



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA**  
**DR ERNESTO RAMOS BOURS**

**T E S I S**

**PANORAMA DE LINFOMA NO HODGKIN EN EL HOSPITAL GENERAL DEL  
ESTADO DE SONORA**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**José Reyes Yanes Valenzuela**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: ROSA ELENA SOSA CAMAS**

Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours"

**CODIRECTOR DE TESIS: NOHELIA GUADALUPE PACHECO HOYOS**

Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours"

**COMITÉ TUTOR: MÉLANI IRAIS OTÁNEZ ARCE**

Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours"

**Hermosillo Sonora; marzo 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS

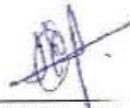
Los presentes hemos revisado el trabajo del médico residente de cuarto año José Reyes Yanes Valenzuela y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Medicina Interna.



**Dra. Rosa Elena Sosa Camas**  
Jefe del Departamento de Hematología  
Hospital General del Estado de Sonora



**Nohelia G. Pacheco Hoyos**  
Codirector  
Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora  
Hospital General del Estado de Sonora



**Dra. Mélni Irais Otañez Arce**  
Médico Adscrito del Servicio de Hematología  
Hospital General del Estado de Sonora

Hermosillo, Sonora a 6 de marzo de 2019

### LIBERACIÓN DE TESIS

La División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente **JOSÉ REYES YANES VALENZUELA** cuyo título es: "PANORAMA DEL LINFOMA DE HODKIN EN EL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA" Con base en los lineamientos metodológicos establecidos por el Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours," se considera que la tesis reúne los requisitos necesarios para un trabajo de investigación científica y cumple con los requerimientos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México. Por lo tanto, la División de Enseñanza e Investigación acepta el trabajo de tesis sustentado en el examen de grado de especialidad médica; aclarando que el contenido e información presentados en dicho documento son responsabilidad del autor de la tesis.

**ATENTAMENTE**



**DR. MAURICIO BELTRÁN RASCÓN**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO



**M en C. NOHELIA G. PACHECO**  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA  
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO

C.c.p. Archivo  
NGPH



## **AGRADECIMIENTOS**

Para comenzar, agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme permitido ser parte de ella y alcanzar una meta personal y profesional, mi especialización médica.

Agradezco al Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours” por acogerme durante el lapso que duró éste proceso.

De igual modo expreso mi profundo agradecimiento a mi tutor de tesis Dra. Rosa Elena Sosa Camas por ser modelo y guía durante estos cuatro años, sobre todo durante la realización de este trabajo, reconozco también el apoyo brindado por Nohelia G. Pacheco Hoyos como mi asesor de tesis. Doy gracias a Melani Otáñez Arce por contribuir en gran manera en la culminación de este trabajo. Por último gracias a mi amigo Sergio Tena por su amistad y enseñanzas.

Por último, agradezco a todo el personal del hospital por haber contribuido en gran medida en mi formación global.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mis padres, de quienes aprendí el valor de las acciones y en quienes veo un gran modelo a seguir. A mi esposa, por su apoyo y amor incondicional.

*“Un hombre, como regla general, debe muy poco a lo que ha nacido, un hombre es lo que hace de sí mismo.”* – Alexander Graham Bell

## ÍNDICE

<b>Contenido</b>		<b>Página</b>
I.	Resumen	5
II.	Introducción	6
III.	Planteamiento del problema	8
IV.	Justificación	10
V.	Objetivos	11
VI.	Marco teórico	12
VII.	Materiales y métodos	23
VIII.	Aspectos éticos	26
IX.	Resultados	27
X.	Discusión	31
XI.	Conclusiones	38

## I. RESUMEN

El Linfoma No Hodgkin (LNH) comprende un grupo heterogéneo de malignidades linfoproliferativas, con distintos patrones de comportamiento y respuesta al tratamiento. Se estima que a nivel mundial el 3 – 4% de los cánceres corresponden a LNH. En México se ha observado una tendencia al incremento en la incidencia de éstos linfomas. Actualmente no se cuenta con una descripción de la epidemiología de dichas neoplasias.

**Metodología.** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de todos los casos de LNH adscritos al Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos en el Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours” de 2012 hasta diciembre de 2017.

**Resultados.** Se registraron un total de 78 casos, de los cuales se incluyeron 73 para el análisis. Se encontró similitud en la presentación por sexo, con una media al diagnóstico de 55 años (SD  $\pm$ 14). Siguiendo con la tendencia en México, se apreció un aumento en el número de casos con el pasar de los años. El 94.5% resultó ser de estirpe B y de estos el más común fue el difuso de células grandes, seguido del Linfoma folicular. El esquema de quimioterapia más utilizado fue RCHOP (70%), seguido de CHOP. Al final del seguimiento el 74% de los pacientes continuaba vivo.

**Conclusiones.** El panorama de LNH en nuestro hospital es similar al reportado en la bibliografía, con una mayor proporción de casos de Linfoma difuso de células grandes B. Sin embargo hay dificultades en la clasificación inicial al momento del diagnóstico por estudios de inmunohistoquímica incompletos. Por lo que proponemos el uso estándar del algoritmo de Hans por su facilidad y confiabilidad en la determinación del subtipo de linfoma difuso. De igual modo, en el caso de linfoma folicular es necesaria una adecuada graduación al momento del diagnóstico para determinar de manera precisa el riesgo. El tratamiento inicial en la mayoría de los casos fue RCHOP21, concordante con las

recomendaciones actuales, sin embargo se observó una tasa de respuesta menor comparado con otros sitios.

## II. INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) es un grupo heterogéneo de malignidades linfoproliferativas, con distintos patrones de comportamiento y respuesta al tratamiento <sup>1</sup>. La definición de una forma particular de linfoma se basa en la célula que da origen al linfoma, sus características morfológicas típicas, las características histológicas del microambiente, el inmunofenotipo de la célula tumoral y en ocasiones, lesiones genéticas específicas <sup>2</sup>.

Se estima que para 2018 se diagnosticarán 83,180 nuevos casos de linfoma, de los cuales 74,680 corresponden a LNH, del total de casos se estima que 41,730 serán en hombres y 32,950 en mujeres, de igual modo, para el mismo año se pronostican 19,910 muertes por LNH, siendo 11,510 en hombres y 8,400 en mujeres <sup>3</sup> (Figura 1).

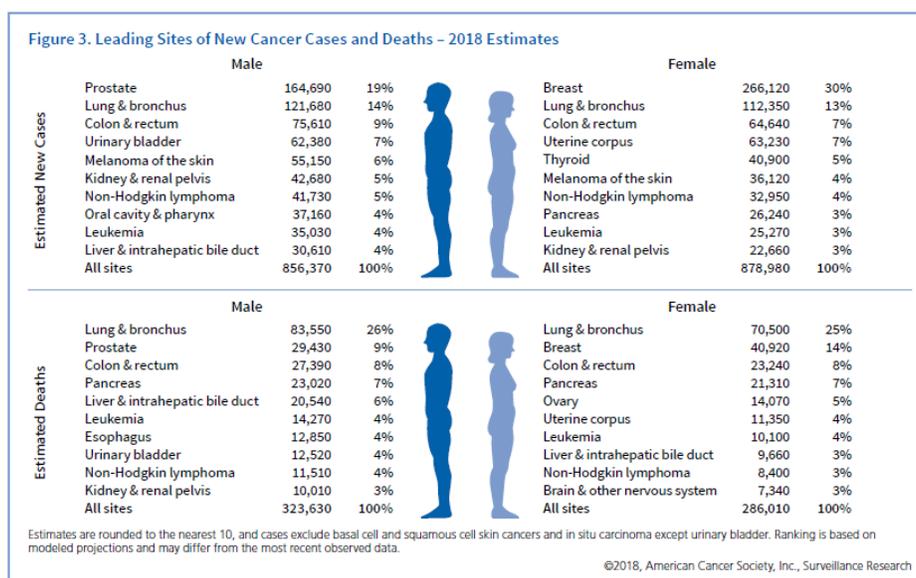


Figura 1. Principales sitios de nuevos casos de cáncer y muertes para 2018. Fuente: American Cancer Society 2018.

Los pacientes con LNH son tratados usualmente con quimioterapia, radiación como monoterapia o en combinación con quimioterapia y en algunos subtipos se utiliza

inmunoterapia dirigida <sup>3</sup>. Sin embargo, el pronóstico y tratamiento dependerá del subtipo, estadio y comorbilidades asociadas <sup>4</sup>.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El riesgo de presentar LNH se incrementa con la edad (Figura 2) <sup>3</sup>. Se estima que a nivel mundial el 3-4 % de los cánceres, corresponden a LNH, aproximadamente <sup>5</sup>. A pesar de que el registro de los casos de cáncer tiene gran historial en algunos países, cerca del 80% de la población no está cubierta por programas de ese tipo, por lo que un mal diagnóstico y la subestimación de los casos es un problema para los cánceres hematológicos <sup>5</sup>.

