

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**PETROLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA EN PACIENTES CON LINFOMA  
NO HODGKIN INMUNOFENOTIPO B, EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE  
PEMEX, EN LOS AÑOS COMPRENDIDOS DE 1999 AL 2004**

**TESIS QUE EN CUMPLIMIENTO PARCIAL  
PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO  
ESPECIALISTA EN  
ANATOMIA PATOLOGICA**

**PRESENTA:**

**DR. GONZALO VALDEZ DUARTE**

**TUTOR DE TESIS: DRA. MA. IRENE RIVERA SALGADO  
ASESOR DE TESIS: DRA. CARMEN BERUMEN GONZALEZ**

**MEXICO, D.F.**

**FEBRERO 2006**



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.

**DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA**  
Director  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA**  
Jefe del Departamento de Enseñanza  
E investigación  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**DR. PEDRO MARIO PASQUEL GARCIA VELARDE**  
Profesor Titular de la Especialidad de  
Anatomía Patológica  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**DRA. MA. IRENE RIVERA SALGADO**  
Tutor de Tesis  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

**DRA. CARMEN BERUMEN GONZALEZ**  
Asesor de Tesis  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MIS PADRES** por ser el mejor ejemplo de superación y responsabilidad, pero sobre todo por inculcarme los valores que me han permitido escalar un peldaño más en mi formación.

**A EDITH** por su amor en todo momento, un apoyo incondicional en los momentos difíciles, y por todo lo que representa en mi vida.

**A MIS PROFESORES**, Dra. Irene Rivera, Dra. Carmen Berumen, Dra. Rosita Vicuña, Dr. Pedro Pasquel, Dr. Valentín González, Por brindarnos las herramientas necesarias para desempeñar esta profesión de manera eficiente, ética y digna, además del apoyo, confianza y amistad.

**A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS**, Axel, Jorge, Verónica, Erick, Yanet, Peter, Rocio y Georgia, porque en el camino aprendí cosas buenas de cada uno de ustedes, por ser apoyo, consuelo, por tener paciencia, y en algunos casos, ser amigos.

**A MIS COMPAÑEROS DEL SERVICIO**, Angélica, Elida, Conchita, Gabriel, Isabel, Juan, Lalo y Pilar, por ser apoyo en el desarrollo de nuestra formación.

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
JEFATURA DE INVESTIGACIÓN**

**TESIS**

PRESENTA EL **DR. GONZALO VALDEZ DUARTE**, MEDICO RESIDENTE DEL 3ER AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETROLEOS MEXICANOS.

**AUTORES:**

Dr. Gonzalo Valdez Duarte

Dra. Ma. Irene Rivera Salgado, Jefe Del Departamento De Anatomía Patológica.

Dra. Carmen Berumen González, Medico Adscrito Al Servicio De Anatomía Patológica

**TITULO:** CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN INMUNOFENOTIPO B, EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE PEMEX, EN LOS AÑOS COMPRENDIDOS DE 1999 AL 2004.

## INDICE

<b>I.</b>	<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>1</b>
	<i>I.1</i> Introducción.....	1
	<i>I.2</i> Clasificación Histopatológica.....	1
	<i>I.3</i> Etiología.....	6
	<i>I.4</i> Diagnostico Clinico Y Tratamiento.....	8
	<i>I.5</i> Criterios De Respuesta Al Tratamiento.....	13
	<i>I.6</i> Linfomas De Células B.....	14
<b>II.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>19</b>
<b>III.</b>	<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>20</b>
<b>IV.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
<b>V.</b>	<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>22</b>
	<i>V.1</i> DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	23
	<i>V.2</i> DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO.....	23
	<i>V.3</i> CRITERIOS DE SELECCION.....	23
	A)            CRITERIOS DE INCLUSION.....	24
	B)            CRITERIOS DE EXCLUSION.....	24
	C)            CRITERIOS DE ELIMINACION.....	24
<b>VI.</b>	<b>UNIVERSO.....</b>	<b>24</b>
	<i>VI.1</i> VARIABLES DE ESTUDIO.....	25
	<i>VI.2</i> MATERIAL Y METODOS.....	27
<b>VII.</b>	<b>RECURSOS Y LOGISTICA.....</b>	<b>28</b>
<b>VIII.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
<b>IX.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>64</b>
<b>X.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>65</b>

## **I. ANTECEDENTES**

### **I.1 INTRODUCCION**

La primera descripción de los linfomas se atribuye a Thomas Hodgkin, que en 1832, describió seis pacientes con «disorders of the absorbent glands». A partir de allí se definieron entidades, Virchow el linfosarcoma en 1836 y posteriormente Kundrat en 1893, el linfoma folicular, Brill en 1925 y Symmers en 1927 y el de Burkitt , por un cirujano en Uganda, el Dr. Burkitt en 1958.

**Tabla 1**

**Clasificaciones de las Neoplasias de Células B**

<b>REAL</b>	<b>OMS</b>	<b>Working Formulation</b>
Neoplasias de células B precursoras: Linfoma/Leucemia linfoblástica de células B precursoras.	Neoplasias de células B precursoras: Leucemia/Linfoma linfoblástico (Leucemia/Linfoblástica aguda de células B precursoras.)	Linfoma linfoblástico.
Neoplasias de células B maduras: Leucemia linfocítica crónica/ Leucemia prolinfocítica / Linfoma linfocítico	Neoplasias de células B maduras: Leucemia linfocítica crónica de células B/Linfoma linfocítico/Leucemia prolinfocítica.	Linfoma linfocítico compatible con LLC linfocítico – Plasmocitoide.
Linfoma centro folicular, folicular grado I, II y III	Linfoma Folicular Grado 1, 2, 3A y 3B	Linfoma folicular predominantemente de células pequeñas hendidas.  Linfoma folicular mixto de células pequeñas y grandes. Linfoma folicular mixto de células grandes
Linfoma de células del manto	Linfoma de células del manto	Linfoma linfocítico  Linfoma de células pequeñas hendidas Linfoma folicular de células pequeñas hendidas
Linfoma linfoplasmocitoide	Linfoma linfoplasmocítico	Linfoma linfocítico plasmocitoide
Linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar (Linfoma de células B de bajo grado del tejido linfoide asociado a mucosas (Maltoma)  Provisional: Linfoma de células B de la zona marginal ganglionar (monocitoide)  Linfoma de células B de la zona marginal del bazo (con o sin linfocitos vellosos)	Linfoma de células B de la zona marginal extra-ganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas (tipo maltoma)  Linfoma de células B de la zona marginal ganglionar (células B monocitoides)  Linfoma de células B de la zona marginal del bazo (con o sin linfocitos vellosos)	Linfoma de linfocitos pequeños Linfoma difuso de células pequeñas hendidas Linfoma difuso mixto de células pequeñas y grandes.  Linfoma folicular mixto Linfoma plasmocitoide.
Tricoleucemia (leucemia de células peludas)	Tricoleucemia (leucemia de células peludas)	
Mieloma/Plasmocitoide	Mieloma de células plasmáticas / plasmocitoma	Plasmocitoma extramedular
Linfoma difuso de células grandes  Provisional: Linfoma de células grandes B primario del mediastino	Linfoma difuso de células grandes B  Linfoma difuso de células grandes B del mediastino.  Linfoma primario asociado a derrames. Linfoma intravascular	Linfoma difuso de células grandes  Linfoma de células grandes inmunoblástico
Linfoma de Burkitt .  Provisional: Linfoma de células B de alto grado que semeja Burkitt	Linfoma de Burkitt / Leucemia	Linfoma de células pequeñas no hendidas  Linfoma de células pequeñas no hendidas no Burkitt

**Tabla 2**

**Clasificaciones de las Neoplasias de Células T y Células NK**

REAL	OMS	Working Formulation
1.- Neoplasias de células T precursoras: Linfoma/Leucemia linfoblástica de células T precursoras	Neoplasias de células T precursoras: Leucemia/Linfoma linfoblástico (leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras).	Linfoma linfoblástico
2.- Neoplasias de células T y células NK madura. Leucemia linfocítica crónica de células T/ Leucemia prolinfocítica	2.- Neoplasias de células T maduras  Leucemia prolinfocítica de células T	Leucemia linfocítica
Leucemia de linfocitos grandes granulares	Leucemia linfocítica de células T granulares.	Leucemia linfocítica
	Leucemia agresiva de células NK	
Leucemia/Linfoma de células T del adulto	Leucemia/Linfoma de células T del adulto (HTVLV1+)	Linfoma difuso de células pequeñas o células grandes o mixto
Linfoma angiocéntrico	Linfoma de células T/NK tipo nasal	Linfoma difuso de células pequeñas y grandes
Linfoma de células T intestinal	Linfoma de células T tipo enteropatía	Linfoma difuso de células pequeñas o células grandes o mixto
Provisional: Linfoma hepato esplénico de células T gamma-delta	Linfoma hepatoesplénico de células T –Gamma delta	
Micosis fungoides/Síndrome de Sézary	Micosis fungoides/Síndrome de Sézary	Micosis fungoides
Linfoma anaplásico de células grandes T y nulo	Linfoma anaplásico de células grandes T/Nulo primario sistémico.  Linfoma anaplásico de células grandes T/nulo primario cutáneo	Linfoma de células grandes  Linfoma inmunoblástico
Linfoma de células T periféricas de tipo no especificado.	Linfoma de células T periféricas de tipo no específico	Linfoma de células grandes, linfoma difuso mixto.  Linfoma inmunoblástico
Provisional: Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea	Linfoma de células T que simula paniculitis subcutánea	Linfoma difuso mixto
Linfoma de células T angioinmunoblástico	Linfoma de células T angioinmunoblástico	Linfoma difuso mixto o de células grandes

## **II. Planteamiento del Problema:**

El Linfoma no Hodgkin se presenta entre 12 a 15 casos por cada 100,000 habitantes, y en los últimos años ha habido un incremento en la incidencia de esta neoplasia que ocupa un lugar dentro de las primeras 5 como causa de muerte en nuestro país y que cada año tiene un aumento entre el 3 y el 7%. En nuestros archivos se presentan más de 10 casos nuevos por año y 9 de ellos son con inmunofenotipo B. Realizar un diagnóstico clínico, e histopatológico con los marcadores de inmunoperoxidasa necesarios, y categorizarlos de acuerdo a la actual clasificación de la OMS, darán la pauta del tratamiento a seguir, aunque para esta decisión también se debe tener en cuenta el estadio de la enfermedad y las condiciones clínicas, todos estos factores representara un aumento en la supervivencia de los pacientes.

