculares CD10 y BCL6, característicamente son positivas las células tumorales para marcador de células T CD5, el marcador por excelencia es la sobreexpresión del regulador del ciclo regular ciclina D1. La ciclina D1 es sobreexpresada como consecuencia de translocación (11:14), la cual yuxtapone el gen de la ciclina D1 al gen de cadena pesada de inmunoglobulina. la inmunohistoquímica clásica, CD5+, CD10 -/+, CD20+, CD23 -/+, CD43+ y ciclina D1+. el Ki67 se puede incluir en la inmunohistoquímica siendo de mejor pronóstico aquellos con índice menor a 30%. debe buscarse translocación (11:14) por FISH.<sup>1,3,4,15,17,21</sup>

El estadiaje se hace con base en el esquema Ann Arbor.<sup>1,21</sup>

#### TRATAMIENTO.

Estadios I-II; la radioterapia es de elección con sobrevida libre de progresión a 5 años del 68%<sup>1,3,17,21</sup>.

Estadios II (bulky) y Estadios III-IV.

R-CHOP (Rituximab- Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Prednisona) es de primera elección con tasas de respuesta global de 94% y tasas de respuesta completa de 34% con una media de falla al tratamiento de 21 meses. Regímenes alternativos son R-CVP (Rituximab, Ciclofosfamida, Vindesina, Prednisona) con tasas similares al R-CHOP, R-hiper-CVAD (Ciclofosfamida fraccionada, Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona alternada con altas dosis de Metrotexate y Citarbina) este régimen produce sobrevida global de 64% a 40 meses y sobrevida libre de falla al tratamiento de 3 años en promedio, o altas dosis de terapia con trasplante autólogo de células madre.<sup>1,21</sup>

Los pacientes tienen mejores tasas de sobrevida global y periodos libres de progresión con terapia agresiva con terapia de consolidación con trasplante autólogo de células madre.

Quimioterapia de primera línea agresiva<sup>1</sup>.

- R-Hyper-CVAD.
- CHOP intensificado alternando con rituximab + altas dosis de citarabina.
- Metrotexate y rituximab con CHOP aumentado.
- R-CHOP secuencial con R-ICE.
- alternante R-CHOP y R-DHAP.

Quimioterapia menos agresiva<sup>1</sup>.

- Bendamustina + rituximab.
- R-CHOP.
- R-CVP.
- R-EPOCH.

Para pacientes respondedores y candidatos a trasplante autólogo realizarlo.

Para aquellos que no son elegibles para trasplante autólogo de células madre, mantenimiento con rituximab cada 8 semanas hasta progresión de la enfermedad.

Quimioterapia de segunda línea<sup>1</sup>:

- Bendamustina Rituximab.
- Bortezomib rituximab.
- Cladribina + Rituximab.
- FCR (Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab).
- FCMR (Fludarabina, Mitoxantrona, Ciclofosfamida, Rituximab)
- FMR (Fludarabina, Mitoxantrona Rituximab).
- Lenalidomida + rituximab.
- PCR (pentostatina, Ciclofosfamida, Rituximab.)
- PEPCR (Prednisona, Etoposido, Procarbazina, ciclofosfamida + rituximab).

## LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B

Es una proliferación maligna de células grandes B con morfología, fenotipo, hallazgos clínicos y moleculares muy heterogéneos, puede desarrollarse de novo o surgir de un linfoma indolente previo, puede ser nodal o involucrar prácticamente cualquier sitio extranodal, siendo el tracto gastrointestinal el sitio extranodal más frecuente.<sup>1,2,4,21</sup>

Es el más común de Linfomas No Hodgkin de acuerdo a la OMS se reconocen los siguientes subtipos<sup>1,2,4,15,21</sup>:

- Centroblastico.
- Inmunoblastico.

- Anaplasico.
- plasmoblastico.
- Rico en células T.
- Linfoma Anaplasico ALK positivo.
- CD5 positivo.
- Células B centro germinal.
- Células B no centro germinales.
- Primario de Sistema Nervioso Central.
- Primario cutáneo tipo pierna.
- Mediastinal.
- Intravascular.
- primario en efusiones.
- Epstein Barr positivo en ancianos.
- con inflamación crónica.
- granulomatosis linfomatoide.
- Herpes Virus 8 asociado a enfermedad de Castleman.

Tipicamente borra la arquitectura normal con células linfoides grandes, la proliferación puede tomar todo el ganglio o solo de manera parcial, algunas veces con patrón interfolicular o intersinusoidal. la apariencia morfológica de las células grandes es heterogénea, el más común es el centroblasto el cual tiene un núcleo oval irregular cromatina vesicular y dos a cuatro pequeños nucleolos unidos a la membrana. Los inmunoblastos tienen cromatina similar, pero tienen un único nucleolo prominente localizado centralmente. ocasionalmente las células linfoides pueden tener una apariencia anaplásica con núcleo muy irregular que recuerdan las células de Reed-Sternberg. en la variante de rico en células T/histiocitos, la mayoría del tejido está comprometido por pequeñas células T reactivas, histiocitos y poco más del 10% de células B malignas.<sup>1,15,21</sup>

La variante plasmoblástica es rara es más frecuente en la cavidad oral y asociada a VIH e infección latente con virus Epstein-Barr. Las células tumorales tienen características plasmoblásticas o inmunoblásticas pero no muestran diferenciación plasmocítica. Este frecuentemente carece de expresión de CD20 y CD45, pero expresa CD138.<sup>1,15,21</sup>

Independientemente de la morfología, expresan varios marcadores pan-células B CD19, CD20 y CD79. Los marcadores de células B centro germinal CD 10 y BCL 6 se expresan en 30 a 40% y 50 a 70% respectivamente. La expresión de BCL2 se ha observado en 40 a 75% de los casos. CD5 se expresa en el 10% de los casos y puede ser de novo en caso de transformación de linfoma de linfocitos pequeños. el índice de proliferación medido como Ki67 o MIB 1 es alto 40 a 90%.<sup>1,15,21</sup>

Para establecer el subtipo el panel de inmunohistoquímica recomendado es CD20, CD5, CD3, CD10, CD45, BCL2, BCL6, y IRF4/MUM1. Marcadores adicionales como CD138, CD30, ciclina D1, ALK1, VEB, HHV8, también son útiles.<sup>1,15,21</sup>

Análisis molecular para detección de re arreglos genéticos en CCND1, BCL6 o MYC por técnicas convencionales o por hibridación fluorescente in situ FISH para t(14:18), t(3:v), t(8:14) son útiles en algunos casos.<sup>1,15,21</sup>

La inmunohistoquímica típico para la variante rico en células T es CD20+, CD79+. para el ALK +, CD20-, CD79-, CD45+, IgA +/-, CD138+, CD30- y ALK+. Para la variante mediastinal CD20+ CD79a+, CD30+/-, CD23+/-, Inmunoglobulina de superficie -, CD15-. La variante intravascular expresa CD20+, CD79a+, CD5-/+ la variante primaria en efusiones pierde los marcadores de superficie y expresa CD31-, CD30+, CD138+, HHV-8+. La variante plasmoblastica CD20-, CD79a-/+ , CD45-, CD138+, EBV+/-, HHV8-/+.<sup>1,15,21</sup>

El diagnostico se realiza de material histológico de una biopsia cuyo espécimen debe ser de al menos 1.6cm. se determinara el pronóstico con base en el Índice Pronostico Internacional, que toma en cuenta, edad, Estadio, lactato deshidrogenasa sérica, estado funcional y el numero de sitios extranodales involucrados. de la misma forma el estadiaje se realiza en base al sistema Ann Arbor.<sup>1,2,21</sup>

## TRATAMIENTO.

El tratamiento se realiza de acuerdo a los estadios de la enfermedad, para enfermedad localizada, Ann Arbor I y II y para enfermedad avanzada III y IV, que aunado al IPI tienen mucho mejor pronóstico aquellos con enfermedad temprana e IPI bajo.