**Table 6. Probability (%) of Developing Invasive Cancer during Selected Age Intervals by Sex, US, 2012-2014\***

		Birth to 49	50 to 59	60 to 69	70 and older	Birth to death
All sites†	Male	3.4 (1 in 30)	6.1 (1 in 16)	13.4 (1 in 7)	32.2 (1 in 3)	39.7 (1 in 3)
	Female	5.5 (1 in 18)	6.1 (1 in 16)	9.9 (1 in 10)	26.0 (1 in 4)	37.6 (1 in 3)
Breast	Female	1.9 (1 in 52)	2.3 (1 in 43)	3.4 (1 in 29)	6.8 (1 in 15)	12.4 (1 in 8)
Colon & rectum	Male	0.3 (1 in 287)	0.7 (1 in 145)	1.2 (1 in 85)	3.4 (1 in 29)	4.5 (1 in 22)
	Female	0.3 (1 in 306)	0.5 (1 in 194)	0.8 (1 in 122)	3.1 (1 in 32)	4.2 (1 in 24)
Kidney & renal pelvis	Male	0.2 (1 in 456)	0.4 (1 in 284)	0.6 (1 in 155)	1.3 (1 in 74)	2.1 (1 in 48)
	Female	0.1 (1 in 706)	0.2 (1 in 579)	0.3 (1 in 320)	0.7 (1 in 136)	1.2 (1 in 83)
Leukemia	Male	0.2 (1 in 400)	0.2 (1 in 573)	0.4 (1 in 260)	1.4 (1 in 71)	1.8 (1 in 56)
	Female	0.2 (1 in 515)	0.1 (1 in 887)	0.2 (1 in 446)	0.9 (1 in 111)	1.3 (1 in 80)
Lung & bronchus	Male	0.1 (1 in 682)	0.7 (1 in 154)	1.9 (1 in 54)	6.1 (1 in 16)	6.9 (1 in 15)
	Female	0.2 (1 in 635)	0.6 (1 in 178)	1.4 (1 in 70)	4.8 (1 in 21)	5.9 (1 in 17)
Melanoma of the skin‡	Male	0.5 (1 in 218)	0.5 (1 in 191)	0.9 (1 in 106)	2.6 (1 in 38)	3.6 (1 in 27)
	Female	0.7 (1 in 152)	0.4 (1 in 254)	0.5 (1 in 202)	1.1 (1 in 91)	2.4 (1 in 42)
Non-Hodgkin lymphoma	Male	0.3 (1 in 382)	0.3 (1 in 349)	0.6 (1 in 174)	1.8 (1 in 54)	2.4 (1 in 42)
	Female	0.2 (1 in 545)	0.2 (1 in 480)	0.4 (1 in 248)	1.3 (1 in 74)	1.9 (1 in 54)
Prostate	Male	0.2 (1 in 403)	1.7 (1 in 58)	4.8 (1 in 21)	8.2 (1 in 12)	11.6 (1 in 9)
Thyroid	Male	0.2 (1 in 517)	0.1 (1 in 791)	0.2 (1 in 606)	0.2 (1 in 425)	0.6 (1 in 160)
	Female	0.8 (1 in 124)	0.4 (1 in 271)	0.3 (1 in 289)	0.4 (1 in 256)	1.8 (1 in 56)
Uterine cervix	Female	0.3 (1 in 368)	0.1 (1 in 845)	0.1 (1 in 942)	0.2 (1 in 605)	0.6 (1 in 162)
Uterine corpus	Female	0.3 (1 in 342)	0.6 (1 in 166)	1.0 (1 in 103)	1.3 (1 in 75)	2.8 (1 in 35)

\*For those who are free of cancer at the beginning of each age interval. †All sites excludes basal and squamous cell skin cancers and in situ cancers except urinary bladder. ‡Statistic is for non-hispanic whites.

Fig 2. Probabilidad de desarrollar cáncer durante un intervalo de edad, por sexo. Fuente: American Society of Cancer 2018.

En México, según la Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin en el Adulto, en 2003 el LNH constituyó la tercera causa de cáncer en hombres, con un 7.83% del total de todos los cánceres registrados. En mujeres fue la sexta causa de cáncer, con 3.97% del totales de cánceres. De igual modo, se ha observado una tendencia al incremento de la

frecuencia de los linfomas, en 1997 los casos correspondían a 7.1 y 2.6% para hombres y mujeres respectivamente. El 90% de los casos se presenta entre los 40 y 60 años de edad <sup>6</sup>.

En general, con los tratamientos modernos, la supervivencia a 5 años en los pacientes con LNH es 60%, la gran mayoría recae en los primeros 2 años después del tratamiento <sup>1</sup>.

Hay 3 tipos principales de LNH: 1) Difuso de células grandes B, un subtipo agresivo y el más común, representando cerca de un tercio de todos los casos de LNH, 2) Linfoma folicular, un linfoma de bajo grado y el segundo más común y 3) Linfoma de células del manto, el cual puede ser agresivo o indolente y constituye cerca del 7% de todos los linfomas. Otros subtipos incluyen el linfoma de células T y linfoma de la zona marginal <sup>7</sup>.

Actualmente no se cuenta con una descripción detallada de la epidemiología de Linfoma No Hodgkin en el estado de Sonora, por lo que es de interés conocer los subtipos de LNH que se presentan, así como la supervivencia, recaídas, tratamiento y demás información que será útil para comprender el comportamiento de dicha entidad.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Como ya se describió anteriormente el LNH es uno de los tipos de cáncer más común a nivel mundial y con una tendencia al aumento respecto a años anteriores <sup>5</sup>. Como consecuencia, al ser una entidad tan amplia y con características clínicas diferentes, así como pronósticos e implicaciones terapéuticas distintas, es de interés conocer cuál es el comportamiento que esta entidad tiene en nuestro hospital y conocer la situación actual en la que nos encontramos. Esto último, podrá contribuir a la mejora en las técnicas diagnósticas, tanto a nivel clínico como histológico y lograr una mejor estadificación y estratificación del riesgo para poder elegir la mejor opción terapéutica. Todo lo anterior, se puede lograr mediante la revisión de expedientes clínicos para la obtención de la información necesaria para realizar la descripción antes mencionada.

## **V. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Describir los aspectos epidemiológicos, así como determinar la sobrevida y complicaciones de la población de paciente con LNH atendidos en el Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours”.

### **OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Describir las características demográficas de la población.
- Determinar la sobrevida global, tiempo de sobrevida libre de enfermedad y mortalidad.
- Clasificar la estirpe histológica y diagnóstica precisa emitida por patología.
- Clasificar los riesgos al momento del diagnóstico.
- Determinar el esquema de quimioterapia utilizado en primera, segunda y tercera línea, así como adyuvantes con radioterapia.

## VI. MARCO TEÓRICO

El linfoma no Hodgkin, comprende un grupo heterogéneo de cánceres, de los cuales el 85-90% deriva del linfocito B, el resto comprende los linfocitos T o NK. Este tipo de malignidad usualmente se desarrolla en los ganglios linfáticos, pero puede presentarse en casi cualquier tejido y su rango de presentación varía desde formas indolentes (linfoma folicular) hasta formas más agresivas (linfoma difuso de células grandes B) <sup>8</sup>.

El sistema linfoide forma la columna vertebral del sistema inmune, contribuyendo tanto a la respuesta inmune innata (linfocitos Natural Killer [NK]) y la respuesta adaptativa (específica) mediante las células B y T <sup>9</sup>. El entendimiento del desarrollo de las células B y T es importante para comprender la biología y comportamiento de los subtipos de linfomas <sup>9</sup>.

Una característica clásica de las células madre (maligna o benigna) es su capacidad de renovarse y mantener un crecimiento clonal <sup>10</sup>. Las células se caracterizan por expresar CD34+ y CD38- como marcadores de superficie, tanto en células benignas como malignas. La célula ancestral que da lugar a las células B, T y NK es considerada un progenitor multilinfoide que también puede diferenciarse en monocitos, macrófagos y células dentríticas <sup>11</sup>. Los mecanismos exactos en la subdivisión entre célula B, T o NK no son claros y probablemente sea un proceso continuo <sup>10</sup>.