### **III. Justificación:**

El diagnóstico morfológico en los linfomas no hodgkin no es suficiente para establecer la conducta terapéutica; actualmente el tratamiento se establece cuando se integran el diagnóstico clínico, el estadio de la enfermedad, las condiciones del paciente, el análisis histopatológico con las reacciones de inmunoperoxidasa necesaria para categorizar de acuerdo a la clasificación de la OMS del 2000, juntos darán la pauta a seguir, y representara un aumento en la supervivencia de los pacientes

## I.2 CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA

Una de las primeras clasificaciones fueron la del «American Registry of Pathology Classification of Lymphatic and Reticular Tumors» en 1934; posteriormente la clasificación de Jackson y Parker en 1947, que hace especial énfasis en el Hodgkin.<sup>1,2,3,4.</sup>

La clasificación de Rappaport, 1956 y 1966, tuvo un gran impacto clínico y diversos grupos, sobre todo en Estados Unidos, adquirieron gran experiencia en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con linfoma.<sup>2</sup>

Las clasificaciones de Kiel 1974 y 1988 y de Lukes y Collins 1974, corrigieron los errores conceptuales de la clasificación de Rappaport, centraron la importancia de la célula linfocítica y su modulación inmunológica y cimentaron datos morfológicos consistentes para el diagnóstico.<sup>1-3</sup>

Los criterios de Karl Lennert, expuestos en las distintas versiones de la clasificación de Kiel, reúnen las aportaciones básicas para el diagnóstico correcto de los linfomas, hoy en día.<sup>6</sup>

Hubo un intento de consenso sobre las clasificaciones, ya que en los años 70 y 80 coexistían distintas clasificaciones en Estados Unidos y Europa, este intento de consenso fue la «Working Formulation» en 1974. En esta clasificación un grupo reducido de expertos y líderes de opinión revisó a la luz de las clasificaciones existentes una serie de casos de pacientes cuya evolución y tratamiento era conocido y se llegó a una clasificación de compromiso.<sup>5</sup>

Otro intento de consenso, con participación de un grupo más numerosos patólogos, también líderes de opinión fue promovido por el International Lymphoma Study Group», llegando después de una reunión en Berlín en 1994 la «Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms» (R.E.A.L., 1994) que ha servido de base para la clasificación de la OMS 2000.<sup>6-</sup>

8

Actualmente toda la comunidad científica nacional e internacional se rige por la clasificación WHO, plenamente aceptada y desarrollada, no sólo por haber sido reproducible histopatológicamente sino por haber demostrado relevancia clínica. Debido al incremento en la incidencia de esta neoplasia que ocupa un lugar dentro de las primeros 5 neoplasias como causa de muerte en nuestro país y que esta en aumento día a día. Se ve este tipo de tumor entre 12 a 15 casos por cada 100,000 habitantes.<sup>10</sup>En relación a la enfermedad de Hodgkin, los LNH son 4 veces más frecuentes. A diferencia de ésta, no existe pico en la edad juvenil. Su frecuencia es mayor en el varón y su incidencia máxima se observa entre los 50-70 años. Por inmunofenotipo desde principios de los 60, se clasificaron en B y T, mediante microscopia electrónica se observaron características únicas en cada una de las fases de maduración en los linfocitos, “T” características de los linfocitos observados en el timo; y “B” similares a los observados en la bolsa de Fabricio, en las aves, y en el ser humano en el bazo.<sup>8</sup>

**Tabla 1**

**Clasificaciones de las Neoplasias de Células B**

<b>REAL</b>	<b>OMS</b>	<b>Working Formulation</b>
Neoplasias de células B precursoras: Linfoma/Leucemia linfoblástica de células B precursoras.	Neoplasias de células B precursoras: Leucemia/Linfoma linfoblástico (Leucemia/Linfoblástica aguda de células B precursoras.)	Linfoma linfoblástico.
Neoplasias de células B maduras: Leucemia linfocítica crónica/ Leucemia prolinfocítica / Linfoma linfocítico	Neoplasias de células B maduras: Leucemia linfocítica crónica de células B/Linfoma linfocítico/Leucemia prolinfocítica.	Linfoma linfocítico compatible con LLC linfocítico – Plasmocitoide.
Linfoma centro folicular, folicular grado I, II y III	Linfoma Folicular Grado 1, 2, 3A y 3B	Linfoma folicular predominantemente de células pequeñas hendidas.  Linfoma folicular mixto de células pequeñas y grandes. Linfoma folicular mixto de células grandes
Linfoma de células del manto	Linfoma de células del manto	Linfoma linfocítico  Linfoma de células pequeñas hendidas Linfoma folicular de células pequeñas hendidas
Linfoma linfoplasmocitoide	Linfoma linfoplasmocítico	Linfoma linfocítico plasmocitoide
Linfoma de células B de la zona marginal extraganglionar (Linfoma de células B de bajo grado del tejido linfoide asociado a mucosas (Maltoma)	Linfoma de células B de la zona marginal extra-ganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas (tipo maltoma)	Linfoma de linfocitos pequeños Linfoma difuso de células pequeñas hendidas Linfoma difuso mixto de células pequeñas y grandes.
Provisional: Linfoma de células B de la zona marginal ganglionar (monocitoide)	Linfoma de células B de la zona marginal ganglionar (células B monocitoides)	Linfoma folicular mixto Linfoma plasmocitoide.
Linfoma de células B de la zona marginal del bazo (con o sin linfocitos vellosos)	Linfoma de células B de la zona marginal del bazo (con o sin linfocitos vellosos)	
Tricoleucemia (leucemia de células peludas)	Tricoleucemia (leucemia de células peludas)	
Mieloma/Plasmocitoide	Mieloma de células plasmáticas / plasmocitoma	Plasmocitoma extramedular
Linfoma difuso de células grandes	Linfoma difuso de células grandes B	Linfoma difuso de células grandes
Provisional: Linfoma de células grandes B primario del mediastino	Linfoma difuso de células grandes B del mediastino.  Linfoma primario asociado a derrames. Linfoma intravascular	Linfoma de células grandes inmunoblástico
Linfoma de Burkitt .	Linfoma de Burkitt / Leucemia	Linfoma de células pequeñas no hendidas
Provisional: Linfoma de células B de alto grado que semeja Burkitt		Linfoma de células pequeñas no hendidas no Burkitt

**Tabla 2**

**Clasificaciones de las Neoplasias de Células T y Células NK**

REAL	OMS	Working Formulation
1.- Neoplasias de células T precursoras: Linfoma/Leucemia linfoblástica de células T precursoras	Neoplasias de células T precursoras: Leucemia/Linfoma linfoblástico (leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras).	Linfoma linfoblástico
2.- Neoplasias de células T y células NK madura. Leucemia linfocítica crónica de células T/ Leucemia prolinfocítica	2.- Neoplasias de células T maduras  Leucemia prolinfocítica de células T	Leucemia linfocítica
Leucemia de linfocitos grandes granulares	Leucemia linfocítica de células T granulares.	Leucemia linfocítica
	Leucemia agresiva de células NK	
Leucemia/Linfoma de células T del adulto	Leucemia/Linfoma de células T del adulto (HTVLV1+)	Linfoma difuso de células pequeñas o células grandes o mixto
Linfoma angiocéntrico	Linfoma de células T/NK tipo nasal	Linfoma difuso de células pequeñas y grandes
Linfoma de células T intestinal	Linfoma de células T tipo enteropatía	Linfoma difuso de células pequeñas o células grandes o mixto
Provisional: Linfoma hepato esplénico de células T gamma-delta	Linfoma hepatoesplénico de células T –Gamma delta	
Micosis fungoides/Síndrome de Sézary	Micosis fungoides/Síndrome de Sézary	Micosis fungoides
Linfoma anaplásico de células grandes T y nulo	Linfoma anaplásico de células grandes T/Nulo primario sistémico.  Linfoma anaplásico de células grandes T/nulo primario cutáneo	Linfoma de células grandes  Linfoma inmunoblástico
Linfoma de células T periféricas de tipo no especificado.	Linfoma de células T perifericas de tipo no especifico	Linfoma de células grandes, linfoma difuso mixto.  Linfoma inmunoblástico
Provisional: Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea	Linfoma de células T que simula paniculitis subcutánea	Linfoma difuso mixto
Linfoma de células T angioinmunoblástico	Linfoma de células T angioinmunoblástico	Linfoma difuso mixto o de células grandes

### **I.3 ETIOLOGIA**

Aun la etiología de los LNH es desconocida, sin embargo ciertos estados de inmunodeficiencia adquiridos o congénitos, agentes infecciosos, agentes químicos y físicos, se han asociado a una mayor incidencia de estos tumores.<sup>12</sup>

#### **a) Inmunodeficiencia**

En estados de inmunodeficiencia la permanente desregulación inmune, asociado a la exposición crónica de antígenos , aumenta el riesgo de desarrollar LNH secundario. Enfermedades Congénitas como – Sd. Ataxia-Telangectasia, Sd. Wiscott-Aldridge , Sd. Linfoproliferativo asociado a cromosoma X , tienen una alta incidencia de LNH B de alto grado.<sup>8,9</sup>

De la misma forma inmunodeficiencia asociado a drogas o infecciones también presentan mayor incidencia. Por ejemplo en pacientes post-transplante presentan un riesgo de entre 25-50% mayor de desarrollar LNH en comparación a población general. Caso similar se observa en pacientes VIH cuyo riesgo aumenta en casi 90-100 veces en comparación a la población general.<sup>9</sup>

#### **b) Enfermedades Autoinmunes**

Enfermedades tales como el Sd.Sjogren, Tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad Celiaca, promueven el desarrollo de tejido linfoide asociado a mucosas ( MALT ) y aumentan el riesgo de LNH tipo B.<sup>1</sup>

### **c) Agentes Infecciosos ( además de VIH )**

#### ***Helicobacter Pylori***

La infección por este germen a nivel del estomago conlleva con el desarrollo de gastritis crónica y MALT con alta asociación a Linfoma Gástrico.<sup>1</sup>

#### ***Virus Epstein-Barr***

Este virus infecta e inmortaliza a los Linfocitos B, su infección tiene alta asociación con el Linfoma de Burkitt y tumores de células B en pacientes inmunocomprometidos.<sup>1-2</sup>

### **d) Agentes Químicos y Físicos**

Alta incidencia de Linfomas se ha observado en pacientes con exposición a radiaciones intensas (bomba atómica o explosión de reactores), así mismo en pacientes sometidos a Quimioterapia, especialmente con agentes alquilantes, el desarrollo de estos tumores es mas frecuente.<sup>1-2</sup>

## **I.4 DIAGNOSTICO CLINICO Y TRATAMIENTO**

Conocer el tipo específico de LNH es muy importante, de esto depende la conducta en cada paciente, aunque para esta decisión también se debe tener en cuenta el estadio de la enfermedad y las condiciones clínicas. Además, se requiere que se entregue al patólogo suficiente tejido para que pueda ser procesado correctamente, no sólo para técnicas de rutina y tinciones habituales, sino también para el análisis del inmunofenotipo, estudio citogenético y biología molecular, que incluyen la expresión de antígenos y clonalidad.<sup>3</sup>

El estudio de extensión de los linfomas y su posterior clasificación por estadios ha representado, hasta hace muy poco tiempo, la mejor valoración pronóstica del enfermo.

El método más utilizado para la clasificación clínica de los linfomas no Hodgkin en estadios es la sistematización de Ann Arbor, aunque este método fue desarrollado inicialmente para la enfermedad de Hodgkin.<sup>8</sup>

Desde el año 1965 la enfermedad de Hodgkin se clasificaba según los estadios clínicos de Rye, pero esta clasificación tenía el inconveniente de no tener en cuenta las localizaciones extralinfáticas, por lo que en la reunión sobre enfermedad de Hodgkin que se celebró en 1971 en la localidad americana de Ann Arbor se incluyeron estas localizaciones, denominándose desde esta fecha clasificación de Ann Arbor (Tabla 3).

**Tabla 3**

<p><b>Tabla 3</b> Clasificación por estadios de Ann Arbor 1971. Modificaciones de Costwolds para la EH 1989.</p> <p><b>Estadio 1:</b> Afectación de una única región ganglionar (I) o de una única región extralinfática (IE)</p> <p><b>Estadio 2:</b> Afectación de 2 o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II-E)</p> <p><b>Estadio 3:</b> Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por la afectación extralinfática localizada (II-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES)</p> <p><b>Estadio 4:</b> Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos</p> <p><b>Síntomas :</b> A: asintomático B: presencia de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal de los 6 meses previos</p> <p>Principales recomendaciones de la Reunión de Costwolds 1989</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Introducción del sufijo X para mencionar Enfermedad Bulky</li><li>- Introducción del sufijo E para mencionar Enfermedad extraganglionar</li><li>- El nº de zonas ganglionares afectas debe figurar como un sufijo junto al estadio</li><li>- Los ganglios hiliares deben considerarse independientes entre sí y frente a los mediastínicos</li><li>- Incorporación obligatoria de la TAC abdominal en la evaluación preterapéutica</li><li>- Subdivisión del estadio IIIA en pacientes laparotomizados en: Estadio IIIA1. Enfermedad limitada a bazo, ganglios hiliares esplénicos, celíacos o de la porta, por encima hilio renal Estadio IIIA2. Enfermedad con afectación ganglionar paraaórtica, iliaca o mesentérica, por debajo del hilio renal</li><li>- No aceptación de parámetros analíticos como criterios de afectación hepática. Exigencia de defectos locales evidenciados por un mínimo de dos técnicas de imagen (TAC, eco abdominal, gammagrafía)</li><li>- Introducción del sufijo U en la evaluación postterapéutica para la remisión completa incierta (ensanchamiento anormal del mediastino, masas abdominales postresiduales). La persistencia de la VSG aumentada recomienda estrecha vigilancia</li><li>- Definición del estadio temprano: Ann Arbor I II sin masa voluminosa y sin síntoma B</li></ul>
---