Tratamiento para estadio I y II no Bulky ( menor a 10cm)

R-CHOP (Rituximab-Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona) 3 ciclos, seguido de radioterapia IFRT, o R-CHOP 6 ciclos con o sin radioterapia es la opción de tratamiento en este estadio. El esquema con quimioterapia y radioterapia induce sobrevida libre de progresión a 2 y 4 años de 93 y 88% respectivamente, y sobrevida global a 5 años de 95%, con tasas similares para la quimioterapia sola. Pacientes con enfermedad de Bulky es más efectiva la quimioterapia con R-CHOP 21 6 ciclos que tres, esta puede acompañarse con radioterapia locorregional o no.<sup>1,2,4,21</sup>

Estadios III y IV

R-CHOP 21 es la quimioterapia estándar para estos estadios de la enfermedad, a 10 años tras 8 ciclos de R-CHOP la sobrevida global es de 43.5% y la sobrevida libre de progresión es de 36.5%, no hay diferencia entre el esquema de R-CHOP 21 y R-CHOP 14 (cada 21 días o cada 14 días respectivamente).<sup>1,2,4,21</sup>

Debe evaluarse a pacientes que presenten riesgo de recaída a nivel de Sistema Nervioso Central (SNC) e incluyen a aquellos con involucro de senos paranasales, testículos, infiltración de medula ósea o que se encuentren con niveles altos de lactato deshidrogenasa. Estos pacientes deben recibir profilaxis con 4 a 8 dosis de metrotexate intratecal y/o citarabina. o bien 3 a 3.5g por m<sup>2</sup> de superficie corporal de metrotexate sistémico. Pacientes con presentación primaria de SNC o que presenten actividad concomitante a SNC el metrotexate sistémico es una opción que deberá adicionarse al esquema de quimioterapia. el metrotexate deberá administrarse al día 15 del CHOP 21.<sup>1,2,4,21</sup>

Esquemas alternativos son EPOCH-R (Etoposido, Prednisona, Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida)+ rituximab. CEPPR- (Ciclofosfamida, Etoposido, Prednisona, Procarbina)+ rituximab. CDOP-R (Ciclofosfamida, Doxorubicina liposomal, vincristina y Prednisona)+ Rituximab.

CNOP-R (Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Vincristina, Prednisona) +Rituximab. CEOP+R (Ciclofosfamida, Etoposido, Vincristina, Prednisona) + Rituximab.<sup>1,2</sup>

Pacientes con LDCGB testicular tienen un alto índice de recaídas a SNC y sitios extranodales o al testículo contralateral por lo que estos pacientes además de los esquemas de quimioterapia deberán recibir profilaxis a SNC y radioterapia testicular.<sup>1,2</sup>

Recaída o refractario.

Si la recaída se presenta a más de 12 meses de la quimioterapia inicial la confirmación histológica es obligatoria, la quimioterapia de segunda línea con o sin rituximab es una opción. El tratamiento de elección para estos pacientes es el trasplante autólogo de células madres en pacientes elegibles quienes pueden recibir de manera inicial quimioterapia de segunda línea, o bien aquellos no elegibles para trasplante la opción es la quimioterapia de segunda línea.

- DHAP (Dexametasona, Cisplatino, Citarabina).
- ESHAP (Metilprednisona, Etoposido Citarabina, Cisplatino).
- GDP (Gemcitabina, Dexametasona, Cisplatino).
- GemOX (gemcitabina, Oxaliplatino).
- ICE (ifosfamida, Carboplatino, Etoposido).
- MINE (Mitoxantrona, Ifosfamida, Mesna, Etoposido).

## LINFOMA DE BURKITT

Es una neoplasia rara pero agresiva de células B que típicamente involucra sitios extranodales. se han descrito tres variantes, endémica, esporádica o asociada a inmunodeficiencia.<sup>1,4,21</sup>

La presentación más común es con masas abdominales, síntomas B, y por su alto índice de proliferación estos pacientes se presentan con hallazgos de laboratorio con síndrome de lisis tumoral, la médula ósea está infiltrada en el 70% de los casos, el sistema nervioso central y leptomeninges en 40% de los casos, por lo que en la evaluación se deberá incluir resonancia magnética de cerebro cuando hay manifestaciones clínicas de afección a ese nivel.<sup>1,21</sup>

Histológicamente la forma clásica muestra proliferación monomorfa de células de mediano tamaño, con un núcleo redondo y múltiples nucleolos basófilos pequeños localizados centralmente. el citoplasma es basófilo y usualmente muestra múltiples vacuolas causadas por la presencia de lípidos, la tasa mitótica es alta.<sup>1,15,21</sup>

El inmunofenotipo típico es CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, TdT -, Ki67 +(> 95%), BCL2-, BCL6+. El análisis mediante FISH es con la finalidad de buscar t(8:14). Esta translocación involucra el gen MYC, la cual juxtapone el gen MYC del cromosoma 8 a la región de inmunoglobulina del cromosoma 14.<sup>1,15,21</sup>

la clasificación se realiza con base en el sistema de Ann Arbor.<sup>1,4,21</sup>



## TRATAMIENTO.

los esquemas a base de CHOP no son adecuados para este tipo de linfomas, CDOX-M/IVAC (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina altas dosis de metrotexate/Ifosfamida, Etoposido y altas dosis de Citarabina) este esquema de quimioterapia se administra alternada por 4 ciclos ambas incluyen quimioterapia intratecal, metrotexate o citarabina con este esquema la sobrevida global a 2 años es de 64% la tasa de sobrevida libre de eventos fue de 63% a 5 años, dosis ajustada de EPOCH-R, Hyper-CVAD (Ciclofosfamida fraccionada, Doxorubicina, Dexametasona alternado con metrotexate y Citarabina incluyendo Metrotexate intratecal) con rituximab.<sup>1,21</sup>

## 4. OBJETIVO GENERAL

Conocer el pronóstico y la respuesta al tratamiento de los linfomas no Hodgkin de estirpe B en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE.

### OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Valorar la incidencia de (los subtipos de) linfomas no Hodgkin de células B.
2. Conocer la respuesta a los esquemas de quimioterapia (de acuerdo al subtipo).
3. Conocer el tipo de respuesta obtenida tras el tratamiento convencional (progresión, remisión parcial, remisión completa, sin respuesta).
4. Analizar la incidencia de recaídas tempranas y tardías y su relación con el subtipo.
5. Analizar variables como género, edad al diagnóstico, síntomas constitucionales, anemia neutropenia, Ann Arbor e IPI y su implicación en el curso de la enfermedad.

## 5. JUSTIFICACIÓN.

Identificar a los pacientes con linfoma no Hodgkin estirpe B y el subtipo de peor pronóstico en cuanto a respuesta a tratamiento y otros factores de riesgo con el fin de evaluar el uso de esquemas de quimioterapia más agresivos con la finalidad de mejorar la respuesta y el pronóstico de estos pacientes.

## 6. DISEÑO.

Este es un estudio de tipo observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo y comparativo que se realizara en el servicio de Hematología del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE en el periodo del 01 de enero de 2010 al 31 de julio de 2013, en el que se realizara revisión de los expedientes de los pacientes con diagnóstico

de linfoma no Hodgkin estirpe B, para identificar las variables y determinar los resultados y comprobar la hipótesis mencionada.

#### **a. GRUPOS DE ESTUDIO**

Los pacientes que cuenten con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin estirpe B en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2010 y 31 de julio de 2013 en el servicio de hematología del hospital regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE.

#### **b. TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Total de pacientes que cuenten con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin estirpe B en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2010 y 31 de julio de 2013 en el servicio de hematología del hospital regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE.

Con base en la libreta de registro de ingresos y egresos a hospitalización durante este periodo de tiempo y que cumplan criterios de inclusión.

#### **6.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los pacientes que:

- - Todos los pacientes con linfoma no Hodgkin estirpe B e inmunohistoquímica con diagnóstico en entre enero de 2010 y julio de 2013 que hayan concluido quimioterapia.
- - Aquellos pacientes que se encuentren en quimioterapia actual por progresión de la enfermedad, refractariedad, o recaída temprana o tardía.

#### **6.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes que no cuenten con subtipo de linfoma no Hodgkin.

Pacientes que hayan recibido quimioterapia inicial en otras unidades hospitalarias diferentes a los esquemas recomendados actualmente.

Pacientes con datos incompletos.

Pacientes de reciente diagnóstico que se encuentren en quimioterapia actual antes de término del estudio

#### **6.2.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Todos los pacientes con linfoma no Hodgkin estirpe t y Natural Killer.

#### **6.3. CÉDULA DE RECOLECCION DE DATOS**

Formato de captura de todas las variables por investigar de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio (ANEXO I)

#### 6.4 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaran los expedientes de los pacientes con diagnostico de linfoma no Hodgkin estirpe B en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2010 y el 31 julio de 2013 en el servicio de hematología del hospital regional “General Ignacio Zaragoza” del ISSSTE Posteriormente

Se recopilaran las variables a estudiar de los expedientes (ANEXO I).

Para el análisis de datos se usará el programa estadístico SPSS15 con medidas de tendencia central y de dispersiones así como de frecuencia relativa para proporciones y tablas de frecuencias, frecuencias acumuladas.