Después de comprometerse al linaje B, una serie de eventos lleva a la formación de una célula B madura. Los estados tempranos del desarrollo de la célula B (desde pro a pre y a célula B inmadura) se identifican claramente por el reordenamiento consecutivo en los segmentos de los genes de inmunoglobulina, primero la cadena pesada y después la cadena

ligera, lo que conlleva una gran variedad de posibles conformaciones de inmunoglobulinas, que se expresa en la superficie celular como un receptor de célula B (BCR)<sup>9,10</sup> (Figura 3).

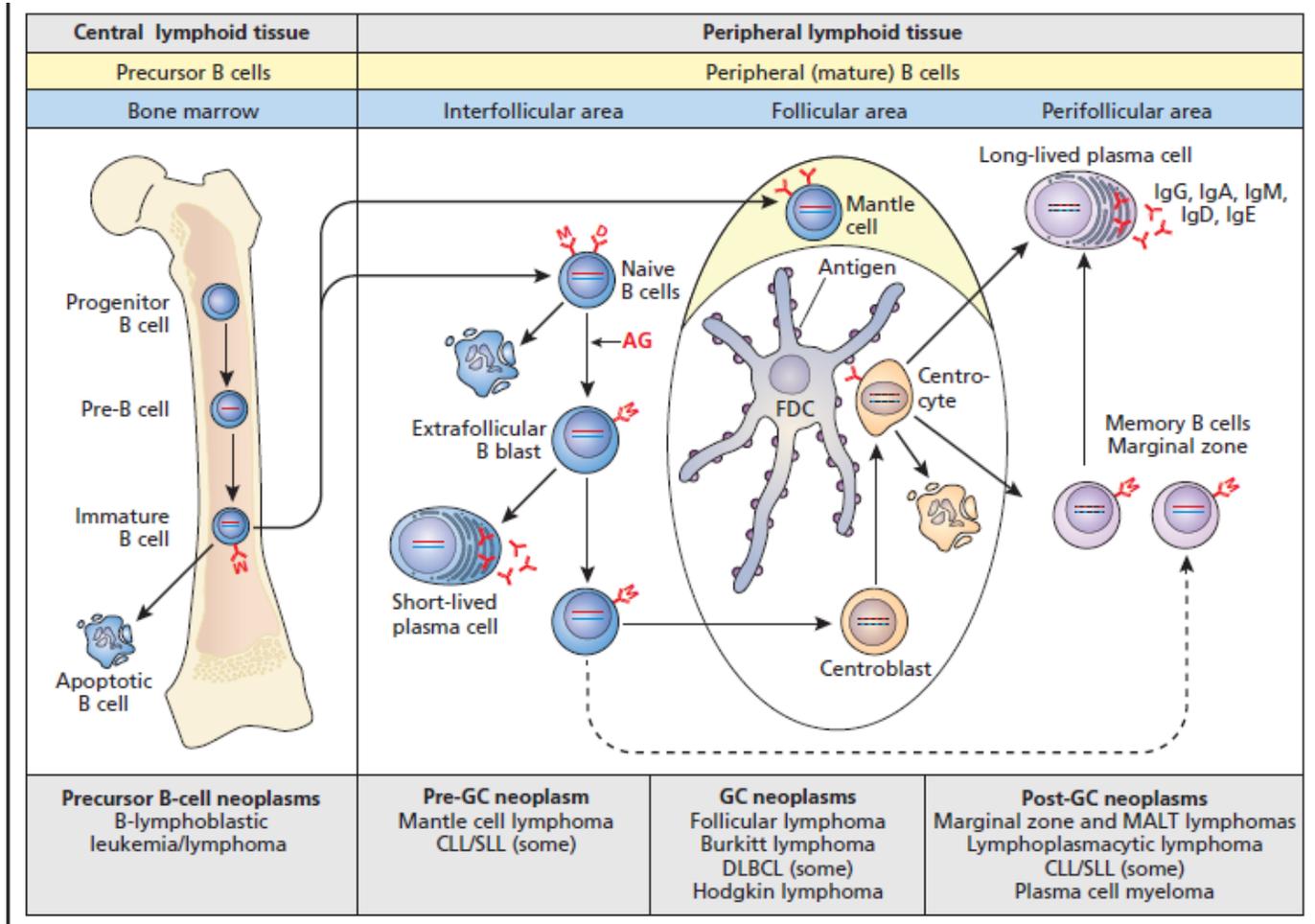


Figura 3. Obtenido de ASH-SAP American Society of Hematology self-assessment program 5<sup>o</sup> edición.

Una vez que la célula B madura deja la médula ósea y entra al centro germinal del ganglio linfático, interactúa con antígenos y puede convertirse en una célula plasmática. La supervivencia y maduración de la célula B en la médula ósea y de las que se encuentran fuera de ella depende la señalización mediada por el BCR<sup>9,10</sup>. La célula T sigue un desarrollo similar desde su progenitor, que entra al timo para su completa maduración. La maduración de la célula T se lleva a cabo por el reordenamiento de los genes de sus

receptores  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -, en el timo maduran hasta las células CD4+ o CD8+ que migran a la periferia <sup>10</sup>.

El linfoma no hodgkin corresponde a un grupo de neoplasias con expansión clonal de células maduras “arrestadas” en varios estadios de diferenciación y diseminados a órganos linfoides secundarios y médula ósea <sup>12</sup>. Distintos estadios de diferenciación conllevan una distinta citología y expresión de patrones de diferenciación <sup>9</sup>. A pesar de que el riesgo de desarrollar estas neoplasias es mayor en individuos con predisposición o con factores de riesgo, en la mayoría de los casos no se identifica una causa. De hecho, se ha comprobado que la linfomagénesis es un proceso molecular complejo <sup>13</sup>.

La mayoría de los pacientes se presenta con adenopatías indoloras persistentes, pero en algunos casos también pueden manifestar síntomas constitucionales, específicamente, diaforesis nocturna, fiebre persistente y pérdida de peso inexplicable <sup>14</sup>. Dos tercios de los pacientes se presentan solo con adenopatías indoloras, siendo típicamente periféricas en los linfomas de bajo grado. Los linfomas más agresivos pueden ocasionar síntomas fulminantes y signos que ameritan una pronta evaluación <sup>8</sup>.

El diagnóstico se establece por biopsia, en la cual, se debe obtener la totalidad del ganglio, para asegurar un diagnóstico preciso <sup>14</sup>. Anteriormente se utilizaba la clasificación de tumores hematopoyéticos y linfoides de 2008 de la OMS para establecer las guías para el diagnóstico de linfomas, sin embargo, desde entonces ha habido grandes avances con implicaciones clínicas y biológicas <sup>15</sup>.

En 2016 se publicó una nueva guía para la clasificación y diagnóstico de las neoplasias linfoides, la cual incorporó a la antigua, clasificación relacionada con el diagnóstico, pronóstico e implicaciones terapéuticas <sup>15</sup>. Es crucial asegurar un adecuado diagnóstico, ya

que generalmente determina el manejo; de igual modo, el manejo es a su vez, determinado por el estadio de la enfermedad e indicadores pronósticos asociados <sup>14</sup>.

El sistema de estadificación de Ann Arbor (Figura 4) se desarrolló en 1971, principalmente para Linfoma de Hodgkin, sin embargo se ha adaptado para su uso en la estadificación en paciente con LNH <sup>8</sup>. El sistema identifica el número de sitios tumorales, específicamente nodal o extranodal, localización de la enfermedad y la presencia de síntomas constitucionales <sup>14</sup>.

Definition	
<b>Principal stages</b>	
I	Involvement of one lymph node or one extranodal organ or site (IE)
II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm, or localised involvement of an extranodal site or organ (IIE) and one or more lymph node regions on the same side of the diaphragm
III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm, which might be accompanied by localised involvement of an extranodal organ or site (IIIE) or spleen (IIIS) or both (IIISE); the spleen is regarded as nodal
IV	Diffuse or disseminated involvement of one or more distant extranodal organs with or without associated lymph node involvement
<b>Modifiers</b>	
A	Absence of B symptoms (listed below)
B	Temperature >38°C, night sweats, and weight loss of greater than 10% of bodyweight in the 6 months preceding admission are defined as systemic symptoms

**Table 2: Ann Arbor staging system**

Figura 4. Sistema de estadificación Ann Arbor para linfomas. Fuente: Seminar Non-Hodgkin lymphoma, The Lancet 2012.

La mayoría de los pacientes con LNH se presenta con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. Sin embargo, el pronóstico depende de la estirpe histológica así como de factores pronósticos, más que del estadio inicial <sup>14</sup>.