La sistematización de Ann Arbor, diseñada para la enfermedad de Hodgkin, es imperfecta para ser usada en los linfomas no hodgkin, pero nos proporciona una clasificación por estadios de gran valor pronóstico, como han validado la mayoría de los trabajos.<sup>10</sup>

Está claro que una misma entidad en estadio I presenta un pronóstico mucho mejor que en estadio IV, pero las diferencias se reducen cuando comparamos estadios próximos (I y II, II y III, III y IV). Además, hay aspectos que tienen importancia pronóstica y escapan a la clasificación por estadios de Ann Arbor.<sup>10</sup>

Los LNH se pueden dividir en dos grupos clínicos de acuerdo a sus pronósticos: los linfomas indolentes y los linfomas agresivos. Los tipos indolentes de NHL tienen un pronóstico relativamente bueno, con supervivencia mediana de hasta 10 años, pero generalmente no son curables en sus etapas clínicas avanzadas. Las primeras etapas (I y II) del NHL indolente pueden tratarse eficazmente con radioterapia sola. La mayoría de los tipos indolentes son ganglionares (o foliculares) en morfología. Los tipos agresivos de NHL tienen una historia clínica natural más corta, pero un número significativo de estos pacientes puede curarse con regímenes agresivos de quimioterapia en combinación. En general, con tratamientos modernos para pacientes con NHL, la supervivencia general a 5 años es aproximadamente de 50% a 60%. Entre 30% y 60% de los pacientes con NHL agresivo pueden curarse. La gran mayoría de recaídas ocurre en los primeros 2 años después de administrada la terapia. El riesgo de recaída tardía es mayor en los pacientes con una histología divergente tanto de enfermedad indolente como agresiva.<sup>8,9,11</sup>

Los índices pronósticos (IP) existentes discriminan en su aplicación entre los LNH de células grandes (IP Princess Margaret Hospital, IP Dana Farber Institute, IP Memorial Sloan - Kettering Cancer Center, IP MD Anderson e IP Groupe d'études des Lymphomes agressifs) y los LNH foliculares (IP Princess Margaret Hospital, IP Scotland and Newcastle Lymphoma Group, IP Lyon, IP MD Anderson and Tumor Institute), el amplio consenso y difusión alcanzado por el Índice Pronóstico Internacional (IPI) (Tabla 4) en los últimos años, dado su elevado valor predictivo en cuanto a la respuesta al tratamiento y en especial, en cuanto a la supervivencia, ha establecido su utilidad en los diferentes tipos de LNH, tanto agresivos como indolentes. Este modelo

predictivo, fruto de un ambicioso proyecto y desarrollado a partir de numerosas reuniones de consenso, fue publicado en 1993. En esencia, fue diseñado a partir del estudio de los FP de una serie de 3.273 pacientes con linfomas de células grandes.<sup>1-6-9</sup> En dicho estudio los FP que demostraron una significación pronóstica independiente fueron: la edad (< 60 años frente a > 60 años); el estadio de Ann Arbor (I-II frente a III-IV); el número de áreas extraganglionares afectas (0-1 frente a  $\geq 2$ ); el estado general (PS 0-1 frente a  $\geq 2$ ) y la LDH (normal frente a elevada). Asignando una puntuación a cada variable de las descritas, se definían 4 grupos de riesgo con diferentes resultados en cuanto al porcentaje de remisión completa (87-67-55-44%) y de supervivencia a los 5 años (73-51-43-23%), respectivamente para cada uno de los cuatro grupos.<sup>8</sup>

**Tabla 4**

Índice Pronóstico Internacional (IPI).		
<i>Variables</i>		
Edad	<60 años	>60 años
Estadio Ann Arbor	I-II	III-IV
Nº áreas extraganglionares	0-1	$\geq 2$
Estado general (PS)	PS 0-1	PS $\geq 2$
LDH	normal	elevada
<i>Grupos de riesgo</i>		
Bajo riesgo:	puntuación 0-1	
Riesgo intermedio-bajo:	puntuación 2	
Riesgo intermedio-alto:	puntuación 3	
Riesgo alto:	puntuación 4-5	

El IPI, (Índice de Pronóstico Internacional) acrónimo con el que es conocido por la mayoría de los autores, ha conseguido una excelente aceptación internacional y sus recomendaciones han sido validadas por un buen número de publicaciones, por lo que actualmente puede ser considerado como el mejor patrón de estadificación disponible para los LNH.<sup>6</sup>

El IPI con todo, no está exento de críticas, destacando fundamentalmente dos: la selección de cuatro grupos pronósticos que dificulta notablemente la selección de los pacientes en los estadios intermedios y el hecho de no incluir la  $\beta$ 2-microglobulina como FP (principalmente por la falta de disponibilidad en la mayoría de los pacientes en el estudio internacional). Sin embargo, es muy probable que su empleo sea muy útil para discriminar los estadios intermedios.<sup>5</sup>

Hasta el momento la combinación de medicamentos que ha demostrado su efectividad es el esquema de CHOP que hasta ahora, comparado con otros esquemas mas agresivos como Promace-Cytabom que utiliza 8 drogas diferentes o el m-BACOD que aumentan mucho la morbi-mortalidad han sido igualmente efectivos y el CHOP es mucho menos tóxico que las anteriores, así pues este esquema es hasta hoy la combinación considerada “gold standard”. Se ha combinado este esquema con Rituximab (Anti CD20) y ha logrado en 3 estudios analizados una respuesta global de 80 a 94% y sobrevida libre a 2 años de 70 a 80%.<sup>5,6</sup>

La dosis de radiación en la radioterapia del linfoma no Hodgkin oscila generalmente de 2500 a 5000 cGy según tipo histológico del linfoma, la etapa y condición general del paciente, la meta del tratamiento (curativa o paliativa), la proximidad de órganos sensitivos adyacentes y si el paciente se está tratando con radioterapia sola o en combinación con quimioterapia.<sup>5</sup>

## **I.5 CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

### **Remisión completa (RC):**

Normalización de todos los signos clínicos, radiológicos y bioquímicos durante al menos 3 meses. Cuando hay compromiso visceral, las nuevas biopsias deben ser negativas.

### **Remisión parcial (RP):**

Reducción de un 50% o más, del tamaño de los tumores accesibles a la palpación y/o radiología con mejoría clínica y de parámetros de laboratorio.

### **Fracaso (FR):**

Reducción menor a un 50% de las lesiones medibles, enfermedad progresiva o muerte durante el tratamiento.

### **Sobrevida global (SG):**

Desde la fecha de inicio de tratamiento, hasta la muerte o pérdida.

### **Sobrevida libre de enfermedad (SLE):**

Los que logran la RC: desde el inicio del tratamiento hasta la recaída, muerte o pérdida.

## **I.6 LINFOMAS DE CÉLULAS B**

Este tipo de linfoma deriva de los linfocitos B que pierden antígenos y poseen alteraciones cromosómicas tipo t (14;18), t (8;14) y t (11;14), aunque mantienen parte de sus propiedades y funciones. <sup>12</sup>

### **Características del Inmunofenotipo de los linfomas B**

#### **Neoplasias de células B Precursoras**

##### **1. *Linfoma linfoblástico***

El linfoma linfoblástico B es un grupo de neoplasias constituida por células precursoras B que se reconocen inmunofenotípicamente por su positividad para TdT y la expresión de marcadores B tempranos, como CD22 y CD79a, con o sin CD10 e Ig (Ig M). <sup>12</sup>

#### **Neoplasias de células B maduras**

##### **2. *Leucemia Linfocítica crónica de células b/ leucemia prolinfocítica de célula B/ linfoma de linfocitos pequeños B***

Linfocito pequeño aunque puede ser ligeramente mayor. Suelen observarse siempre células linfoides más grandes (prolinfocitos y parainmunoblastos) generalmente agrupándose en pseudofolículos (centros de proliferación) que provocan la aparición de un patrón pseudofolicular o más raramente se encuentran uniformemente distribuidas por todo el ganglio. Presentan un núcleo redondo con cromatina grumosa, con nucleolo pequeño y escasamente visible. El citoplasma: suele ser escaso y basófilo, con mitosis escasas. Cuando

mas del 50% de las células muestran características de prolinfocitos (cromatina agrupada, nucleolo prominente y central y citoplasma más abundante), se le llama leucemia prolinfocítica. Expresan IgG, CD20,CD19, CD79a, CD22+; CD5,CD23+. CD10-, CD5+.<sup>16</sup>

### **3. Linfomas de zona marginal.**

**A) De la zona marginal extra ganglionar asociado al tejido linfoide asociado a las mucosas**

**B) De la zona marginal Ganglionar**

**C) De la zona marginal del Bazo**

En estos linfomas se expresan los antígenos B CD19, CD20, CD21, CD22, CD79 a sin CD5, CD10 ni CD23, y el componente monocitoide del tumor expresa CD11 c, muestran además IgM y CD43+. En el linfoma B monocitoide la lesión es ganglionar, extensa y tiene un curso indolente, con una supervivencia media de 12 años con un inmunofenotipo híbrido tipo Pan B y CD11 c. El linfoma esplénico de zona marginal se caracteriza por un infiltrado linfoide nodular en la pulpa blanca del bazo sobre folículos preexistentes. Los nódulos de la pulpa blanca se encuentran rodeados por una red de células dendríticas CD21+. Las células linfoides son CD20+, CD79a + y CD5-. Es frecuente la presencia de IgM e IgD y rara vez expresa CD43.<sup>15</sup>

#### **4. Linfoma de células del manto.**

El inmunofenotipo es B y presenta CD20+/CD5+ y CD23-, IgM+ e IgD-. El cariotipo se caracteriza por la translocación t (11;14) (q13;q32) y t (11;22) (q13;q11). El reordenamiento PRAD-1 se encuentra en el 70 % de los casos. Hay expresión aumentada de ciclina D1. La proteína BCL-2 inhibe la apoptosis y la ciclina D1, actúa en el ciclo celular favoreciendo el paso de células en fase G1 a fase S.

#### **5. Linfomas foliculares.**

Constituyen el 35 % de los LNHDG. Representan el linfoma del centro folicular, y por ello reciben esta denominación, aunque pueden tener un componente difuso.

En los linfocitos B del centro folicular tumoral, específicamente en las células pre B, se produce una translocación t (14;18), reordenándose el gen BCL-2 que está presente en el 70-90 % de los LF. La proteína que se genera como consecuencia del reordenamiento de este gen inhibe la apoptosis. El inmunofenotipo de estas células es Igs+ (IgM+/-, IgD > IgG > IgA), CD10+, CD5-, CD43-.<sup>10</sup>

## **6. Linfoma de células grandes.**

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el más frecuente de los linfomas no Hodgkin. La mayoría de los pacientes presentan masas que crecen rápidamente, con frecuencia con síntomas locales y sistémicos (designados síntomas B con fiebre, recurrentes con sudores nocturnos o pérdida de peso). La gran mayoría de los pacientes con enfermedad localizada son curables con terapia de modalidad combinada. Entre los pacientes con enfermedad en etapa avanzada, el 40% presenta remisión con quimioterapia. Es un grupo heterogéneo de linfomas en los que se parte de un criterio morfológico. Los linfomas de células grandes B presentan un inmunofenotipo Pan B (CD19+, CD20+, CD22+), Igs+ y CD45+ con expresión BCL-6. Este oncogen indica pronóstico favorable, particularmente en relación con la expresión de BCL-2 en estos linfomas.<sup>8,9</sup>

## **7. Tricoleucemia (Leucemia de células peludas).**

Esta neoplasia expresa CD19 intenso, CD22, CD79 b y FMC-7 medio, además CD11 c, CD25 y CD103. La expresión de IgS es asimismo intensa. Son CD5 y CD23 negativos.<sup>7</sup>

## **8. Plasmocitoma / Mieloma De Células Plasmáticas.**

Células plasmáticas maduras o inmaduras con expresión de CD 38 +, CD5 -, Puede o no haber reordenamiento para CD10 -, CD19, CD20, CD22 -, CD79a +/-, CD45-/+ , EMA +/- . CD30 + .<sup>7</sup>

## **9. Linfoma De Burkitt.**

Células monomórficas, de mediano tamaño, con citoplasma basofílico amplio, núcleo redondo, nucleolos múltiples y con altísimo índice de mitosis y cariorrexis y apariencia de cielo estrellado. Patrón celular cohesivo. Reordenamiento del c-myc. EBV en la mayoría de los casos africanos y en un 25-40% de los asociados a inmunodeficiencias y menos en el resto. Expresan IgM + , CD5 -, CD10 +, CD19,20,22,79a +, CD23 -. <sup>6</sup>

#### **IV. Objetivos:**

- Correlacionar el diagnóstico histopatológico con la evolución clínica del paciente.