#### 6.5 CALENDARIO DE ACTIVIDADES (CRONOGRAMA)

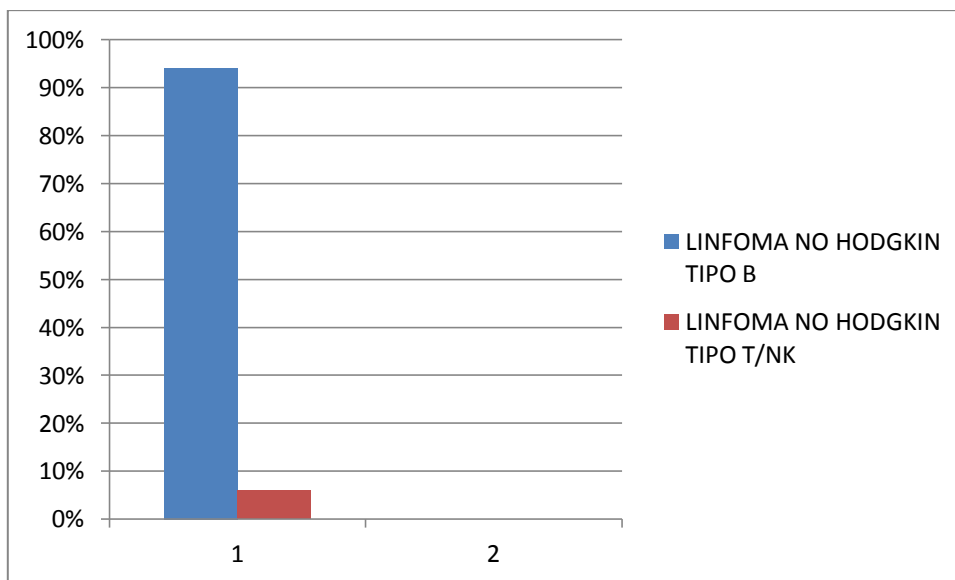
	Abril 2013	Mayo 2013	Junio 2013	Julio 2013	Agosto 2013
<i>Elaboración del protocolo</i>					
<i>Aprobación del protocolo por el comité local de investigación</i>					
<i>Realización del proyecto</i>					
<i>Análisis de la información</i>					
<i>Resultados y presentación del estudio</i>					

#### 6.6 ANÁLISIS DE DATOS

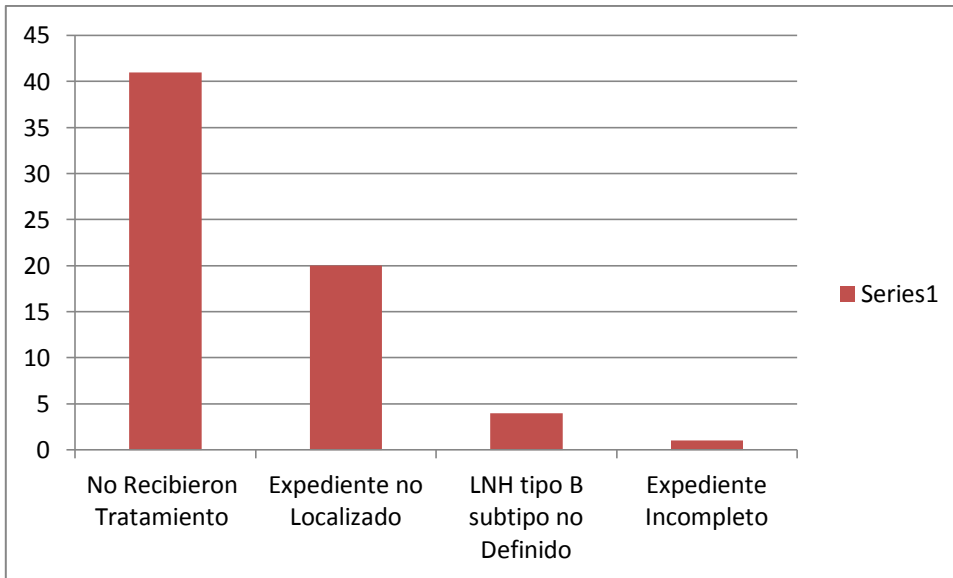
RESULTADOS.

Ingresaron un total de 149 pacientes con el diagnostico de Linfoma No Hodgkin en el periodo comprendido entre el 1-01-de 2010 y el 31 -07-2013 al servicio de hospitalización del hospital regional "general Ignacio Zaragoza" ISSSTE, a el servicio de Medicina interna.

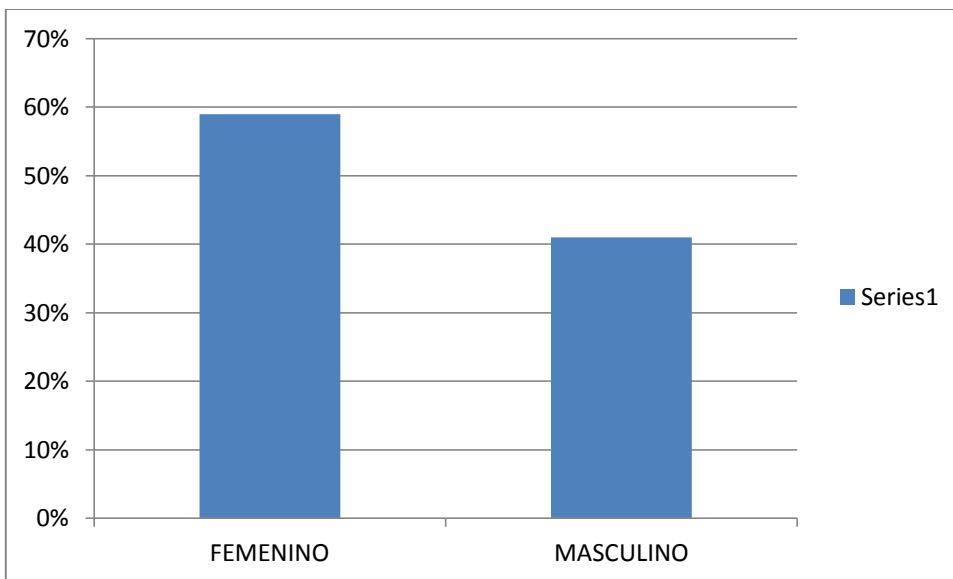
De los cuales 140 correspondieron a Linfoma No Hodgkin tipo B y 9 a Linfoma No Hodgkin tipo T/NK, los cuales corresponden al 94% y 6% respectivamente.



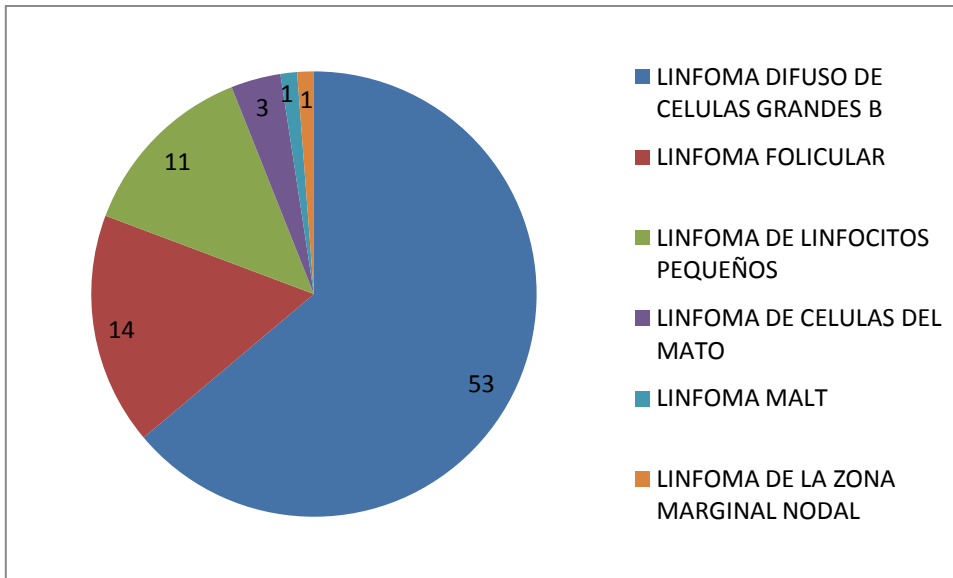
Se incluyeron en el estudio a 83 pacientes (el 55.7%) que fueron los que cumplieron criterios de inclusión. Del total se excluyen 66 pacientes (el 44.3%), 41 debido a que no recibieron manejo en este periodo de tiempo, 20 debido a que su expediente no fue localizado, 4 con subtipo no definido y 1 por expediente incompleto. Haciendo mención que aquellos que no recibieron tratamiento en este periodo de tiempo fue por que concluyeron manejo antes del primero de enero de 2010.