Según la Haematological Malignancy Research Network (HMRN), establecida en 2004; en los pacientes con diagnóstico nuevo de linfoma en un periodo de 5 años (septiembre 2004 –

agosto 2009) en Reino Unido, hay un predominio de los subtipos de linfoma difuso de células grandes B, linfoma folicular y linfoma de la zona marginal, los cuales en conjunto contabilizan más del 70% de todos los linfomas (Figura 5) <sup>5</sup>.

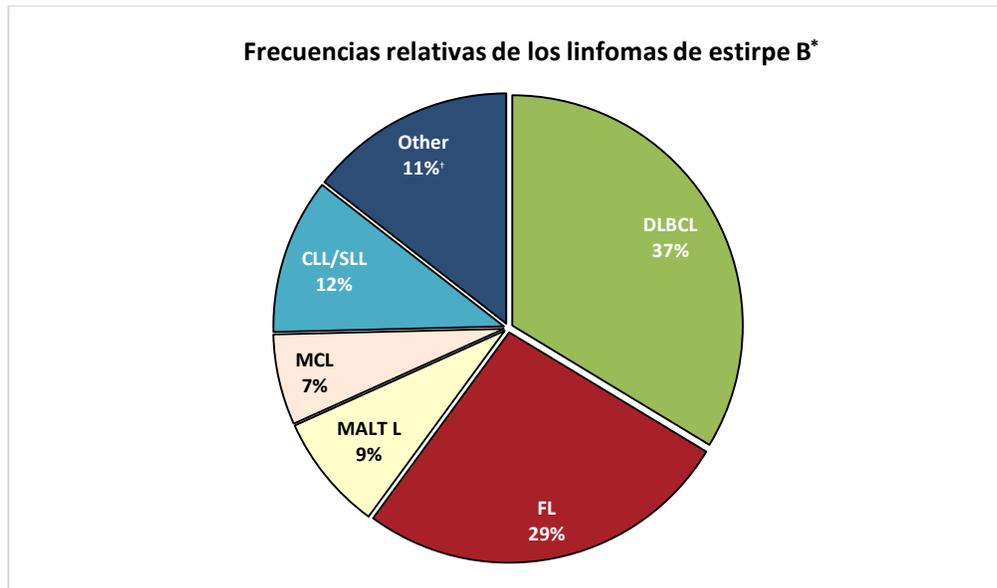


Figura 5. Frecuencia de los subtipos de linfoma B. DLBCL: Linfoma difuso de células grandes B, MALT L: Linfoma asociado a mucosas, MCL: Linfoma de células del manto, FL: Linfoma folicular, CLL/SLL: Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños. Fuente: 2016 US Lymphoid Malignancy Statistics by World Health Organization Subtypes.

La estratificación de riesgo se lleva a cabo identificando características de mal pronóstico de la enfermedad, comúnmente son factores clínicos. Se ha desarrollado una escala pronóstica para la mayoría de los linfomas más comunes <sup>14</sup>. El International Prognostic Index (IPI) es el modelo pronóstico más utilizado para LNH (Figura 6), introducido primeramente para linfomas agresivos. Las características clínicas incluidas son edad, concentración de lactato deshidrogenasa, puntuación de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), estadio Ann Arbor y número de sitios extranodales involucrados <sup>8</sup>.

Factors		
Age >60 y		
LDH level greater than the upper limit of normal		
ECOG performance status $\geq 2$		
Ann Arbor stage III or IV		
No. of extranodal disease sites > 1		
No. of factors	Risk group	3-y OS (%)
0-1	Low	91
2	Low intermediate	81
3	High intermediate	65
4-5	High	59

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactate dehydrogenase; OS = overall survival.  
Data from *Blood*.<sup>16</sup>

Figura 6. Índice pronóstico internacional (IPI). Fuente Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment, 2012, Mayo Clin Proc.

El modelo pronóstico IPI fue validado en 2031 pacientes de todas las edades identificando cuatro grupos de riesgo con una predicción a 5 años de sobrevida de 73%, 51%, 43% y 26% para los grupos de bajo riesgo, riesgo bajo intermedio, alto intermedio y riesgo alto, respectivamente <sup>16</sup>.

## LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

Es el tipo de LNH más común en adultos y comprende un grupo heterogéneo de tumores que difieren a niveles clínicos, patológicos, moleculares y biológicos. Se han designado varios subtipos de linfoma difuso en la clasificación de la OMS, incluyendo el Linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) primario de sistema nervioso central; DLBCL cutáneo; un tipo intravascular; asociado a virus de Epstein Barr y DLBCL asociado con inflamación crónica. Genéticamente se identifican dos formas molecularmente distintas de DLBCL: 1) Célula B de centro germinal (GCB), el cual tiene un mejor pronóstico y 2)

DLBCL de célula B activada (ABC) <sup>17</sup>. La sobrevida a 5 años para el tipo de GCB es de 76%, comparado con un 34% para el tipo ABC <sup>18</sup>.

La inmunohistoquímica refleja marcadores pan-célula B: CD19, CD20, CD22, CD79a.

Solo el 60% de los LDCBG expresan BCL-6 <sup>19</sup>. Los LDCBG de GCB expresan CD10 + o

CD10-, BCL-6+, MUM1-; mientras que los ABC expresan CD10-, BCL-6+, MUM1+ <sup>19</sup>

(Figura 7).

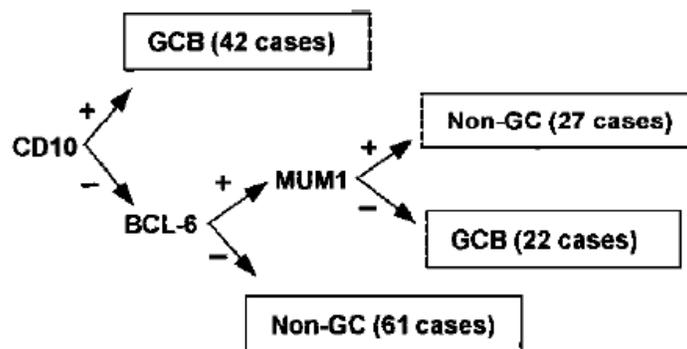


Figura 7. Algoritmo de Hans para diagnóstico de DLBCL. Fuente: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray, 2004, Blood.

Tanto el estadio de la enfermedad como el puntaje del IPI, determinan la elección del tratamiento <sup>14</sup>. El estándar de tratamiento para el enfermedad avanzada (forma más habitual de presentación) es Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona (R-CHOP) <sup>14</sup>. El estudio MabThera International Trial, el cual incluyó 824 pacientes de 18 países, valoró la adición de rituximab al esquema CHOP vs CHOP solo, con radioterapia (RT) permitida en ambos grupos. Los pacientes que recibieron R-CHOP mejoraron su sobrevida a 3 años comparado con el grupo control, 93% vs 84% (p=0.0001) <sup>8</sup>. A pesar del tratamiento de primera línea, del 30 – 40% de los pacientes, presentaran recaída <sup>8</sup>.

## LINFOMA FOLICULAR

El linfoma folicular (LF) es un tipo común de LNH de células B, con un curso clínico variable <sup>17</sup>. Es el segundo linfoma más común en USA y Europa, abarcando cerca del 20% de todos los LNH <sup>8</sup>. Las células tumorales son derivadas de las células B del centro germinal, por lo tanto expresan CD10+, CD19+, CD22+ y usualmente CD5-. Se gradúa en grado 1 al 3, en base al número de centroblastos identificados. La particularidad genética del LF es la t(14:18)(q32;q21), lo cual yuxtapone los genes de BCL2 y la inmunoglobulina de cadenas pesadas, lo que conlleva a una sobreexpresión de BCL2, una proteína antiapoptótica, sin embargo, algunos LF carecen de dicha translocación <sup>17</sup>.

Los pacientes se pueden presentar con un curso indolente, con una supervivencia que puede exceder los 10 años <sup>14</sup>. Generalmente se presentan con enfermedad diseminada, con involucro de bazo (40% de los casos), hígado (50%) y médula ósea (60-70%) <sup>8</sup>. La transformación a un linfoma más agresivo ocurre en el curso de la enfermedad, en promedio aumenta 2% por año <sup>14</sup>.

Se han desarrollado varios modelos pronósticos, el Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) es el más utilizado e incluye cinco factores pronóstico: edad, número de ganglios involucrados, estadio Ann Arbor, lactato deshidrogenasa y hemoglobina <sup>20</sup>.

Menos de 10% de los pacientes se presentan en estadio I/II, donde la RT es generalmente el tratamiento de elección, y resulta en sobrevida a 10 años de 60 – 80%, con una mediana de supervivencia alrededor de los 19 años. La adición de quimioterapia no ha demostrado beneficio en este grupo de pacientes, después de la RT local <sup>20</sup>.