#### **Objetivos específicos:**

- Revisar todas las laminillas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin inmunofenotipo B.

El presente estudio pretende por lo tanto, responder a la siguiente pregunta de investigación:

***¿Existe correlación entre el diagnóstico histopatológico y la supervivencia del paciente?***

### **V.1 Diseño y Tipo de Estudio:**

El estudio se realizara observacional, retrospectivo y descriptivo.

### **V.2 Definición del Universo de Trabajo:**

Todos los casos con diagnostico de Linfoma No Hodgkin B diagnosticados en laboratorio de patología del HCSAE en el período comprendido de Enero de 1999 a Diciembre del 2004.

### **V.3 Criterios selección:**

#### **A) Criterios de inclusión**

1. Los casos que cuenten con el diagnostico histológico de linfoma no Hodgkin CD 20 Positivos.
2. Los casos que cuenten con laminillas H.E. y marcadores de Inmunoperoxidasa, ó solo laminillas de H.E. pero cuenten con bloques de parafina.
3. Los pacientes de cualquier edad.
4. Diagnóstico clínico de linfoma no Hodgkin en estadios I, II, III y IV.
5. CD20 positivo en tejido neoplásico.
6. Sin falla orgánica
7. Contar con estudio de medula ósea y/ó biopsia de hueso.

**A) Criterios de exclusión:**

Pacientes sin expedientes clínicos.

**B) Criterios de Eliminación:**

Pacientes con bloque de parafina sin reacción positiva para CD20.

**VI. Universo**

Para seleccionar los casos se utilizarán las libretas de estudios quirúrgicos, el módulo de Patología del sistema integral de administración hospitalaria así como el archivo de laminillas y bloques del laboratorio de patología del HCSAE. Los datos clínicos se obtendrán del expediente clínico de cada paciente.

## VI.1 Variables de Estudio.

**Edad:** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, expresado en el expediente clínico.

**Sexo:** La categoría que se designa al nacer, usualmente varón o femenina, que se determina por una variedad de factores biológicos tal como los genitales, los cromosomas y hormonas

**Estadio clínico:** Es la extensión de la enfermedad expresada de acuerdo con unos sistemas diseñados para facilitar el intercambio de información, denominados sistemas de estadificación.

**Áreas extraganglionares:** Infiltración del linfoma a órganos confirmado por estudio histopatológico.

**Deshidrogenasa Láctica (LDH):** Es una enzima que se origina de la conversión del lactato a piruvato, el cual es importante para obtención de energía, se metaboliza principalmente en Hígado, riñón, músculo estriado e hígado. Inicialmente en algunos tumores, esta enzima se eleva, aunque no se puede utilizar los niveles para ser patognomónico de un tumor u otro, sirve como monitoreo, del tratamiento en los linfomas.

**Remisión completa (RC):** Normalización de todos los signos clínicos, radiológicos y bioquímicos durante al menos 3 meses. Cuando hay compromiso visceral, las nuevas biopsias deben ser negativas.

**Remisión parcial (RP):** Reducción de un 50% o más, del tamaño de los tumores accesibles a la palpación y/o radiología con mejoría clínica y de parámetros de laboratorio.

**Fracaso (FR):** Reducción menor a un 50% de las lesiones medibles, enfermedad progresiva o muerte durante el tratamiento.

**Sobrevida total (ST):** Desde la fecha de inicio de tratamiento, hasta la muerte o pérdida.

**Sobrevida libre de enfermedad (SLE):** Los que logran la RC: desde el inicio del tratamiento hasta la recaída, muerte o pérdida.

## **VI.2 Material y Métodos:**

1. Se obtendrán todos los estudios quirúrgicos del archivo del laboratorio de patología del HCSAE, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin CD20 + en el periodo comprendido entre 1999 y el 2004.
2. Se revisaran las laminillas de todos los casos con tinción de rutina (HE.).
3. Se revisaran los marcadores de inmunoperoxidasa con los que cuente cada caso, de no tener los necesarios, realizarlos.
4. El diagnóstico será avalado de acuerdo a la clasificación de la OMS
5. Mediante el expediente clínico se obtendrá el estadio en que se encontraba el paciente al inicio del tratamiento.
6. Se realizará correlación clínico patológica posterior al tratamiento según el tipo de linfoma B.

## **VII. Recursos y logística:**

### ***Recursos Humanos:***

Médico Residente

Anatomo patólogos

Hematólogo

Técnicos de laboratorio

Auxiliar de Laboratorio

### ***Recursos Materiales:***

Bloques de parafina

Anticuerpos: CD20, CD3, CD5, CD10, CD56, Cd45 ACL, CD45 Ro, CD45Ra

Ciclina D-1, BCL-2, CD30, CD15 y TdT., BCL-6

Proceso en parafina. (Histoquinete, Microtomo, Baño de flotación etc.)

Tinción de rutina: Hematoxilina y Eosina (HE).

Medios de montajes (Laminillas y cubreobjetos)

Microscopio

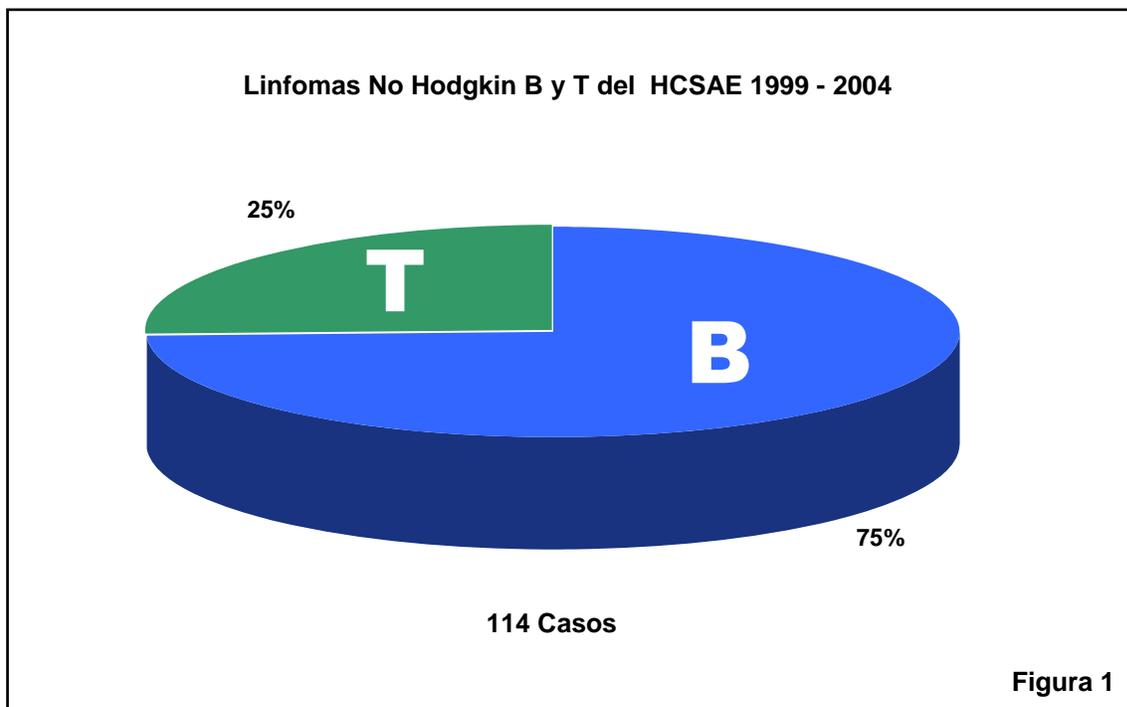
Archivo del expediente clínico

.

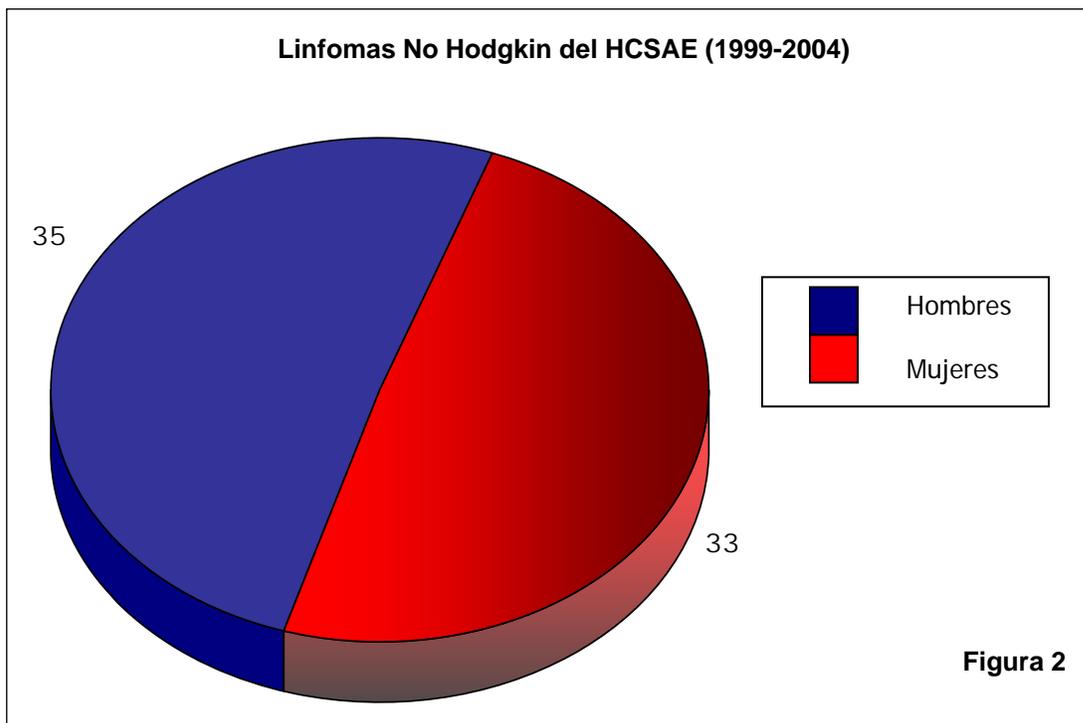
## VIII. Resultados

Se revisaron 114 Pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin (B y T) diagnosticados en el servicio de anatomía patológica de 1999 a diciembre del 2004, que correspondían a 135 biopsias

En la categoría de Linfomas B se encontró un universo de 85 pacientes, se eliminaron 17 pacientes por no cumplir con los criterios inclusión y se concluyó con un grupo de 68, los cuales correspondían a 76 biopsias. **Figura 1.**

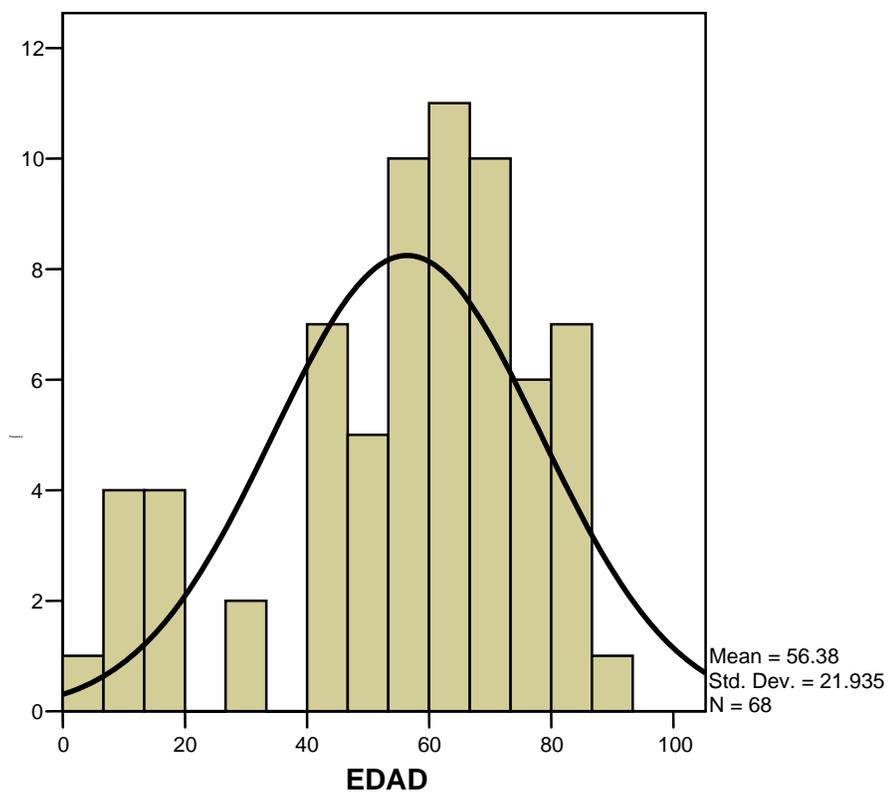


De los 68 casos estudiados, correspondían a Hombres 35 (52%) y 33 a Mujeres (48 %). **Figura 2.**