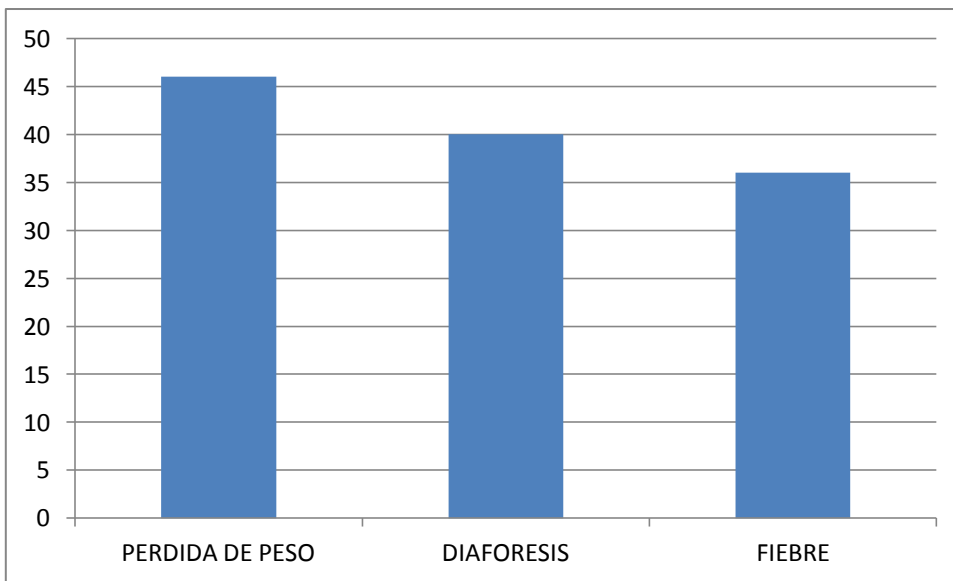
De los 83 pacientes incluidos en el estudio 49 correspondieron al sexo femenino, que representan el 59% de la muestra y 34 al sexo masculino que representan el 41% de la muestra.



Los pacientes se agruparon de acuerdo al subtipo de Linfoma diagnosticado por histología e inmunohistoquímica de los cuales 53 (63.8%) correspondieron a Linfoma No Hodgkin Difuso de células Grandes B, 14 (16.8%) a Linfoma Folicular, 11 (13.2%) a Linfoma de Linfocitos Pequeños, 3 (3.6%) a Linfoma de Células del Manto, 1 (1.2%) a Linfoma de la Zona Marginal Extranodal de Tejido Linfoide Asociado a Mucosa (MALT) no gástrico, 1 (1.2%) a Linfoma de la Zona Marginal Nodal.

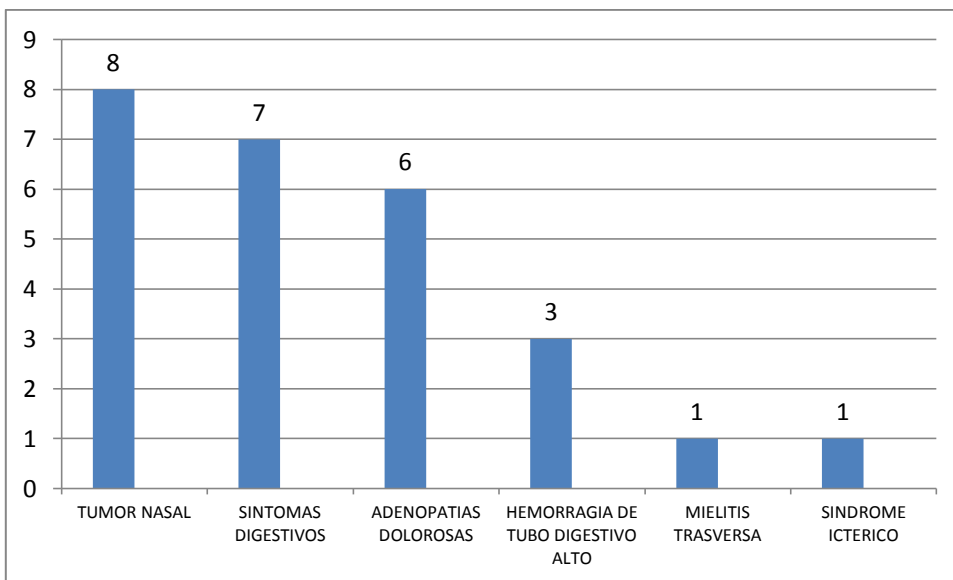
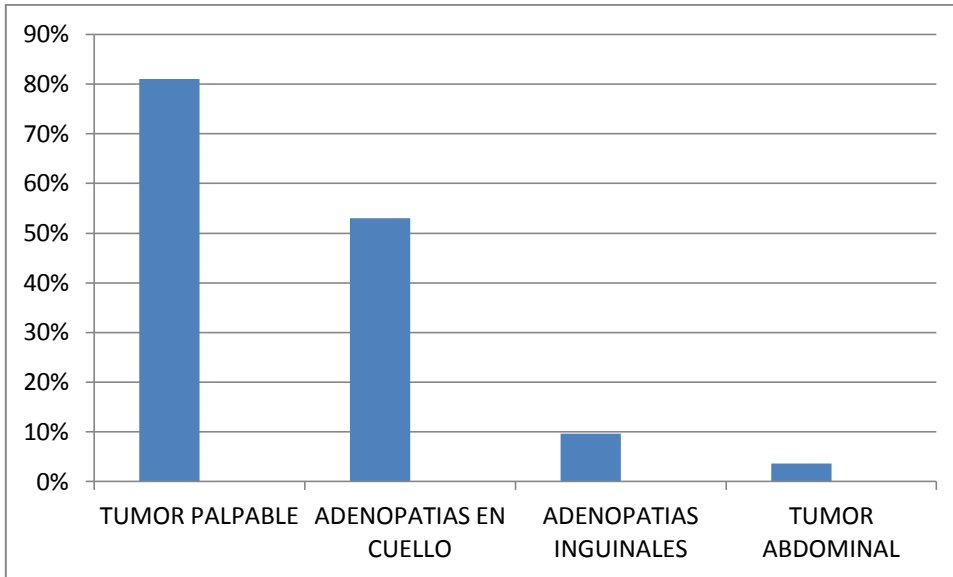


45 (54.2%) de estos pacientes presentaron síntomas B, los 45 pacientes tuvieron pérdida de peso (10% del peso en los 6 meses previos al diagnóstico), 36 (80%) presentaron fiebres nocturnas, y 40 (88%) diaforesis.

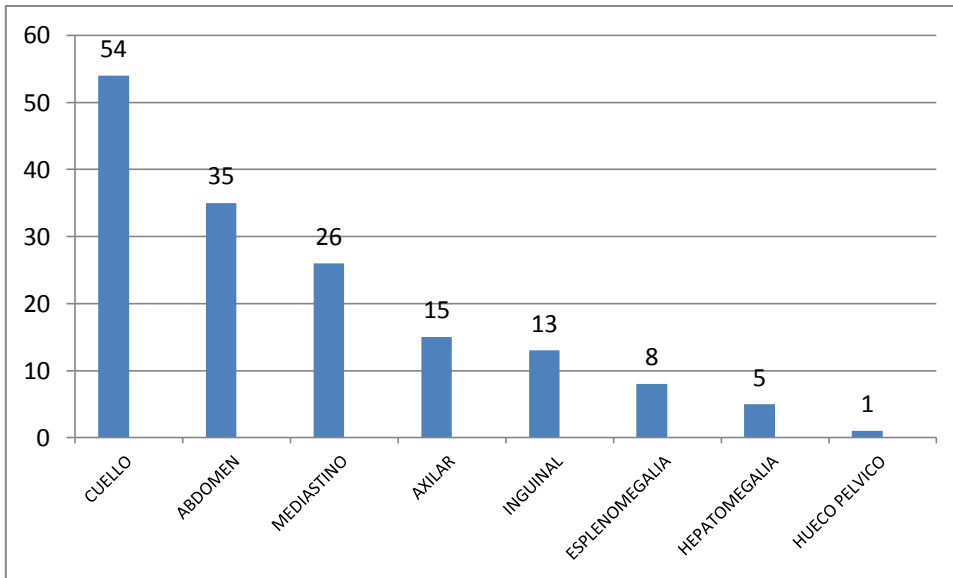


68(81%) pacientes se presentaron con tumor palpable, de los cuales 44 (53%) presentaron adenopatía en cuello, 13 (15.6%) tuvieron adenopatías palpables en región inguinal, 8 (9.6%) tuvieron adenopatías a nivel axilar, 3 (3.6%) tuvieron tumor palpable abdominal, un paciente su manifestación fue Mielitis trasversa, 1 paciente se presentó con síndrome icterico obstructivo, 7 pacientes tuvieron síntomas digestivos (plenitud gástrica, dispepsia, saciedad temprana), 3

pacientes tuvieron una hemorragia de tubo digestivo alto como primera manifestación, 8 pacientes se presentaron con tumoración en fosas nasales, 6 con adenopatías dolorosas.