La mayoría de los pacientes se diagnostica en estadios avanzados de la enfermedad, sin embargo en pacientes asintomáticos no se requiere tratamiento inmediato. Rituximab ha cambiado el paradigma del tratamiento de LF, con un aumento en la sobrevida desde su utilización. El beneficio de la adición de rituximab a una quimioterapia combinada se ha demostrado en múltiples estudios (figura 8) <sup>20</sup>.

Study	Regimens	OS outcome
Marcus [50]	CVP v CVP-R	Improved OS
Hiddemann [48]	CHOP v CHOP-R	Improved OS
Herold [47]	MCP v MCP-R	Improved OS
Salles [51]	CHVP v CHVP-R (+ interferon)	improved OS in high 3-5 FLIPI

Figura 8. Estudios fase III comparando quimioterapia vs rituximab más quimioterapia, en paciente no tratados con linfoma folicular. R: rituximab, CVP: ciclofosflamida, vincristina, prednisona, CHOP: ,ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, MCP: Mitoxanatrona, clorambucil, prednisolona, CHVP: ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido prednisona. Fuente: CME Information: Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management.

## LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL

El linfoma de la zona marginal (LZM) incluye tres entidades diferentes. Estas células se derivan de células B post-centro germinal, y las entidades incluyen: linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma extranodal de la zona marginal tipo MALT y el linfoma ganglionar de la zona marginal <sup>14</sup>. Corresponden al 8% de todos los linfomas y son el tercer tipo más común <sup>14</sup>.

Este tipo de linfoma tiene un curso indolente, con una supervivencia a 5 años del diagnóstico que va del 80 – 95%, pero la progresión libre de supervivencia es relativamente

corta, particularmente para pacientes que se presentan en estadio avanzado o con un IPI desfavorable <sup>21</sup>.

El tipo más frecuente de éste linfoma es el gástrico (extranodal), pero puede involucrar casi cualquier órgano. La infección por *H. pylori* está implicada en la patogénesis del linfoma gástrico asociado a tejido linfoide <sup>8</sup>. El tratamiento del LZM va encaminado en primer lugar a la erradicación del agente infeccioso, en el caso de linfoma gástrico, es dirigido contra *H. pylori* <sup>14</sup>. A pesar del tratamiento un 30 – 40% de los pacientes no responde al manejo antibiótico <sup>8</sup>. En el caso de LZM no asociado infecciones, el tratamiento es rituximab mas quimioterapia <sup>14</sup>.

## **LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO**

El linfoma de células del manto (LCM) es un linfoma de células B agresivo, caracterizado por poca respuesta a la quimioterapia actual, con recaídas recurrentes y una media de supervivencia de 3 – 4 años y representa el 7% de todos los linfomas <sup>14, 17</sup>. La media de edad al diagnóstico es de 58 años y la mayoría de los pacientes se presenta con adenopatía diseminada, ocasionalmente puede presentarse con involucro solo de sangre periférica y médula ósea <sup>8</sup>.

Presenta de manera recurrente la t(11:14) (q13;132), lo cual resulta en la sobreexpresión de Cyclina D1, un regulador del ciclo celular, de manera característica expresa CD5 y puede sobreexpresar SOX11, ésta última asociada a mal pronóstico <sup>14, 17</sup>.

El tratamiento se ha basado en el uso de RCHOP, sin embargo algunos estudios han demostrado que la combinación de rituximab más bendamustina es superior en la supervivencia libre de progresión con menor toxicidad <sup>14</sup>.

Pacientes jóvenes son generalmente tratados con esquemas de quimioterapia más agresivos, por ejemplo, Hiper CVAD (Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexate y citarabina) más trasplante autólogo de células hematopoyéticas <sup>14</sup>. A pesar de la utilización de esquema de quimioterapia agresivos, la mayoría de los pacientes presentará progresión de la enfermedad <sup>14</sup>.

## **LINFOMA PERIFÉRICO DE CÉLULAS T**

El linfoma periférico de células T (PTCL) es un grupo heterogéneo con un amplio rango de comportamiento biológico y clínico. Corresponde entre el 10 – 15% de todos los LNH. La clasificación actual de la OMS reconoce al menos 29 subtipos, incluyendo el PTCL sin otra especificación, linfoma de células T angioinmunoblástico, anaplásico de células grandes y linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal <sup>22</sup>.

El PTCL es más desafiante en su tratamiento y comúnmente tiene una pobre respuesta al tratamiento estándar, CHOP vs CHOP-like y otros esquemas más intensivos no han demostrado superioridad <sup>22</sup>.

## **VII. MATERIALES Y MÉTODO**

### **Diseño del estudio:**

- Tipo de estudio: Observacional
- Método de observación: Transversal
- Temporalidad: Retrospectivo
- Alcance del estudio: Exploratorio y descriptivo

### **Población y periodo de estudio:**

- Todos los casos de LNH englobados en el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos desde 2012 hasta diciembre de 2017.

### **Criterios de muestreo y elección del tamaño de muestra**

- Todos los pacientes con diagnóstico de LNH adscritos al Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos.

### **Criterios de selección**

- Criterios de inclusión: Todos los casos de LNH registrados en el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos
- Criterios de exclusión: Todos aquellos expediente clínicos que no cuenten con la información necesaria.

### **Descripción metodológica del estudio**

Se realizó la búsqueda de la información en los expedientes clínicos y se realizó la estadística analítica de dicha información para la obtención de los resultados.

## Categorización de las variables según la metodología

### Epidemiológicas:

- **Edad:** Tiempo que ha vivido una persona contando desde el día de su nacimiento expresado en años.
- **Sexo:** Condición orgánica, masculina o femenina.
- **Estirpe histológica.** Tipo de célula clonal reportado por patología, por HE e IHQ.

### Sobrevida

- **Estadio clínico:** Grado de diseminación de la enfermedad según la escala de Ann Harbor.
- **Remisión completa:** Ausencia de enfermedad y síntomas, una vez completado el 1° esquema de QT, valorado por imagen, laboratorio y médula ósea.
- **Remisión parcial.** Disminución de por lo menos del 50% en comparación al estudio inicial.
- **Recaída:** Presencia de enfermedad nuevamente una vez alcanzada la remisión completa
- **Sobrevida libre de enfermedad:** Tiempo que transcurre entre la primera remisión y la progresión de la enfermedad.
- **Sobrevida global:** Tiempo que transcurre entre el diagnóstico y la muerte.
- **Quimioterapia de 1° línea:** Esquema de fármacos citotóxicos utilizados en LNH de novo (RCHOP, CHOP, COP, RCOP, ESHAP, ICE).
- **Quimioterapia de 2° línea:** Esquema de fármacos citotóxicos utilizado en recaída o en resistencia a tratamiento. (ESHAP, ICE, GD, GVD)
- **Radioterapia:** Terapia adyuvante basada en la utilización de radiación ionizante, ya sea para consolidación o inducción.

## **Análisis de datos**

La evaluación de la información se llevó a cabo mediante estadística descriptiva. Esto se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS V.25 para plataforma Windows.

## **Recursos empleados**

Recursos humanos:

- Jefe de servicio de Hematología
- Médicos adscritos al servicio de hematología
- Médicos residentes que roten por el servicio de hematología
- Personal de archivo e informática

Recursos físicos:

- Expedientes físicos y expediente electrónico ASSIST.
- Equipo de cómputo personal.

Recursos financieros:

- Ninguno

## **VIII. ASPECTOS ÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN**

Toda investigación sobre aspectos clínicos de la salud humana debe ser fundamentada con principios éticos que promuevan el respeto en todos los seres humanos y para proteger la salud y los derechos individuales. Este principio da origen a normas que estipulan que los riesgos de investigación son razonables frente a los beneficios previstos, que el diseño de la investigación sea acertado y que los investigadores sean competentes para realizar la investigación y para salvaguardar el bienestar de las personas que participan en ella.

Según la declaración de Helsinki, el deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica.

El presente trabajo cumple con el Capítulo Primero del Título Segundo de la Ley General de Salud en materia de Investigación ya que constituye una investigación sin riesgos para el paciente, que emplea métodos de investigación documental retrospectivo salvaguardando la identidad de la población incluida. No se realizará ninguna intervención o modificación en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Finalmente, apegándose al Capítulo único del Título Quinto de la Ley General de Salud, el presente trabajo contribuye al conocimiento de los vínculos entre las causas de la enfermedad y la práctica médica para la prevención y control de problemas de la salud considerada importante en nuestra población.