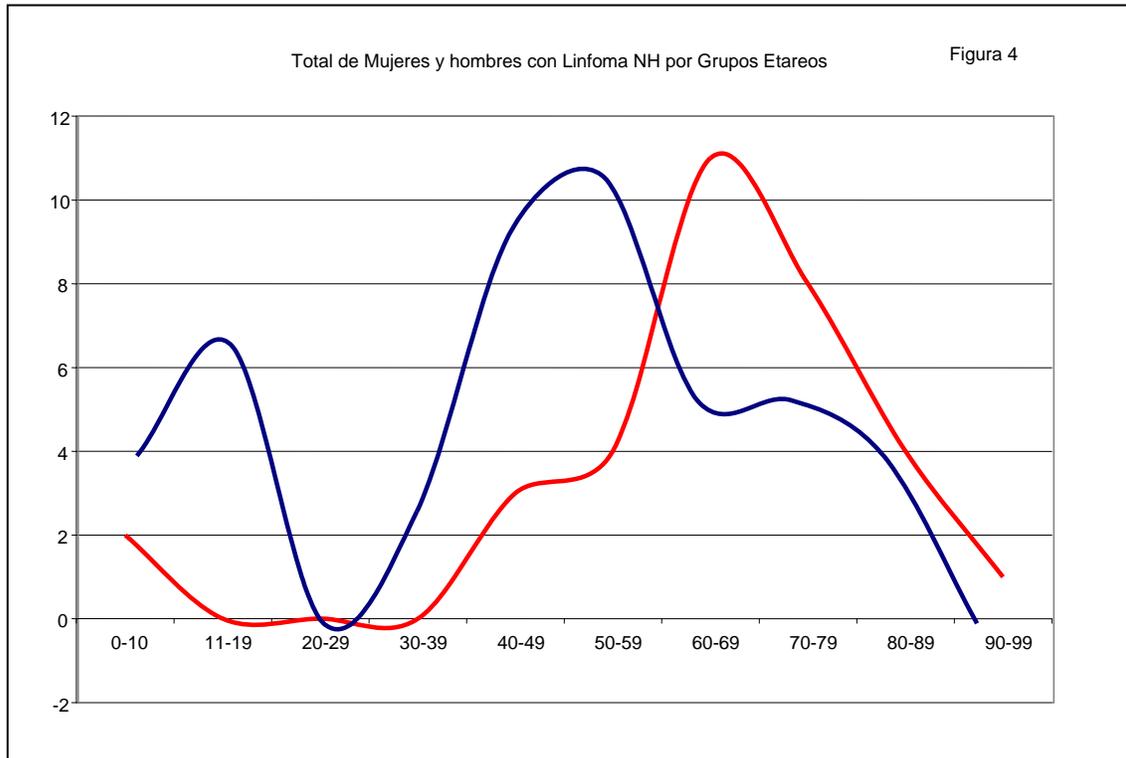


El pico máximo de incidencia fue observado en el grupo de 50 a 70 años

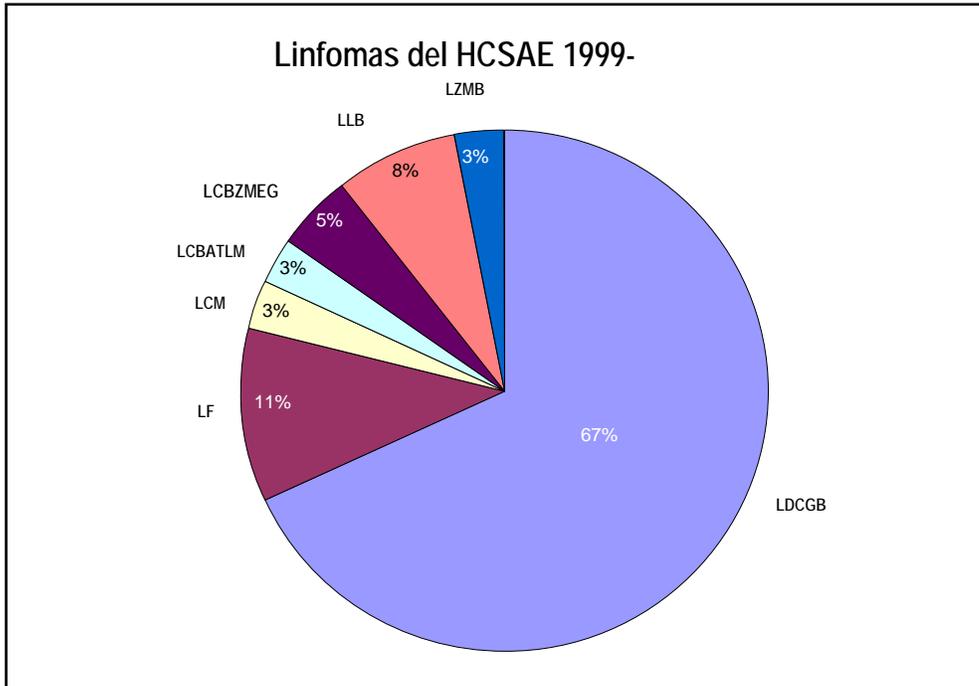
**Histograma**



La distribución etarea por género presento una mayor incidencia en los hombres en el grupo de 40-49, con otro pico importante en los 11-19; en las mujeres , la incidencia máxima fue en el grupo de 60-69. **Figura 4**



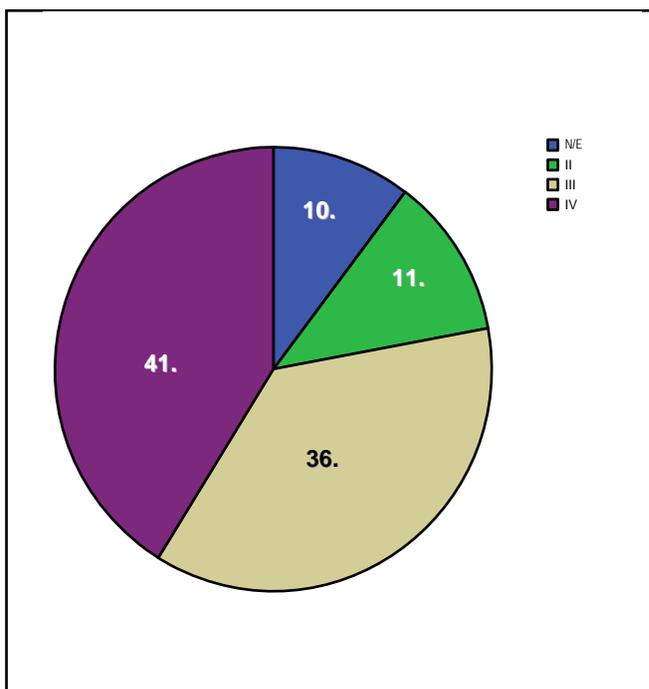
Se revisaron las laminillas de cada caso, en tinción de rutina (H y E), en cada caso se confirmo el diagnostico establecido, solo en 5 casos fue necesario realizar marcadores de inmunohistoquímica adicionales.



El mayor porcentaje de diagnósticos realizados fue de Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB), con 45 casos, representando el 67% del universo estudiado, y el Linfoma de células B asociado a tejido linfoide de las mucosas tan solo fue el 3 %.

Posteriormente mediante el expediente clínico, en el archivo del HCSAE, y el sistema integral de administración hospitalaria, se obtuvieron los datos clínicos (Estadio, síntomas, tratamiento, respuesta al tratamiento y evolución).

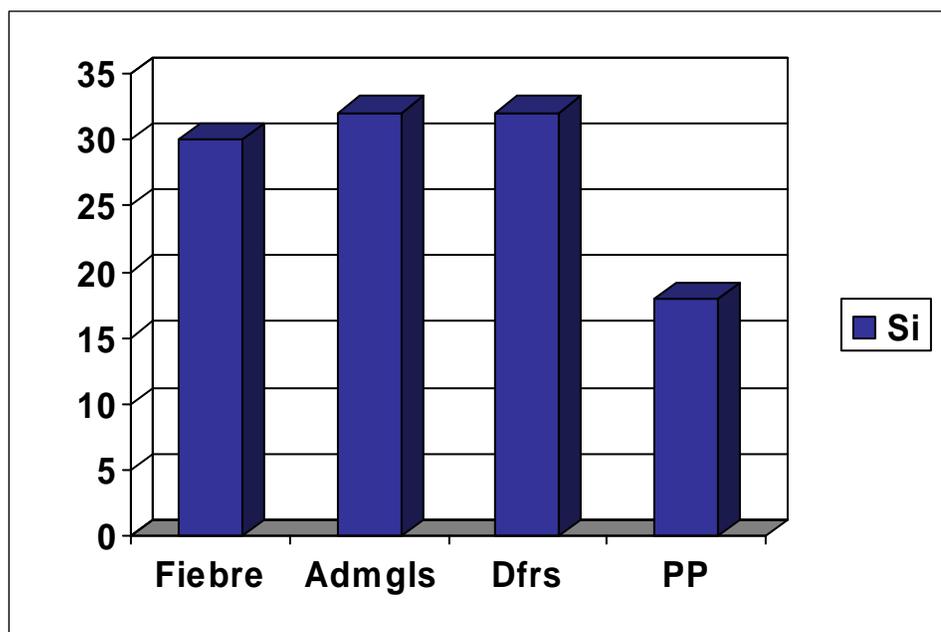
La mayor parte de los casos fueron diagnosticados en estadios avanzados, el 38% se presento en estadio IV. **Figura 7**



Estadio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
	7	10.3	10.3	10.3
II	8	11.8	11.8	22.1
III	25	36.8	36.8	58.8
IV	28	41.2	41.2	100.0
Total	68	100.0	100.0	

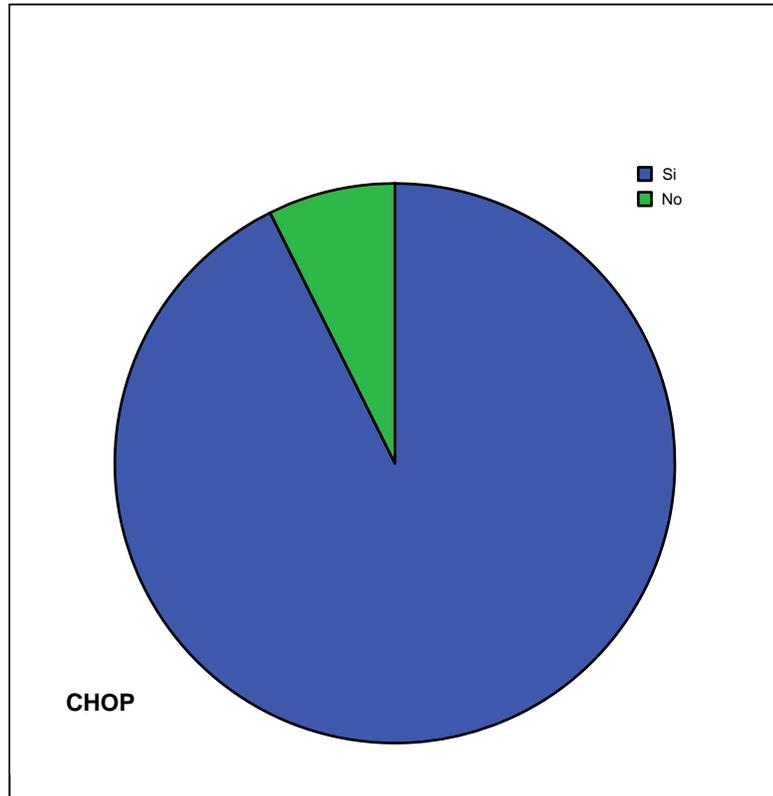
Los síntomas B se presentaron de la siguiente manera:

La fiebre estuvo presente en el 44.1% (30) de los pacientes durante la valoración inicial. La diaforesis solo se presentó en 26.5 % (32) de los pacientes. La pérdida de peso estuvo presente en un 47% (17) de los pacientes en la valoración inicial. Las adenomegalias se presentaron en el 32 % de los casos.