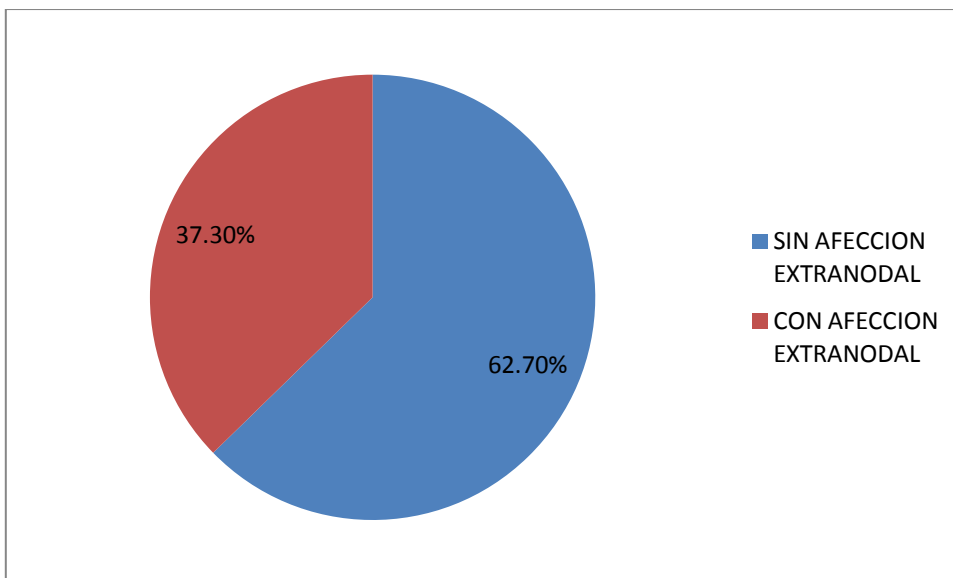


La actividad por tomografía, 54 pacientes tuvieron actividad en cuello, 35 pacientes tuvieron actividad abdominal, 26 tuvieron actividad mediastinal, 15 tuvieron actividad axilar, 13 inguinal, 8 tuvieron esplenomegalia, 5 tuvieron hepatomegalia.

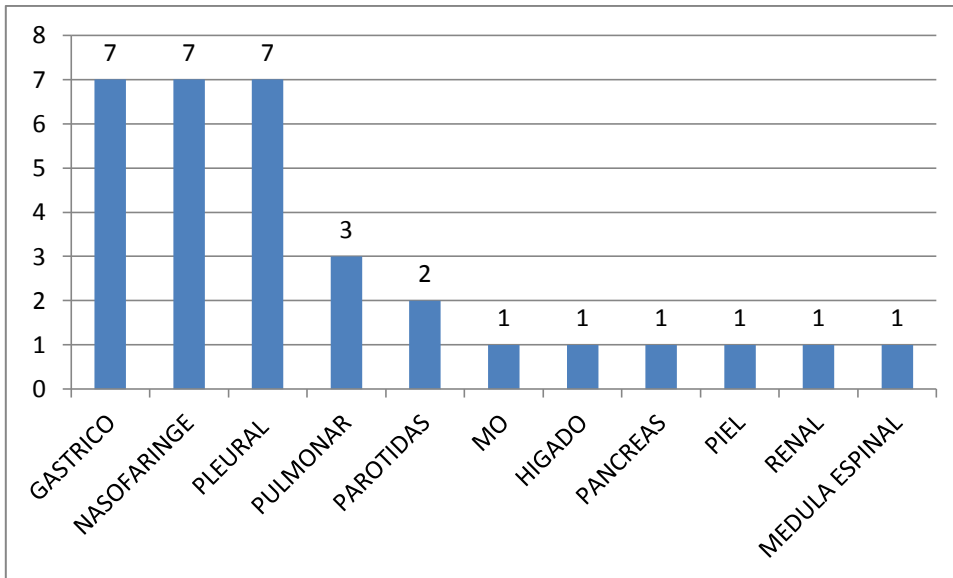


#### AFECCION EXTRANODAL.

Los pacientes con afección extranodal fueron 31 (37.3%). de los sitios con afección extranodal más frecuente fueron gástrico con 7 pacientes, nasofaringe con 7 pacientes, pleuras 7 pacientes, 5 de ellos con derrame pleural, pulmonar 3 pacientes, a nivel de parótidas 2 pacientes, medular 1 paciente, renal 1 paciente, páncreas 1 paciente, hígado 1 paciente, medula ósea 1 paciente, piel 1 paciente. 3 pacientes tuvieron nódulos esplénicos.

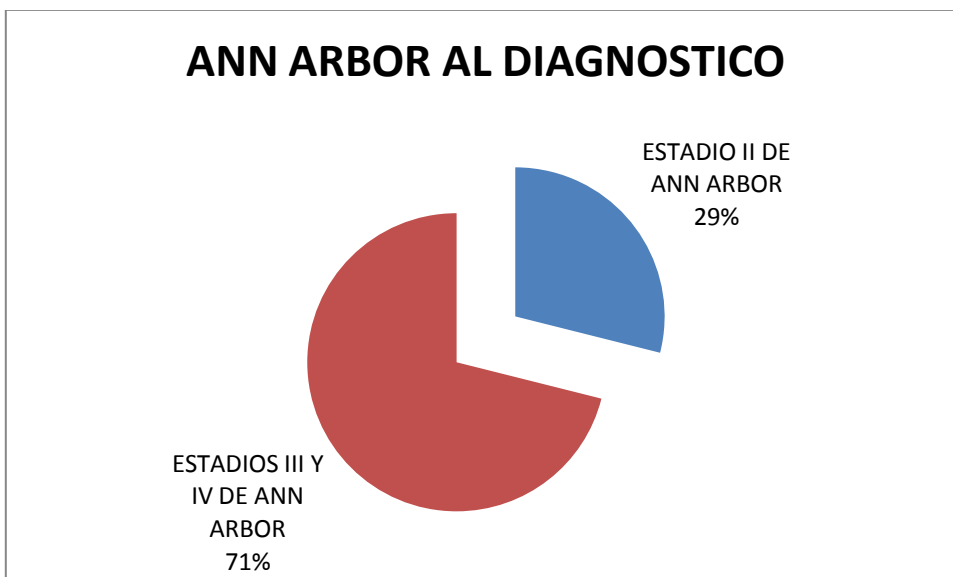






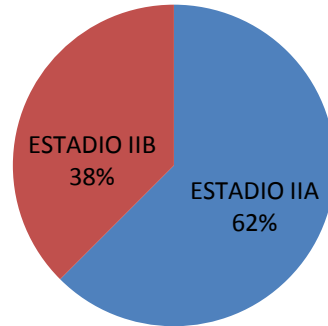
#### ANN ARBOR.

El Ann Arbor al diagnostico: 24 pacientes se presentaron con enfermedad en estadios tempranos, estadio II A y B, dado que no hubo ningún paciente que se presentara en estadio I de Ann Arbor, estos representaron el 29%, el restante 71% es decir 59 pacientes se diagnostico en estadios avanzados, (III y IV) de Ann Arbor.



Los pacientes en estadio II: 15 de ellos fueron en estadio IIA ( sin síntomas B) y 9 en estadio IIB (con síntomas B).

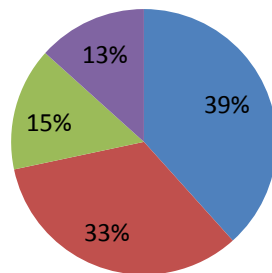
## ESTADIOS TEMPRANOS AL DIAGNOSTICO



De los estadios avanzados 8 pacientes fueron IIIA, 23 pacientes fueron IIIB, 9 pacientes IVA, 20 pacientes IVB, nuevamente señalando que la letra A pertenece a aquellos pacientes que no presentaron síntomas B y la B para los que los presentaron.