Se ha inscrito protocolo ante la coordinación de investigación y la División de Enseñanza e Investigación del HGE.

## IX. RESULTADOS

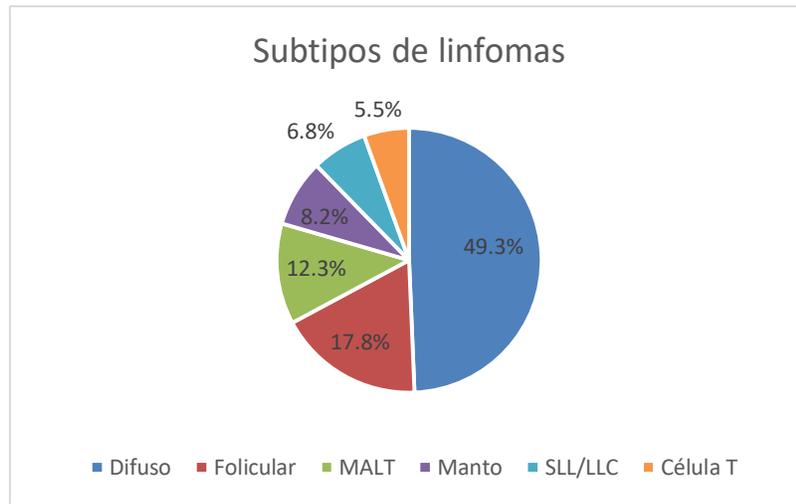
Se registraron 78 casos de LNH del período de enero de 2012 a diciembre de 2017 registrados en el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos. De estos, se excluyeron cinco casos. Tres de ellos debido a que el diagnóstico definitivo resultó ser distinto a LNH y los otros dos por no contar con expediente completo. En total se incluyeron 73 casos de LNH en el análisis estadístico.

De los 73 casos estudiados, 36 fueron mujeres (49.3%) y 50.7% hombres, con una edad media al diagnóstico de 55 años (SD  $\pm 14$ ) y un rango de edad de 27 a 89 años. En 26 casos (35.6%) tenía alguna comorbilidad al momento del diagnóstico, en su mayoría diabetes mellitus e hipertensión, además se registraron solo tres casos de LNH asociado a infección por virus de hepatitis C.

Se observó un incremento en los casos de LNH con el pasar de los años, fluctuando de seis casos en 2012 hasta 27 casos nuevos de LNH en 2017.



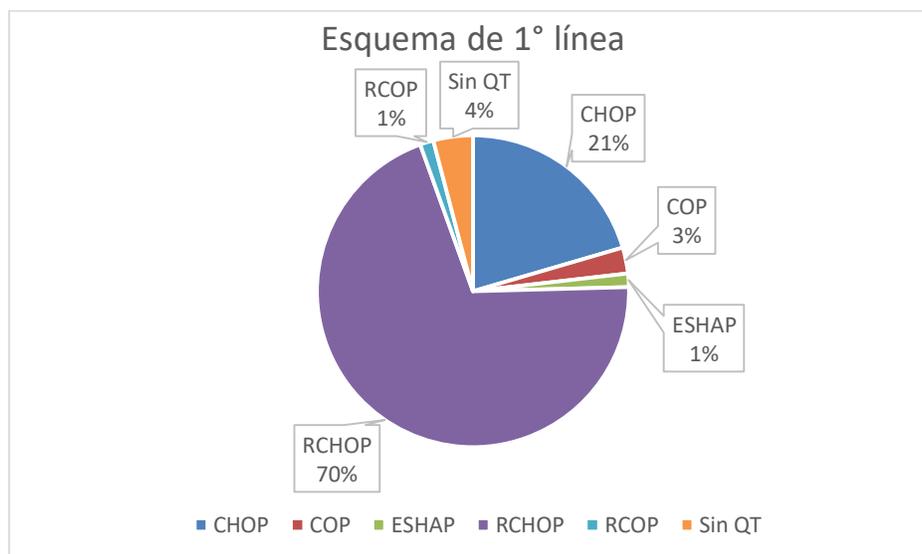
De los 73 casos de LNH el 94.5% resultó ser de estirpe B y solo cuatro casos (5.5%) se registraron con estirpe de célula T. De los linfomas de estirpe B, el más frecuente fue el linfoma difuso de células grandes B con un 52.1%, seguido del linfoma folicular con un 18.8% y del linfoma MALT con un 13%.



Respecto a la estadificación al momento del diagnóstico 40 pacientes se encontraban en etapas avanzadas de la enfermedad, con un estadio clínico III – IV de Ann Arbor, lo que corresponde al 54.7% de los casos y solo 15 pacientes se clasificaron como etapa clínica I. De los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes, el 41.6% se encontraba con un IPI bajo y solo el 11.11% con riesgo alto. En cuanto a los pacientes con linfoma folicular el 53.8% se clasificó como riesgo bajo al momento del diagnóstico. Con enfermedad voluminosa el 30% al momento del diagnóstico.

El esquema de quimioterapia de primera línea en el 70% fue RCHOP, seguido de esquema CHOP en el 20% de los pacientes (linfoma de estirpe T en 3 casos, o por reacción adversa el uso de rituximab, esto último ocurrió solo en 12 pacientes). Solo a un paciente con diagnóstico de linfoma T se dio esquema de primera línea con ESHAP. En tres pacientes no se utilizó antracíclico fue por alteraciones cardíacas.

De los pacientes con diagnóstico de linfoma MALT, tres no requirieron esquema de quimioterapia ya que se encontraban en etapas clínicas tempranas de linfoma gástrico asociado a *H. pylori* y solo se dio tratamiento para erradicación.



Del total de los pacientes incluidos 60.3% presentó adecuada respuesta al esquema de primera línea, 22 pacientes (30%) presentaron respuesta parcial y solo el 8.2% presentó recaída. De los 28 pacientes con respuesta parcial o recaída, el 92.8% recibió algún esquema de 2º línea y el más utilizado fue ESHAP, un paciente no recibió tratamiento por decisión propia y otro por defunción.

De los pacientes que recibieron quimioterapia de 2º línea, solo 14 (53.8%) alcanzó respuesta con el tratamiento.

Con respecto al estatus de los pacientes a diciembre de 2017, 19 pacientes (26%) había fallecido y 54 pacientes (74%) continuaba vivo.

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad para el linfoma difuso fue de seis meses, al igual que el linfoma folicular, tres meses para el linfoma de células del manto y el que

mayor lapso presenta es el SLL/LLC con 21 meses. La sobrevida global para los pacientes con linfoma difuso de células B fue de 26 meses, para el linfoma folicular de 29 meses y para el linfoma MALT de 17 meses, los pacientes con mayor sobrevida son los que tiene diagnóstico de SLL/LLC con 47 meses.

## X. DISCUSIÓN

La frecuencia relativa de los distintos tipos de LNH varía de manera significativa en las distintas regiones del mundo, y factores en el estilo de vida, ambientales y del huésped parecen jugar un rol importante en el desarrollo de LNH <sup>23</sup>.

El Proyecto Internacional de Clasificación de Linfoma No Hodgkin se inició en 1995 con la finalidad de investigar las diferencias geográficas en la distribución de las distintas entidades de LNH alrededor del mundo <sup>24</sup>. Cinco hematopatólogos expertos clasificaron 4848 casos de LNH de 25 países en siete regiones, incluyendo, Norteamérica, Sudáfrica, medio oriente y el norte de África, centro y sur américa, Europa del oeste y del sureste, así como el oriente lejano <sup>25</sup>.

De los 4848 casos revisados, se confirmó el diagnóstico de LNH en 4539 (93.6) y se excluyeron 309 (6.4%) por ser diagnósticos distintos <sup>25</sup>. En nuestro hospital de los 78 casos registrados, solo se incluyen 73 (93.5%) y se excluyeron tres (3.8%), también por tener un diagnóstico definitivo distinto a LNH.

Se compararon los datos de las regiones desarrolladas (Europa del este y Norteamérica) con las otras regiones en desarrollo. De los 3560 casos de LNH en las regiones en desarrollo, 3082 (86.6%) fueron linfomas B y 478 (13.4%) fueron de célula T, en comparación con las regiones desarrolladas en donde hubo una mayor proporción de linfomas de células B 90.7% y menor cantidad de linfomas T (9.3%) <sup>23</sup>. En nuestra población los resultados son similares a las regiones desarrolladas con un 94.5% de linfomas B (69 casos) y una menor cantidad de linfomas T con 5.5% (4 casos).