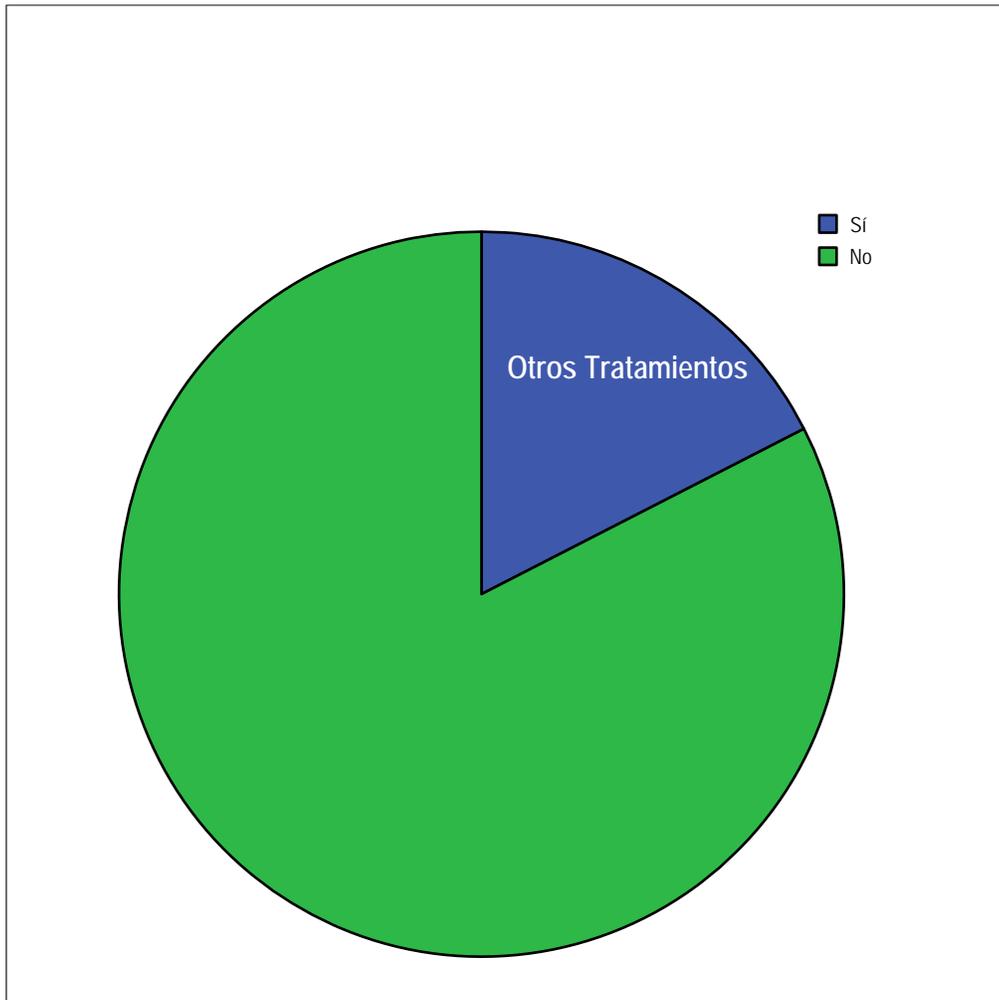
En cuanto al tratamiento recibido, vario mucho, algunos recibieron variantes de CHOP, rituximab y radioterapia, solos o combinados, por lo que se dicotomizo en si y no estas variables.

El 92.6% recibió por lo menos un ciclo de CHOP o variantes de este.



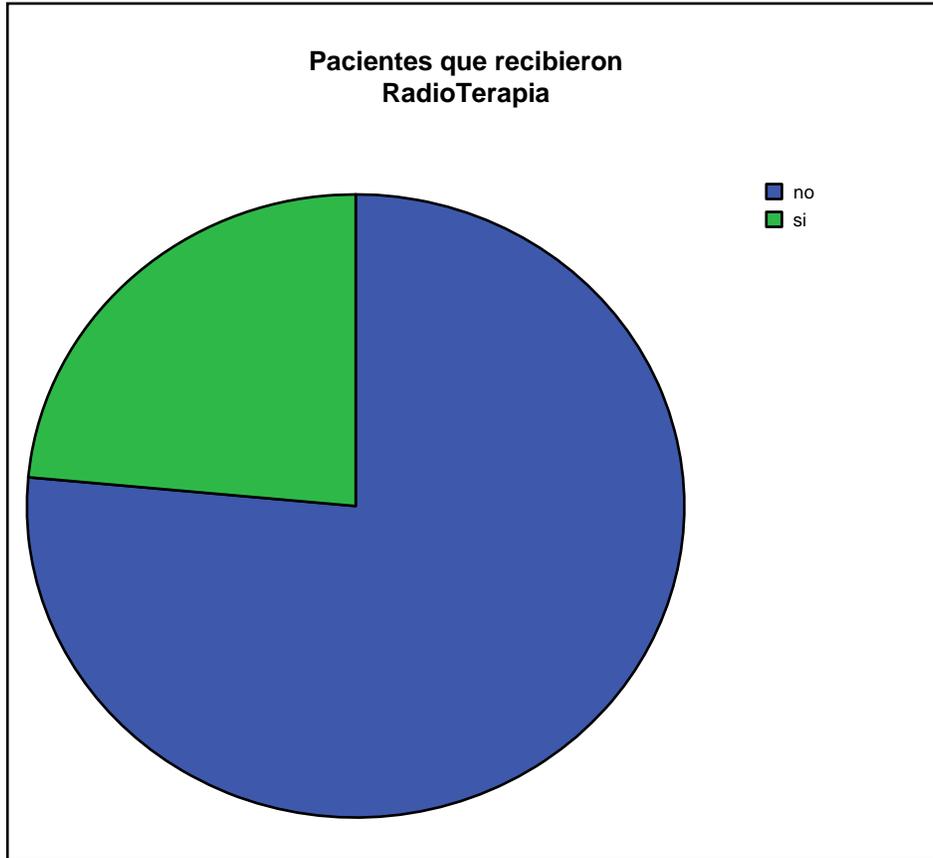
CHOP	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Si	63	92.6	100.0	100.0
No	5	7.4		
	68	100.0		

Un 17.5 % recibió otros tratamientos, donde se incluye rituximab, como terapia única o combinado.



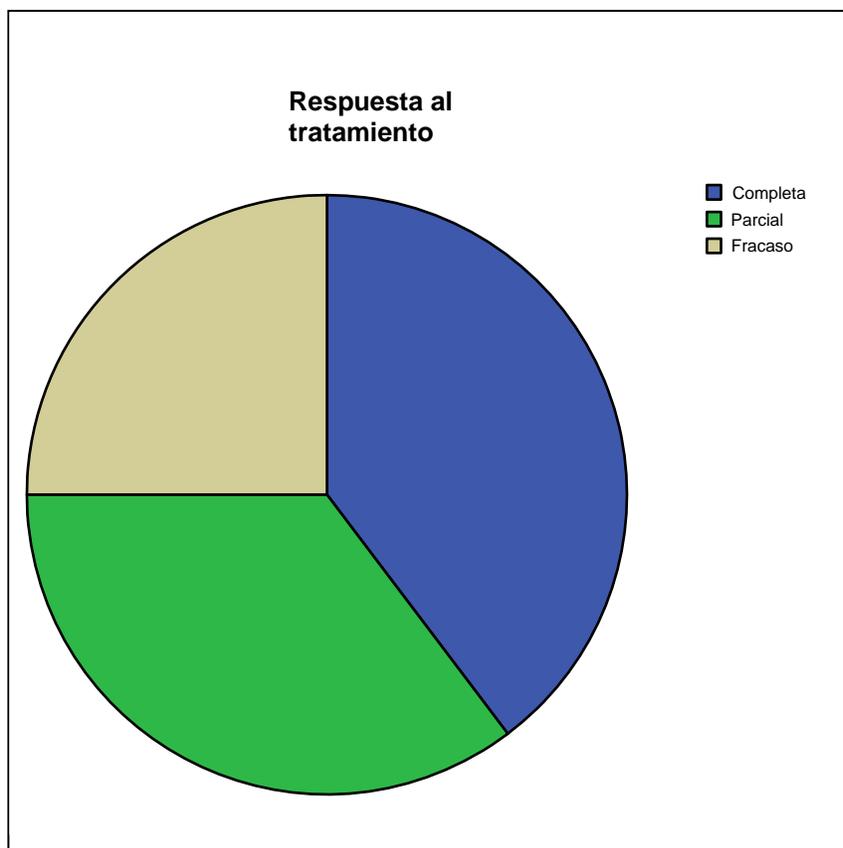
Otros	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Si	11	17.5	100.0	100.0
No	52	82.5		
Total	63	100.0		

23% de los pacientes recibieron radioterapia al menos un ciclo.

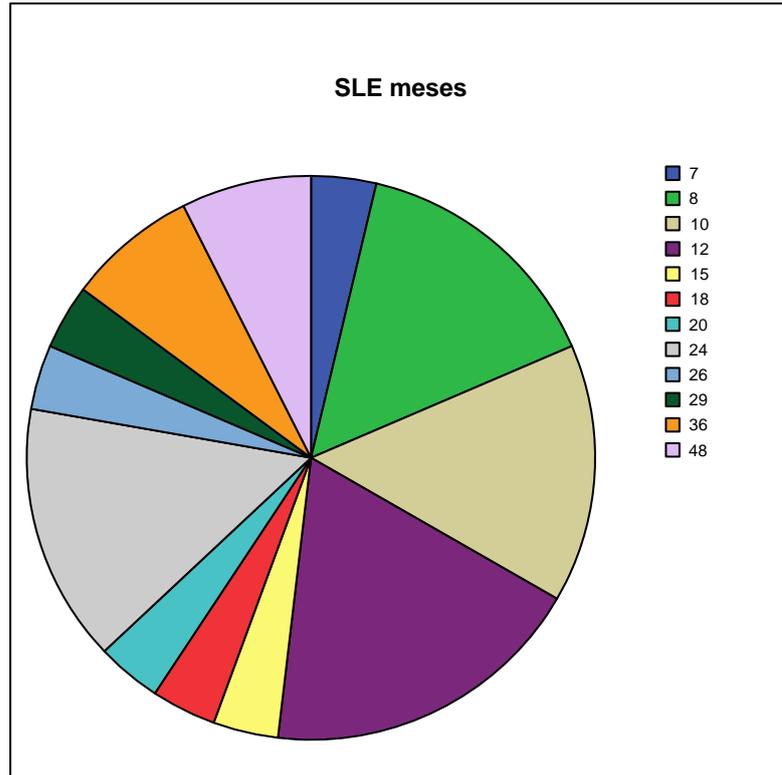


RT	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
No	52	76.5	76.5	76.5
Si	16	23.5	23.5	100.0
Total	68	100.0	100.0	

La distribución de la respuesta del tratamiento solo el 25% (17 casos) no tuvieron respuesta o no continuaron con el tratamiento.