## ESTADIOS AVANZADOS AL DIAGNOSTICO

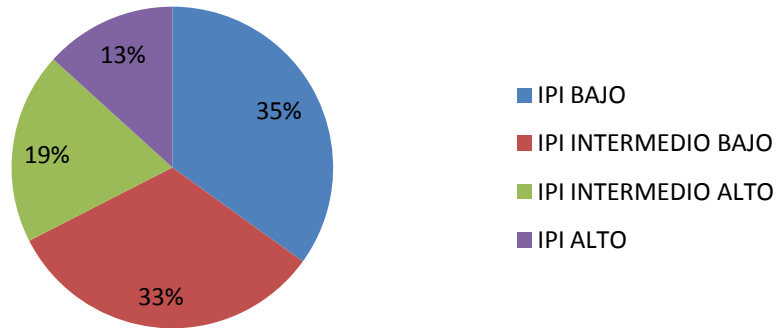
■ ESTADIO IIIB ■ ESTADIO IVB ■ ESTADIO IVA ■ ESTADIO IIIA



### INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL

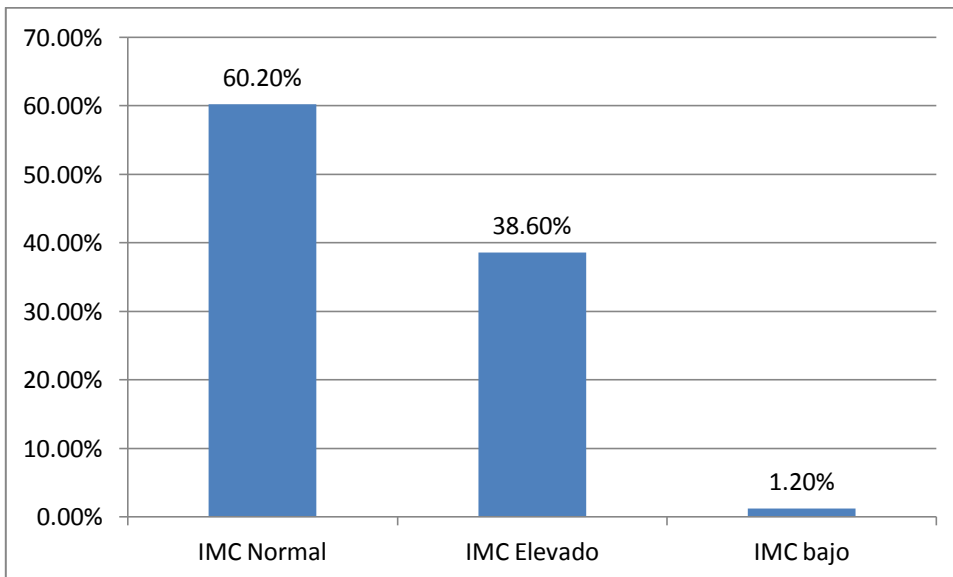
La determinación del índice pronóstico internacional del total de pacientes 29 pacientes tuvieron IPI bajo, que corresponden al 35%, 27 (33%) pacientes tuvieron IPI intermedio bajo, 16 (19%) pacientes tuvieron IPI intermedio alto, 11 (13%) pacientes IPI alto.

## INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL AL DIAGNOSTICO

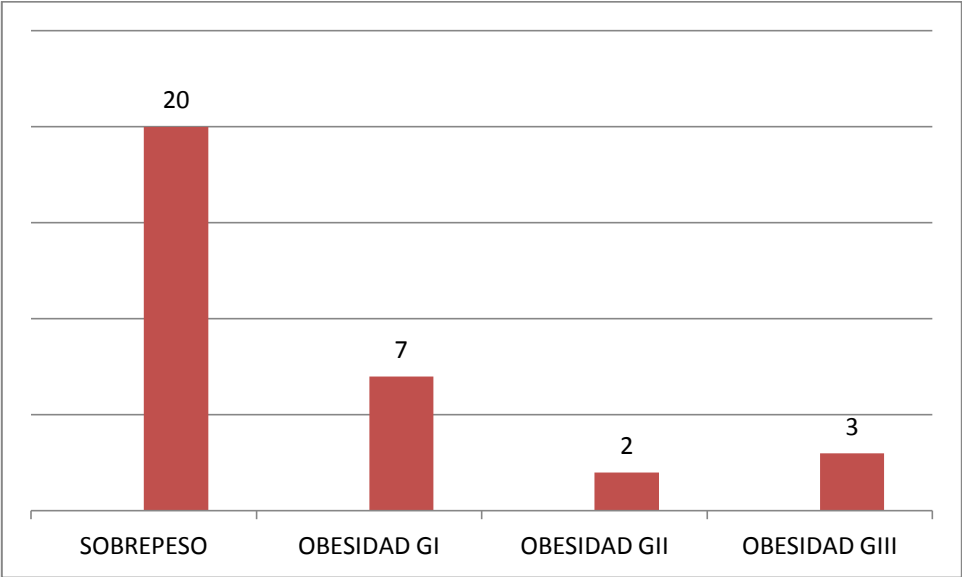


### CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.

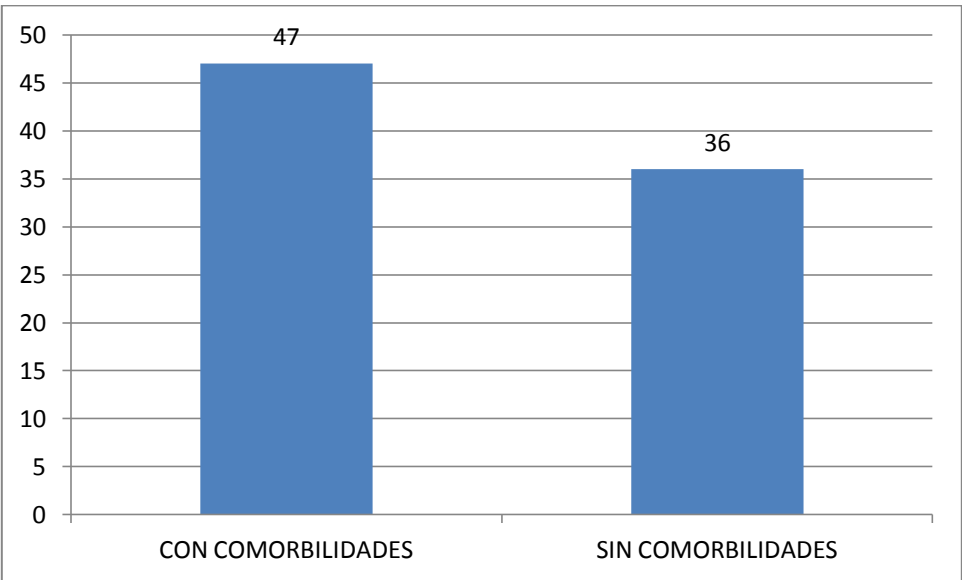
50 pacientes se no tuvieron problemas de peso, es decir tuvieron índice de masa corporal normal de acuerdo a los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que correspondieron al 60.2%, 32 (38.6%) tuvieron índice de masa corporal elevado y 1(1.2%) paciente se presento con desnutrición.



De los pacientes con índice de masa corporal elevado 20 tuvieron sobrepeso, 7 obesidad grado I, 2 obesidad grado II, 3 obesidad grado III.



En cuanto a las comorbilidades 47 pacientes tuvo al menos una enfermedad concomitante que representan el 56.6%.



La enfermedad mas asociada a Linfoma No Hodgkin tipo B fue la hipertensión arterial sistémica con 22 pacientes, el 26.5%, le siguió la diabetes mellitus con 12 pacientes, el 14.5%, con enfermedad renal crónica hubo 4pacientes, el 4.8%, , insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, infección por virus de la hepatitis c, asma, disfunción del nodo sinusal, colitis ulcerativa crónica, hiperplasia prostática benigna, hipotiroidismo todos con un caso, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica 2 casos

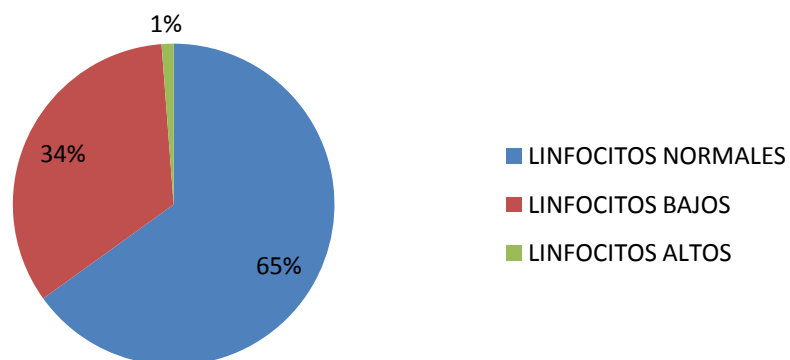
<b>COMORBILIDADES EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN TIPO B</b>		
<b>ENFERMEDAD</b>	<b>NUMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA</b>	22	22.5%
<b>DIABETES MELLITUS TIPO 2</b>	12	14.5%
<b>ENFERMEDAD RENAL CRONICA</b>	4	4.8%
<b>NEUMOPATIA OBSTRUCTIVA CRONICA</b>	2	2.4%
<b>INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA</b>	1	1.2%
<b>INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS C</b>	1	1.2%
<b>INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA</b>	1	1.2%
<b>ASMA</b>	1	1.2%
<b>INFECCION POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA</b>	1	1.2%
<b>PORTADOR DE MARCAPASOS</b>	1	1.2%
<b>COLITIS ULCERATIVA CRONICA</b>	1	1.2%
<b>HIPOTIROIDISMO</b>	1	1.2%
<b>HIPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA</b>	1	1.2%