La proporción de linfomas B de alto grado (DLBCL en su mayoría), de la población de nuestro hospital corresponde al 52.1% con 36 casos y los linfomas de bajo grado (LF, MALT, Manto, SLL/LLC) son el 47.8% con 33 casos. Esto último es similar a lo encontrado en el Proyecto Internacional de clasificación de LNH, donde las regiones en desarrollo presentan un mayor frecuencia relativa de linfomas de alto grado (59.6%) y menor frecuencia de linfomas de bajo grado (22.7%), comparado con las regiones desarrolladas (39.2% y 32.7%, respectivamente) <sup>23</sup>.

Entre los linfomas B el linfoma difuso de células grandes es el subtipo más común en las regiones en vías de desarrollo (42.5%) seguido de linfoma folicular con un 15.3% y en tercer lugar el SLL/CCL con un 6.1% en comparación con las regiones desarrolladas donde el DLBCL fue el más común con 28.9%, seguido de linfoma folicular con 25.5% y en tercer lugar el linfoma tipo MALT (8.8%) <sup>23</sup>.

Respecto la clasificación de los linfomas en Centro y Sudamérica (CSA), una revisión de 1028 casos derivado del Proyecto de Clasificación Internacional donde participaron Argentina, Brasil, Chile, Guatemala y Perú, en el 90.2% se confirmó el diagnóstico de LNH, mientras que 7.2% se reclasificaron con un diagnóstico distinto, esto último comparado con el 1% de los casos que se reclasifican en Norteamérica <sup>26</sup>. En CSA de los 927 casos que se incluyeron al final, el 87.3% fueron de estirpe B y 12.7% de célula T. Dentro de los linfomas B de alto grado, representaron el 52.9%, comparado con el 52.1% de nuestra población estudiada <sup>26</sup>.

Dentro de los linfomas B en CSA, el DLBCL fue el subtipo más común con un 40%, seguido de linfoma folicular con un 20.4% y el linfoma tipo MALT con un 6.9% <sup>26</sup>. Los resultados anteriores, son similares a los encontrados en nuestro hospital, donde de los linfomas B el DLBCL fue el más común con un 52.1%, seguido del linfoma folicular con 18.8% y en tercer lugar el linfoma tipo MALT con 13%.

En cuanto a la distribución por sexo en CSA el 50.9% corresponde al sexo masculino, en el análisis por regiones en desarrollo vs desarrolladas se observa también una mayor presencia de LNH en hombres (57.1% vs 51.1%) <sup>23,26</sup>. Algo similar a los observado a nuestros pacientes con una proporción de 50.7% de casos en el sexo masculino.

En lo que respecta a la edad de aparición, en CSA se tiene una edad menor comparado con Norteamérica, con una media de 58 años vs 65 años, respectivamente. En las regiones en desarrollo la media de edad de aparición también es menor comparado con regiones desarrolladas, tanto para linfomas de alto grado como de bajo grado (53 y 61 años vs 65 y 63 años, respectivamente) <sup>23,26</sup>. En nuestra población la media de edad fue de 56 años, lo cual se asemeja más a lo visto en la población de CSA.

El DLBCL se presenta como una entidad localizada en el 25% - 30% de los pacientes <sup>27</sup>. Sin embargo, en otras bibliografías se reporta que la mitad de los pacientes se presenta en estadio I – II y la otra mitad en estadio III – IV <sup>28</sup>. En nuestra población se observó esto último, la mitad de los pacientes se encontraron un estadio I – II y la otra mitad en estadio avanzado (III – IV).

Dentro de los índices pronósticos para DLBCL, el IPI es más utilizado, catalogando a los pacientes en cuatro categorías de riesgo con diferente pronóstico <sup>29</sup>, en nuestra población el 41.6% corresponde a un riesgo bajo, 16% a riesgo bajo intermedio, 30.5% a riesgo alto intermedio y solo 11.1% a riesgo alto. Con esta estratificación se espera una supervivencia global a 3 años de 91%, 81%, 65% y 59%, respectivamente <sup>30</sup>. En nuestros casos de DLBCL hubo 11 defunciones, de las cuales el 63% se presentó en el grupo de riesgo intermedio alto y el 27% en el grupo de riesgo alto, de lo cual se puede inferir que del total de pacientes en el grupo intermedio alto (11), el 63% falleció y del grupo de riesgo alto el 75%.

Dentro del IPI se han identificado factores pronósticos bien reconocidos, sin embargo hay otros factores como B2-microglobulina o tumor de bulky que se han incorporado en otros modelos pronósticos. Sin embargo, con los recientes avances en los aspectos moleculares, se ha propuesto un nuevo modelo pronóstico que incorpora mutaciones genéticas con parámetros clínicos <sup>31</sup>.

En el 2000 Alizadeh et al, utilizando Perfiles de Expresión Génica (PEG), identificaron 2 tipos distintos de DLBCL, de acuerdo al origen de la célula: centro germinal B-like (GCB) y célula B activada (ABC), este último con peor pronóstico. Las técnicas de PEG no son muy accesibles, por lo tanto, la identificación del origen de la célula depende de estudios de inmunohistoquímica (IHQ) <sup>31</sup>.

Se tienen disponibles al menos cinco algoritmos basados en IHQ. Hans et al analizó sus datos utilizando GEP y los comparó con los hallazgos en IHQ, los hallazgos en IHQ se

correlacionaron mejor con el desenlace clínico que los hallazgos por PEG. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2016 incluyó los tipos de célula de centro germinal y célula no centro germinal (non-GCB) como nuevas entidades basadas en la IHQ<sup>31</sup>.

RCHOP21 representa el tratamiento estándar en pacientes con DLBCL, con una respuesta completa de 76% y una supervivencia global a dos años del 70%.<sup>29</sup> De los 36 pacientes con DLBCL el 77% recibió RCHOP como esquema de primera línea, 16.6% recibió CHOP y el 5.5% COP. En cuanto a la respuesta al tratamiento 12 (33.3%) pacientes presentaron recaída o respuesta parcial al tratamiento, de los cuales el 91.6% recibieron RCHOP y el 72.7% presentó un estadio avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico. Con este resultado encontramos que la tasa de respuesta completa en nuestros pacientes menor (66.7%) a la reportada en la bibliografía.

En nuestra serie de casos hubo 13 pacientes con linfoma folicular (LF), 53.8% del sexo masculino con una edad media menor al diagnóstico de 56.3 años, comparado con la media reportada en la bibliografía de 65 años. Menos del 10% de los pacientes se presenta en etapa clínica I -II, en nuestro medio el 38.5% (5 pacientes) se encontraban en etapa clínica I- II y 61.5% (8 pacientes) en etapa III – IV<sup>32</sup>.

El índice pronóstico FLIPI estratifica a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto con una supervivencia global (SG) a 2 años de 98%, 94% y 87%, respectivamente<sup>32</sup>. De nuestros pacientes 7 (53.8%) se encontraban en riesgo bajo, 2 (5.3%) en riesgo intermedio y 4 (30.7%) en riesgo alto. El 84.6% de los pacientes se encontraban vivos al término del

seguimiento y solo 2 pacientes (15.38%) fallecieron uno a los 3 meses de diagnóstico y otro a los 4 años.

La OMS gradúa en linfoma folicular en tres grados, dependiendo del número de centroblastos <sup>15</sup>, y esto tiene utilidad en el pronóstico <sup>32</sup>. Sin embargo, en el Hospital General del Estado de Sonora no se realiza dicha clasificación.

El tratamiento actual de LF avanzado incluye inmunoquimioterapia (QT + Rituximab), esta se ha asociado con una mayor respuesta, mayor supervivencia global y mayor tiempo libre de enfermedad, comparado con quimioterapia sola. Se han comparado varios esquemas de QT entre ellos, RCHOP, RCVP, RFM con una respuesta completa de 73%, 67% y 72%, respectivamente <sup>33</sup>.

El 84.6% recibió RCHOP como esquema de primera línea y el 15.38% restante recibió solo CHOP, por haber presentado efecto adverso al rituximab. Solo el 53.8% (7 pacientes) alcanzó respuesta completa y el 46.1% (6 pacientes) presentó respuesta parcial con el esquema de primera línea. De estos últimos el 50% recibió ESHAP como esquema de segunda línea, 1 paciente recibió Fludarabina/Mitoxantrona y otro ICE, un paciente decidió no continuar con tratamiento.

De los pacientes que recibieron esquema de segunda línea (cinco pacientes), cuatro (80%) alcanzaron respuesta completa y uno (20%) requirió esquema de tercera línea.