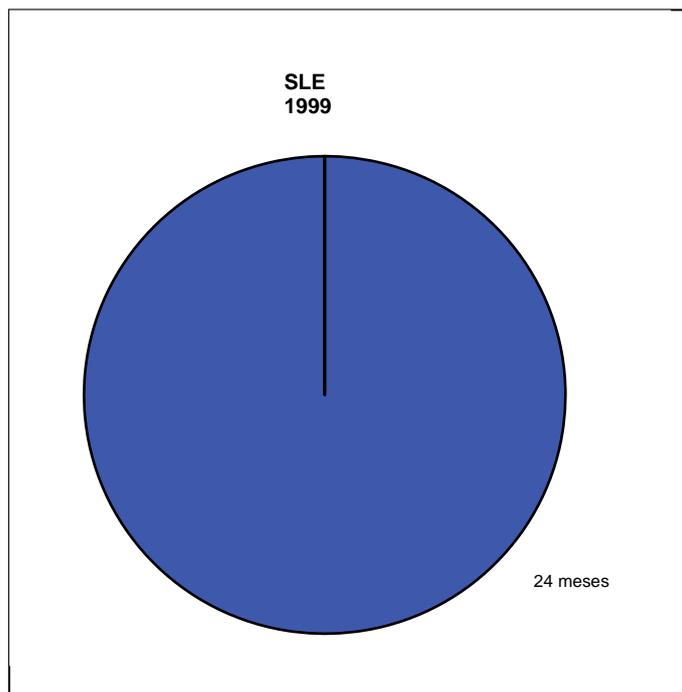


Respuesta al tratamiento	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Completa	27	39.7	39.7	39.7
Parcial	24	35.3	35.3	75.0
Fracaso	17	25.0	25.0	100.0
Total	68	100.0	100.0	

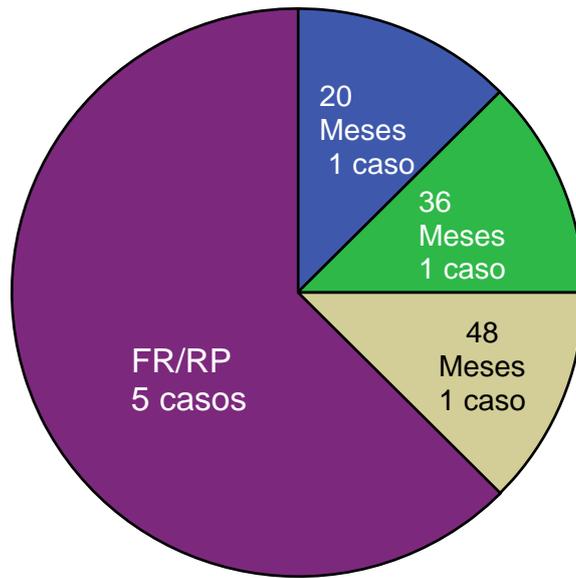


SLE Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
7	1	3.7	3.7	3.7
8	4	14.8	14.8	18.5
10	4	14.8	14.8	33.3
12	5	18.5	18.5	51.9
15	1	3.7	3.7	55.6
18	1	3.7	3.7	59.3
20	1	3.7	3.7	63.0
24	4	14.8	14.8	77.8
26	1	3.7	3.7	81.5
29	1	3.7	3.7	85.2
36	2	7.4	7.4	92.6
48	2	7.4	7.4	100.0
Total	27	100.0	100.0	

Los pacientes que presentaron sobrevida libre de enfermedad en 1999, fue el 1% a 24 meses, el resto de los pacientes tuvieron respuesta parcial o nula al tratamiento.

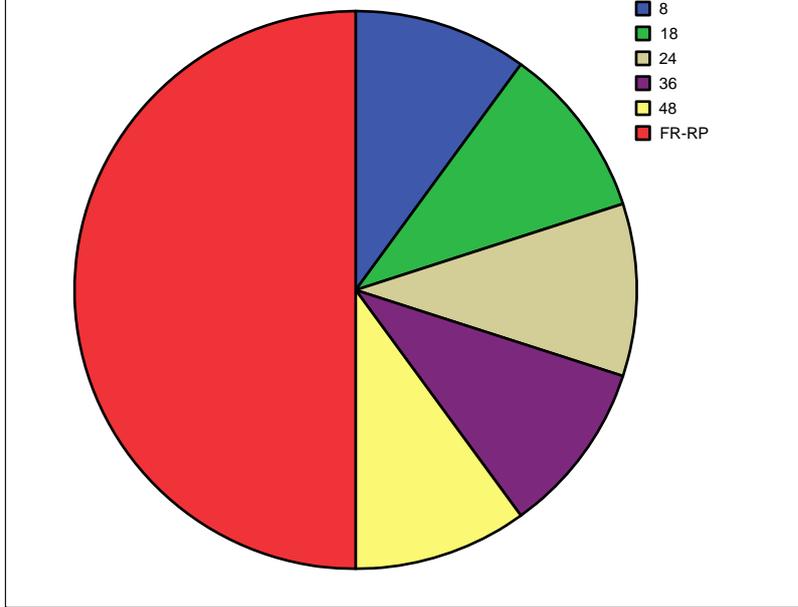


**SLE de los pacientes  
diagnosticados  
en el año 2000**

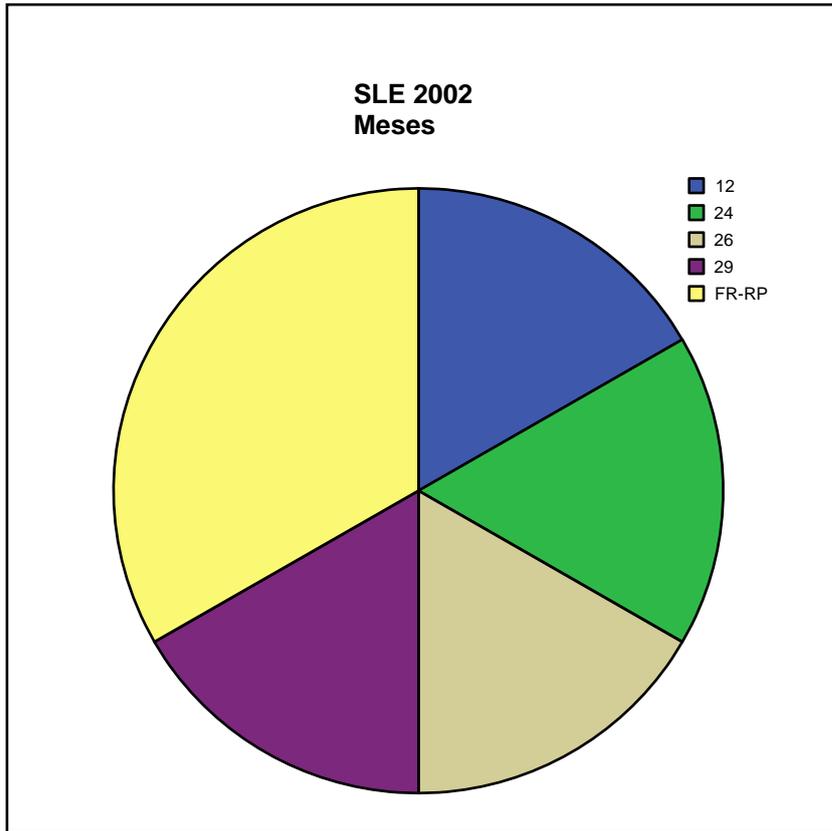


Meses de SLE	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
20	1	12.5	33.3	33.3
36	1	12.5	33.3	66.7
48	1	12.5	33.3	100.0
Total	3	37.5	100.0	
FR/RP	5	62.5		
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100.0</b>		

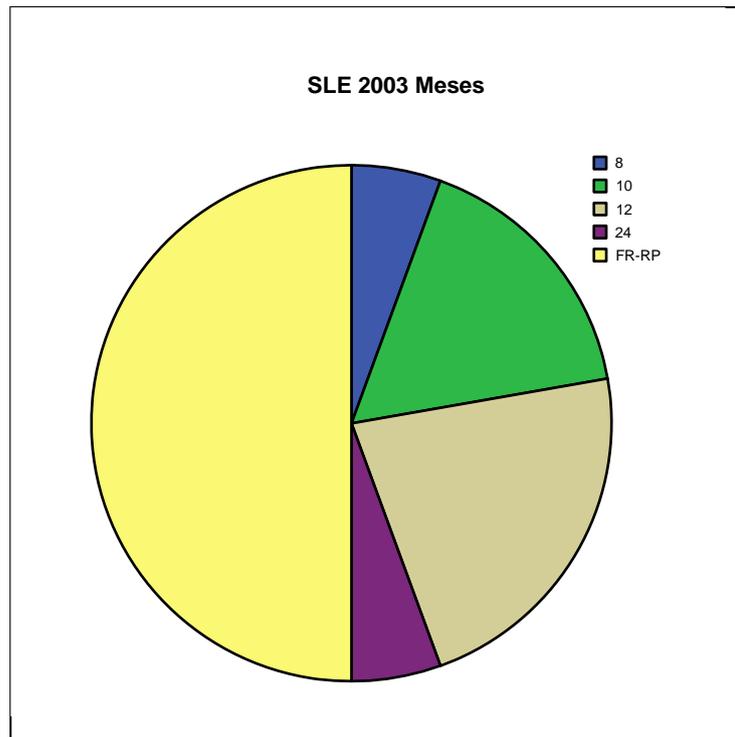
**SLE de los pacientes diagnosticados en el año 2001**



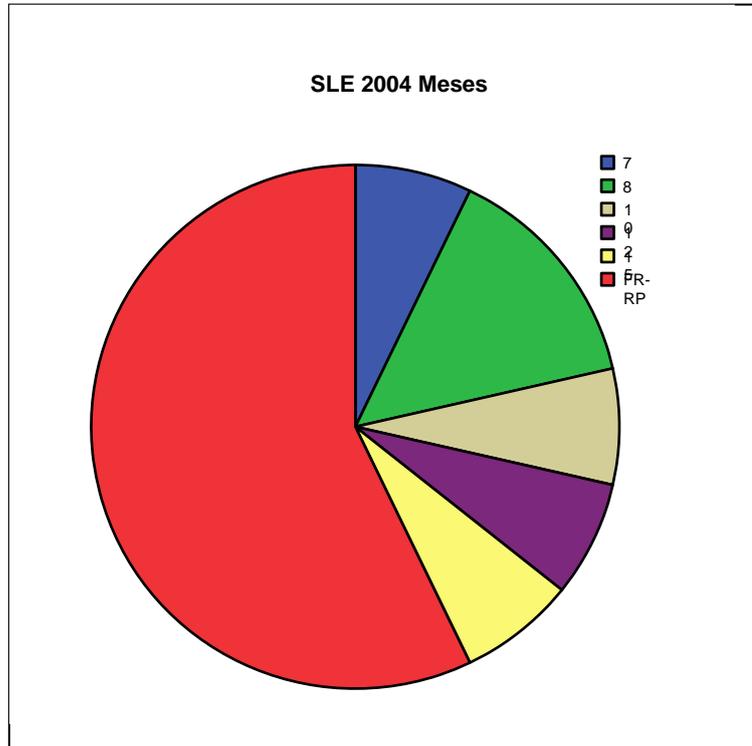
Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
7	1	1.5	3.4	3.4
8	4	5.9	13.8	17.2
10	4	5.9	13.8	31.0
12	6	8.8	20.7	51.7
15	1	1.5	3.4	55.2
18	1	1.5	3.4	58.6
20	1	1.5	3.4	62.1
24	5	7.4	17.2	79.3
26	1	1.5	3.4	82.8
29	1	1.5	3.4	86.2
36	2	2.9	6.9	93.1
48	2	2.9	6.9	100.0
Total	29	42.6	100.0	
FR-RP	39	57.4		
Total	68	100.0		



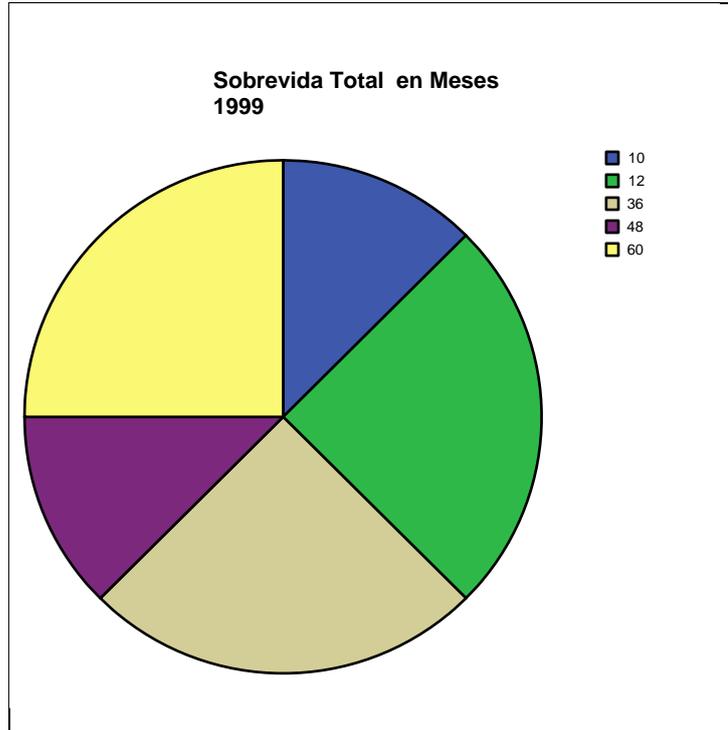
Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
12	1	16.7	25.0	25.0
24	1	16.7	25.0	50.0
26	1	16.7	25.0	75.0
29	1	16.7	25.0	100.0
Total	4	66.7	100.0	
FR-RP	2	33.3		
Total	6	100.0		