#### PARACLINICOS

##### BIMETRIA HEMATICA:

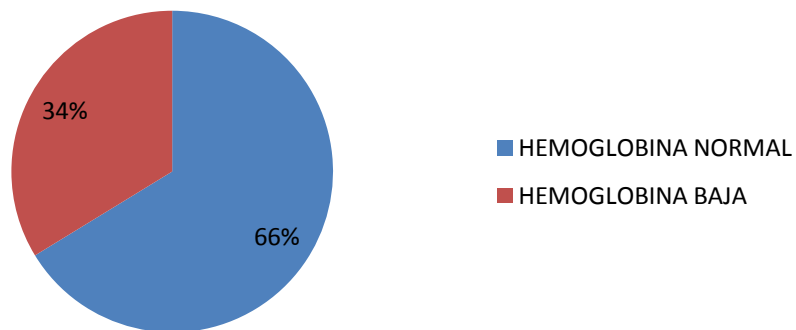
La cifra total de leucocitos de acuerdo a parámetros de referencia de laboratorio local 82 pacientes se presentaron normales y 1 con leucocitos elevados, en la diferencial los 83 pacientes presentaron cifras de neutrofilos normales, 54 pacientes se presentaron con linfocitos normales, 28 pacientes con linfopenia, y 1 paciente con linfocitos elevados.

### CIFRAS DE LINFOCITOS AL DIAGNOSTICO



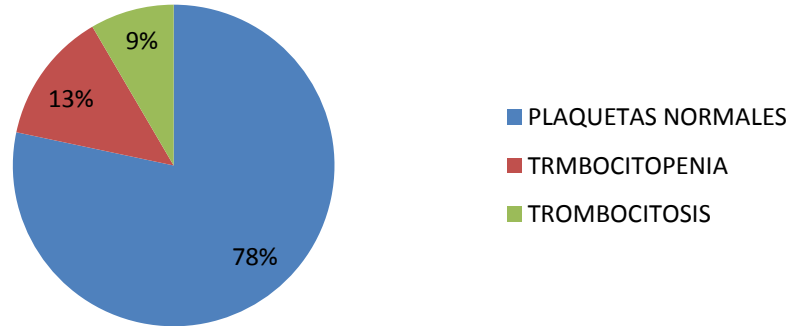
Las cifras de hemoglobina se presentaron de la siguiente forma: 55 pacientes tuvieron hemoglobina normal, y 28 pacientes presentaron anemia.

### CIFRAS DE HEMOGLOBINA AL DIAGNOSTICO



Se presentó trombocitopenia en 11 pacientes, trombocitosis en 7 pacientes y los 65 restantes se presentaron con plaquetas normales.

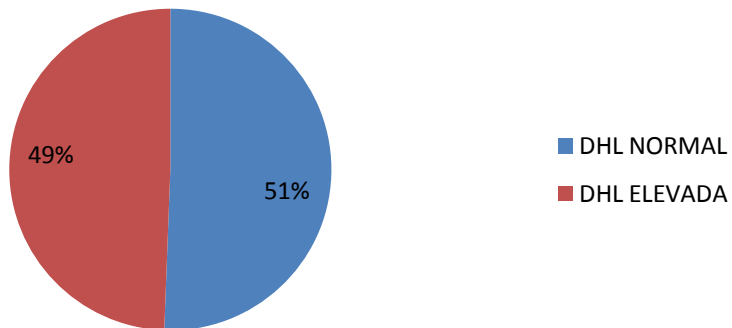
## CIFRAS DE PLAQUETAS AL DIAGNOSTICO



### MARCADORES DE ALTO RECAMBIO CELULAR

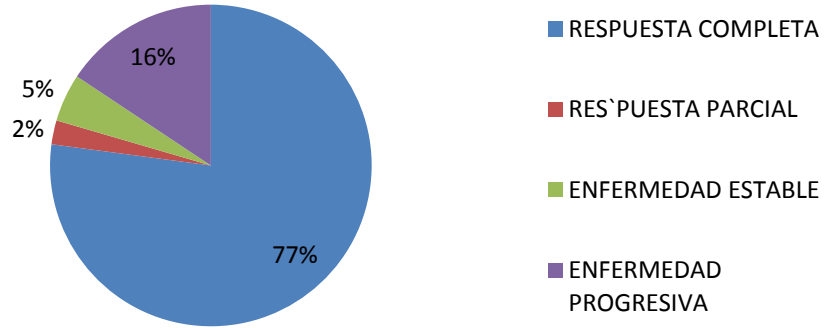
La deshidrogenasa láctica (DHL) se presentó en parámetros normales en el 51% de los pacientes (42), y elevada en el 49% restante (41).

## DEHIDROGENASA LACTICA AL DIAGNOSTICO

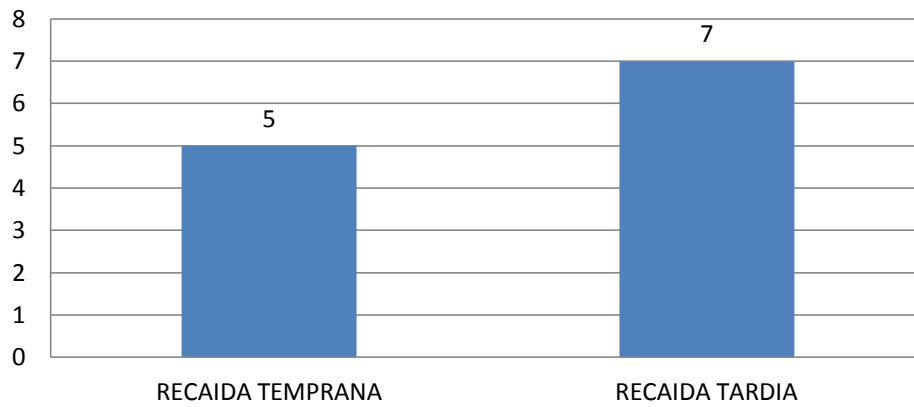


Las cifras de ácido úrico estuvieron elevadas en 44 pacientes, el 53%, y normales en los 39 pacientes restantes, 47%.

## RESPUESTA TRAS EL PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO



## RECAIDA TRAS EL PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO





<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
<b>GENERO</b>	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
<b>EDAD</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona.	Cuantitativa	18,19,20 ...etc años
<b>ÍNDICE DE MASA CORPORAL</b>	Medida de asociación entre peso y talla	Cuantitativa	Desnutrición <18 Normal 18.5 -24.9 Sobrepeso ≥25 -29.9 Obesidad grado I 30-34.9 Obesidad grado II 35-39.9 Obesidad grado III ≥ 40
<b>COMORBILIDADES</b>	Patologías crónicas diagnosticadas previo al linfoma	Cualitativa nominal	Diabetes Mellitus. Hipertensión arterial sistémica. Insuficiencia cardíaca. Insuficiencia renal. etc.
<b>ANN ARBOR AL DIAGNÓSTICO</b>	Sistema de estratificación de linfoma	Cualitativa	Estadios I II III IV A sin síntomas B B con síntomas B
<b>ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL AL DIAGNÓSTICO ( IPI)</b>	Escala pronostica para pacientes con Linfoma no Hodgkin	Cualitativa nominal	Riesgo bajo (IPI 1) Riesgo bajo intermedio ( IPI 2) Riesgo alto intermedio (IPI 3) Riesgo alto ( IPI 4 0 5)
<b>SUBTIPO DE LINFOMA NO HODGKIN ESTIRPE B</b>	Clasificación de la Organización Mundial de La salud para Neoplasias de tejido linfoide y hematopoyetico 2008	Cualitativa nominal	Ver clasificación.
<b>LEUCOCITOS</b>	Total de células blancas en sangre periférica	cuantitativa	Bajos <4400 u/L Normal 4400 a 11300 u/L Altos >11300 u/L
<b>NEUTRÓFILOS</b>	Numero total de glóbulos blancos de tipo granulocitico en sangre periférica.	cuantitativa	Bajos <1500 U/L Normal 1500 a 7700 U/L Altos >7700 U/L
<b>LINFOCITOS</b>	Numero total de células de tipo linfático componentes de los glóbulos blancos	cuantitativa	Bajos < 1000 U/L Normal 1000 a 4400 U/L Altos > 4400 U/L
<b>HEMOGLOBINA</b>	Proteína componente de los eritrocitos que trasporta oxigeno a los tejidos	cuantitativa	Baja Hombres < 13 g/dl Baja Mujeres < 12 g/dl