De los cuatro casos de linfoma de célula T, el 100 % se encontraba en estadio clínico III – IV y un caso presentaba coinfección con virus de inmunodeficiencia humana. El esquema de primera línea más utilizado fue CHOP en 3 de los pacientes y uno con ESHAP, tres pacientes ameritaron consolidación con radioterapia por enfermedad voluminosa. Solo un paciente alcanzó respuesta completa al tratamiento (utilizó ESHAP), uno falleció durante la inducción y los otros dos pacientes utilizaron ESHAP como esquema de segunda línea, alcanzando respuesta completa. Al final del seguimiento el 50% de los pacientes se encontraba vivo.

## **XI. CONCLUSIONES**

El panorama de Linfoma no Hodgkin en el Hospital General del Estado es similar al reportado en las regiones en desarrollo del Proyecto Internacional de Clasificación de Linfoma No Hodgkin, así como en el análisis en la región de centro y Sudamérica en cuanto a la estirpe.

Dentro de las similitudes se encuentran la mayor proporción de linfomas de estirpe B y de estos, el subtipo más común fue el difuso de células grandes. Sin embargo, en nuestro medio encontramos dificultades para una adecuada identificación de los subtipos de linfomas por IHQ incompletos. Considerando que el más común es el DLBCL, proponemos la aplicación del algoritmo de Hans como estándar para la clasificación e identificación de los subtipos de éste linfoma. Llegando con ello a una mejor estratificación del riesgo y correlación clínica, con lo que pudiera ser más agresivo en la terapia inicial en algunos subtipos.

De igual modo, la estadificación inicial del DLBCL concuerda con lo visto en la bibliografía en donde se reporta 50% de los casos en estadios tempranos y la otra mitad en estadio avanzados, sin embargo en nuestro medio la estadificación continua siendo con Ann Arbor y tomografía, ya que no contamos con PET-CT en el estado.

Respecto a la respuesta a la QT de primera línea, seguimos las recomendaciones al iniciar en la mayoría de los casos con RCHOP21 en linfoma de estirpe B, encontrando una

respuesta completa menor a la reportada en la bibliografía, esto podría estar en relación con la identificación del subtipo de linfoma.

En cuanto al linfoma folicular en nuestro medio la epidemiología es similar a lo reportado. No obstante, es difícil realizar una estratificación del riesgo precisa, ya que encontramos dificultad en la graduación al momento del diagnóstico, sin embargo la respuesta completa inicial es menor a la reportada en la bibliografía, consideramos que una adecuada graduación al inicio podría motivar al uso de tratamientos más agresivos al momento del diagnóstico. En cuanto a la sobrevida global es difícil realizar un análisis, ya que el linfoma folicular al ser un linfoma indolente presenta una supervivencia prolongada y nuestro seguimiento de pacientes solo se llevó a cabo por un lapso corto.

## LITERATURA CITADA

- 1) PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <02/22/2019>. Available at: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq>
- 2) Küppers, R., Dührsen, U. and Hansmann, M. (2014). Pathogenesis, diagnosis, and treatment of composite lymphomas. *The Lancet Oncology*, 15(10), pp.e435-e446.
- 3) American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2018*. Atlanta: American Cancer Society; 2018
- 4) Nair, R., Arora, N. and Mallath, M. (2016). Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma in India. *Oncology*, 91(1), pp.18-25.
- 5) Roman, E., & Smith, A. (2011). Epidemiology of lymphomas. *Histopathology*, 58(1), 4-14.
- 6) *Guía de Práctica Clínica, Linfomas No Hodgkin en el Adulto, México: Secretaria de Salud; 2009.*
- 7) Li, M., Dave, N., Salem, A., & Freise, K. (2017). Model-based meta-analysis of progression-free survival in non-Hodgkin lymphoma patients. *Medicine*, 96(35), e7988.
- 8) Shankland, K., Armitage, J., & Hancock, B. (2012). Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 380(9844), 848-857.
- 9) Gregory, S., McCrae, K., & Arnold, D. (2013). *ASH-SAP American Society of Hematology self-assessment program*. Washington, DC: American Society of Hematology.
- 10) Simon H., Kirsten G. (2017). Mature lymphoid malignancies: origin, stem cells, and chronicity. *Blood Advances*, 1 (25) 2444-2455.

- 11) Doulatov, S., Notta, F., Eppert, K., Nguyen, L., Ohashi, P., & Dick, J. (2010).  
Revised map of the human progenitor hierarchy shows the origin of macrophages  
and dendritic cells in early lymphoid development. *Nature Immunology*, 11(7), 585-  
593.
- 12) Verdière, L., Mourcin, F., & Tarte, K. (2018). Microenvironment signaling driving  
lymphomagenesis. *Current Opinion In Hematology*, 25(4), 335-345.
- 13) Mancuso, S., Carlisi, M., Santoro, M., Napolitano, M., Raso, S., & Siragusa, S.  
(2018). Immunosenescence and lymphomagenesis. *Immunity & Ageing*, 15(1).
- 14) Ansell, S. (2015). Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic  
Proceedings*, 90(8), 1152-1163.
- 15) Swerdlow S., Campo E., Pileri S., Harris N., Stein H., Siebert R., Advani  
R., Ghielmini M., Salles G., Zelenetz A., Jaffe E. (2016). The 2016 revision of the  
World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*,  
127(20):2375-90.
- 16) Shipp et al. (1993). The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors  
Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*,  
329 (14); 987-994.
- 17) Manli Jiang, N. Nora Bennani & Andrew L. Feldman (2017) Lymphoma  
classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas, *Expert Review of  
Hematology*, 10:5, 405-415.
- 18) Hans, C. (2004). Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell  
lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 103(1), 275-  
282.

- 19) Lymphomas. Essentials for clinicians. Editors: Michele Ghielmini, Silvia Montoto..  
ESMO 2012. ISBN: 978-88-906359-2-2.
- 20) Freedman, A. (2014). Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and  
management. *American Journal Of Hematology*, 89(4), 429-436.
- 21) Conconi, A. (2003). Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell  
lymphoma of MALT type. *Blood*, 102(8), 2741-2745.
- 22) Lone, W., Alkhiniji, A., Manikkam Umakanthan, J., & Iqbal, J. (2018). Molecular  
Insights Into Pathogenesis of Peripheral T Cell Lymphoma: a Review. *Current  
Hematologic Malignancy Reports*, 13(4), 318-328.
- 23) Perry, A., Diebold, J., Nathwani, B., MacLennan, K., Muller-Hermelink, H., & Bast,  
M. et al. (2016). Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539  
cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification  
Project. *Haematologica*, 101(10), 1244-1250. doi: 10.3324/haematol.2016.148809
- 24) Dotlic, S., Perry, A., Petrusevska, G., Fetica, B., Diebold, J., & MacLennan, K. et al.  
(2015). Classification of non-Hodgkin lymphoma in South-eastern Europe: review of  
632 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification  
project. *British Journal Of Haematology*, 171(3), 366-372.
- 25) Perry, A. M., Jacques, D., Nathwani, B. N., Maclellan, K. A., Müller-Hermelink, H.  
K., Boilesen, E., Bast, M., Armitage, J. O., & Weisenburger, D.  
D. (2015). Classification of Non-Hodgkin Lymphoma in Seven Geographic Regions  
Around the World: Review of 4539 Cases from the International Non-Hodgkin  
Lymphoma Classification Project. *Blood*, 126(23), 1484.

- 26) Laurini, J., Perry, A., Boilesen, E., Diebold, J., MacLennan, K., & Muller-Hermelink, H. et al. (2012). Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*, 120(24), 4795-4801.
- 27) Giné, E., & Sehn, L. (2016). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics Of North America*, 30(6), 1179-1194.
- 28) Li, S., Young, K., & Medeiros, L. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*, 50(1), 74-87.
- 29) Chiappella, A., Castellino, A., & Vitolo, U. (2016). State-of-the-art Therapy for Advanced-stage Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics Of North America*, 30(6), 1147-1162.
- 30) Caimi, P., Hill, B., Hsi, E., & Smith, M. (2016). Clinical approach to diffuse large B cell lymphoma. *Blood Reviews*, 30(6), 477-491.
- 31) Cabanillas, F., & Shah, B. (2017). Advances in Diagnosis and Management of Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma And Leukemia*, 17(12), 783-796.
- 32) Freedman, A. (2018). Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *American Journal Of Hematology*, 93(2), 296-305.
- 33) Federico, M., Luminari, S., Dondi, A., Tucci, A., Vitolo, U., & Rigacci, L. et al. (2013). R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results of the FOLL05 Trial Conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *Journal Of Clinical Oncology*, 31(12), 1506-1513.