<b>PLAQUETAS</b>	Fragmentos citoplasmáticos pequeños e irregulares, carentes de núcleo derivados de la fragmentación de los megacariocitos	cuantitativa	Bajas < 150000 U/L Normales 150000 a 450000 U/L Altas > 450000
<b>DESHIDROGENASA LÁCTICA</b>	Enzima involucrada en la producción de energía presente en casi todos los tejidos, considerada marcador de alto recambio celular	Cuantitativa	Normal 280 a 480 U/L Alta > 480 U/L
<b>ACIDO ÚRICO</b>	Residuo terminal de la degradación de ácidos nucleicos considerado marcador de alto recambio celular.	Cuantitativa	Normal 2.4 – 5.7 mg/dl Alto > 5.7 mg/dl
<b>RESPUESTA AL TRATAMIENTO</b>	Criterios de la Sociedad Americana de Oncología Clínica 2007 ( ver texto)	Cualitativa	Respuesta completa Respuesta parcial Enfermedad estable Recaída o progresión de la enfermedad

## 6.7 MÉTODOS MATEMÁTICOS PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS

- Medidas de tendencia central y dispersión
- Tablas de frecuencia
- Frecuencias acumuladas

### 7.1 RECURSOS HUMANOS

- Médico especialista asesor de tesis
- Médico residente responsable de la realización del protocolo
- Jefe de servicio de Medicina Interna
- Coordinador del servicio de Medicina Interna.

### 7.2 RECURSOS MATERIALES

- Hoja de recolección de datos.
- Computadora
- Programas SPSS 15.0

## 8. FINANCIAMIENTO

No requiere financiamiento ni patrocinadores

## 9. ASPECTOS ETICOS

El estudio se llevara a cabo en base a los lineamientos que se mencionan en:

[Ley General de Salud en Materia de investigación en salud.](#)

**ANEXO:**

HOJA DE COLECCION DE DATOS:

Paciente: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Diagnostico: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Género: \_\_\_\_\_

Diabetes Mellitus \_\_\_\_ Hipertensión arterial sistémica \_\_\_\_ cardiopatía isquémica \_\_\_\_  
insuficiencia cardíaca \_\_\_\_ otras \_\_\_\_\_.

ANN ARBOR \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA. \_\_\_\_\_

Ciclos: \_\_\_\_\_

Refractario: si  no

Progresión: si  no

Recaída: no  si  temprana  tardía

Sitio de recaída Primario \_\_\_\_\_ Secundario \_\_\_\_\_ sitio \_\_\_\_\_

Laboratoriales al diagnostico:

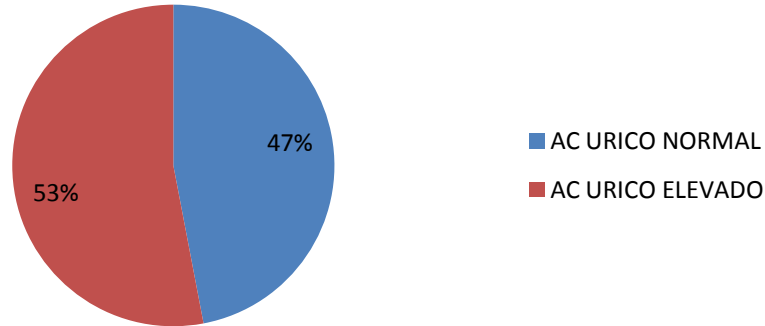
leucos: \_\_\_\_\_ Neutros \_\_\_\_\_ Linfos \_\_\_\_\_ HB \_\_\_\_\_ PLT \_\_\_\_\_

UR \_\_\_\_\_ Creat \_\_\_\_\_ DHL \_\_\_\_\_ Acido Úrico \_\_\_\_\_ Na \_\_\_\_\_ K \_\_\_\_\_

Actividad tumoral palpable sitio.

Actividad tumoral por tomografía sitio.

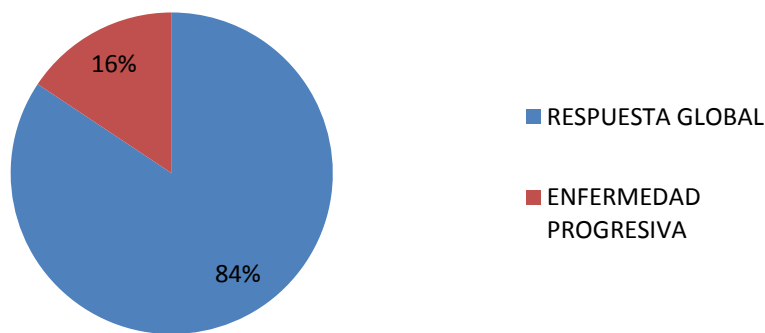
## CIFRAS DE ACIDO URICO AL DIAGNOSTICO



### RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

64 pacientes tuvieron respuesta completa al primer esquema de tratamiento, 4 enfermedad estable, y 2 respuesta parcial por lo tanto, 70 pacientes tuvieron respuesta global al tratamiento, los que incluyen aquellos con enfermedad estable y respuesta parcial, 13 pacientes no tuvieron respuesta al tratamiento por lo tanto presentaron enfermedad progresiva. 12 pacientes presentaron recaída 5 de ellos temprana y 7 de ellos tardía.

## RESPUESTA TRAS EL PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO



## BIBLIOGRAFIA

1. - Andrew D Zelenets y cols: Non-Hodgkins lymphomas: National Comprehensive Cancer Network; Practice Guidelines in Oncology Version 1 2013.
- 2.- H. Tilly<sup>1</sup>, U. Vitolo<sup>2</sup>, J. Walewski<sup>3</sup>, Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii78–vii82, 2012.
- 3.- Matthew Lunning y cols: Management of Indolent Lymphoma: Where Are We Now and Where Are We Going; *Blood Rev.* 2012 November ; 26(6): 279–288.
- 4.- Kate R Shankland, James O Armitage, Barry W Hancock: Non-Hodgkin lymphoma; the *lancet* Vol 380 September 1, 2012.
- 5.- Shundong Cang, Nikhil Mukhi, Kemeng Wang and Delong Liu: Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy; *Journal of Hematology & Oncology* 2012, 5:64.
- 6.- Luca Arcaini, Sara Rattotti,<sup>1</sup> Manuel Gotti, and Stefano Luminari: Prognostic Assessment in Patients with Indolent B-Cell Lymphomas; *The ScientificWorld Journal* Volume 2012
- 7.- M. Dreyling<sup>1</sup>, M. Ghielmini Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi59–vi63, 2011.
- 8.- Juan R. Labardini Méndez, Eduardo Cervera Ceballos, Carmen Corrales Alfaro Linfoma No Hodgkin; *Cancerología* 6 (2011): 139 – 152.
- 9.- Elias Campo, Steven H Swerdlow: The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications: *blood*; February 7, 2011.
- 10.- Eve Roman & Alexandra G Smith: Epidemiology of lymphomas *Histopathology* 2011, 58, 4–14. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03696.x.
- 11.- Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 2010.
12. - E. Zucca<sup>1</sup> & M. Dreyling Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v175–v176, 2010
- 13.- R. Willemze<sup>1</sup> & M. Dreyling Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v177–v180, 2010
- 14.- Martin Hutchings and Sally F. Barrington: PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma *J Nucl Med* 2009; 50:21S–30S.
- 15.- David J. Good, MD<sup>a</sup>, Randy D. Gascoyne Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma *Hematol Oncol Clin N Am* 22 (2008) 781–805.
- 16.- Bruce D. Cheson: Staging and Evaluation of the Patient with Lymphoma *Hematol Oncol Clin N Am* 22 (2008) 825–837
- 17.- Stefan Peinert, MD, John F. Seymour md: Indolent Lymphomas Other than Follicular and Marginal Zone Lymphomas; *Hematol Oncol Clin N Am* 22 (2008) 903–940
18. - Elena M. Hartmann, MD<sup>a</sup>, German Ott, MD<sup>b</sup>, Andreas Rosenwald; Molecular Biology and Genetics of Lymphomas: *Hematol Oncol Clin N Am* 22 (2008) 807–823.

- 19.- Bruce D. Cheson, Beate Pfistner, Malik E. Juweid, Randy D. Gascoyne, and cols:  
Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma: J Clin Oncol 25:579-586. 2007
- 20.- Tirado y Mohar: Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas; Cancerología 2  
(2007): 109-120.
- 21.- Hematology: Basic Principles and Practice, 6th ed. Ronald Hoffman Edward J. Benz, Jr.  
MD, Leslie E. Silberstein MD, Helen E. Heslop MD, Jeffrey I. Weitz MD, John Anastasi MD  
Elsevier, España 2012.