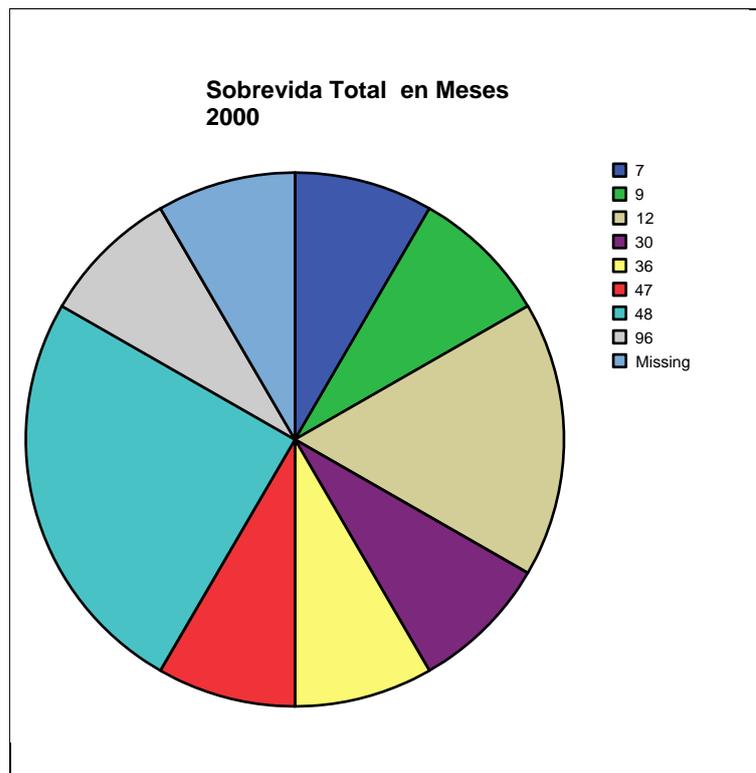
Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
8	1	5.6	11.1	11.1
10	3	16.7	33.3	44.4
12	4	22.2	44.4	88.9
24	1	5.6	11.1	100.0
Total	9	50.0	100.0	
FR-RP	9	50.0		
Total	18	100.0		



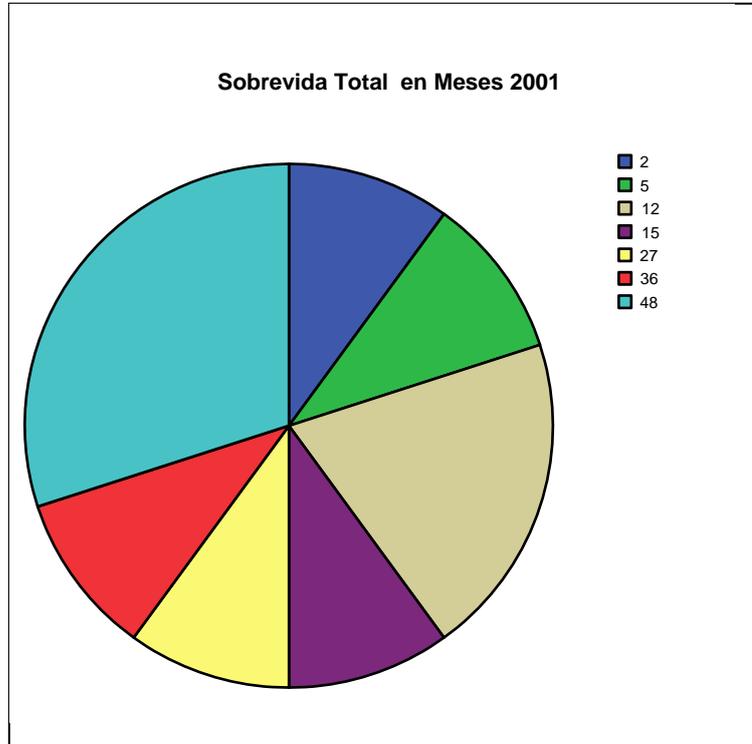
Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
7	1	7.1	16.7	16.7
8	2	14.3	33.3	50.0
10	1	7.1	16.7	66.7
12	1	7.1	16.7	83.3
15	1	7.1	16.7	100.0
Total	6	42.9	100.0	
FR-RP	8	57.1		
Total	14	100.0		



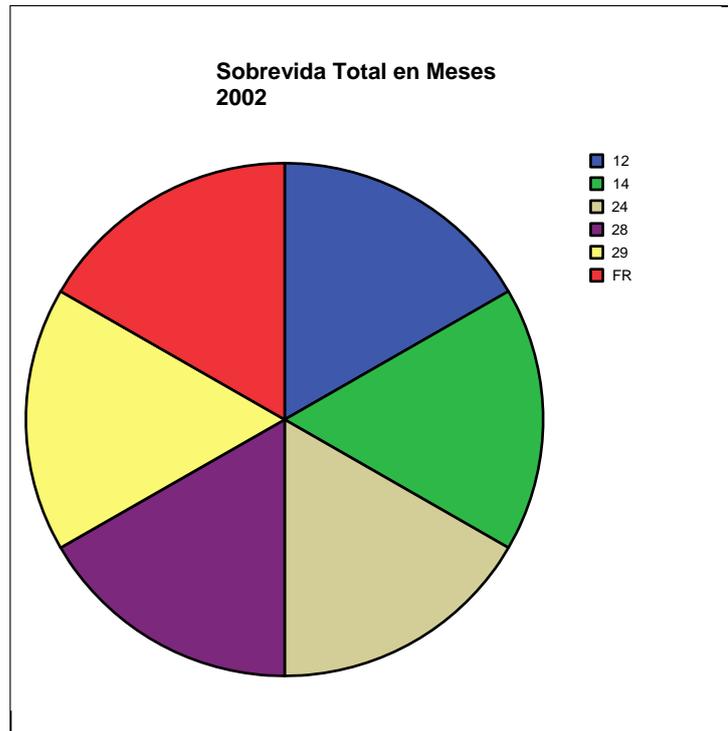
Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
10	1	12.5	12.5	12.5
12	2	25.0	25.0	37.5
36	2	25.0	25.0	62.5
48	1	12.5	12.5	75.0
60	2	25.0	25.0	100.0
Total	8	100.0	100.0	



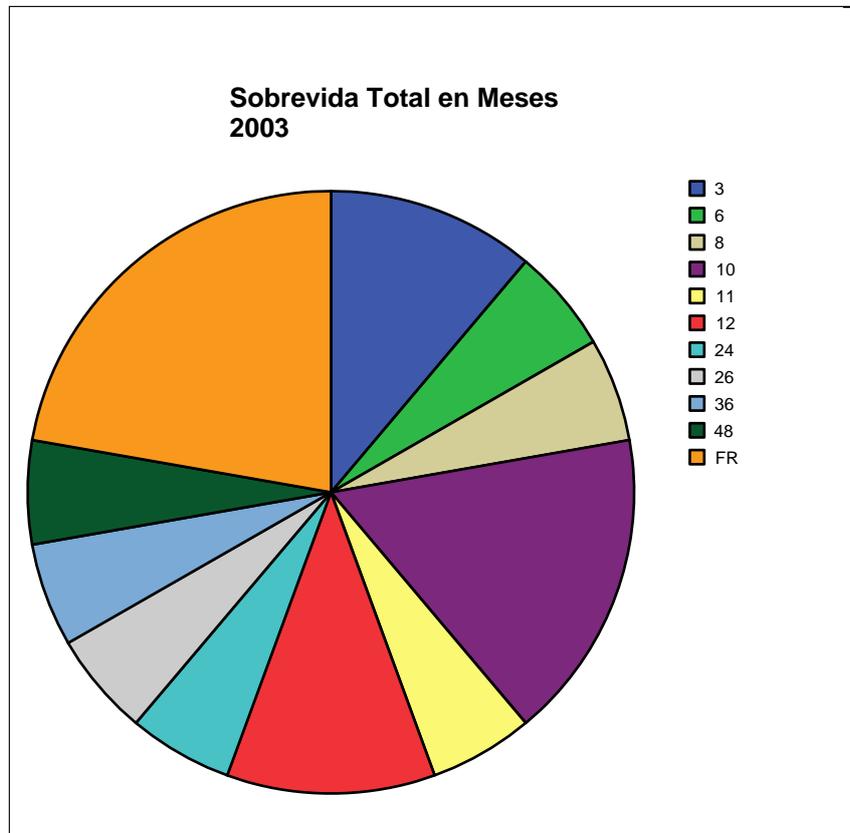
Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
7	1	8.3	9.1	9.1
9	1	8.3	9.1	18.2
12	2	16.7	18.2	36.4
30	1	8.3	9.1	45.5
36	1	8.3	9.1	54.5
47	1	8.3	9.1	63.6
48	3	25.0	27.3	90.9
96	1	8.3	9.1	100.0
Total	11	91.7	100.0	
FR	1	8.3		
Total	12	100.0		



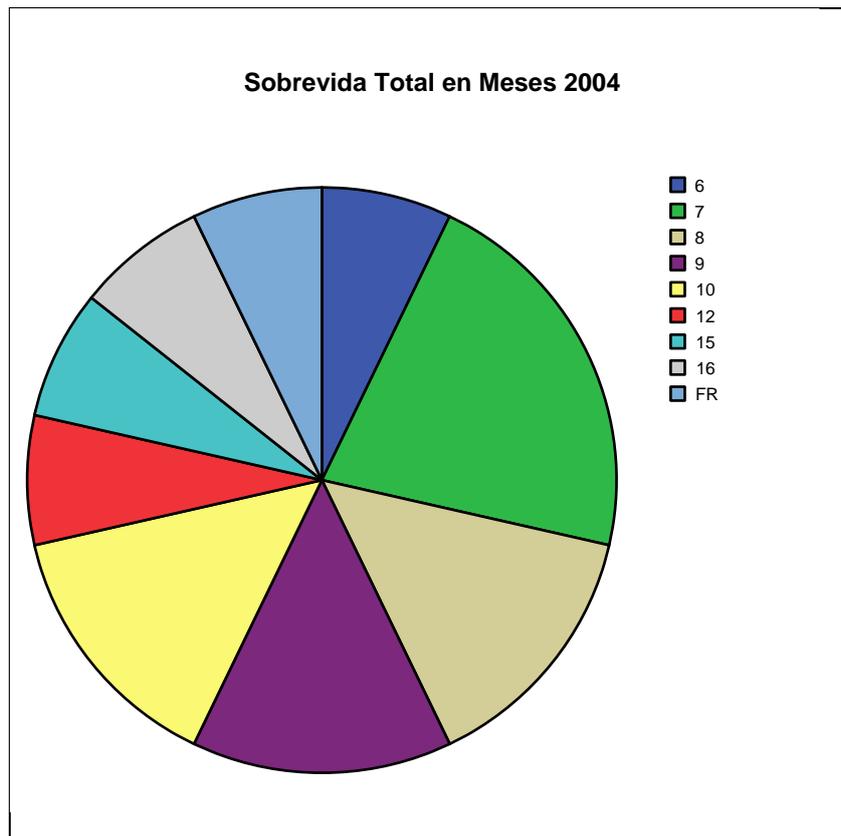
Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
2	1	10.0	10.0	10.0
5	1	10.0	10.0	20.0
12	2	20.0	20.0	40.0
15	1	10.0	10.0	50.0
27	1	10.0	10.0	60.0
36	1	10.0	10.0	70.0
48	3	30.0	30.0	100.0
Total	10	100.0	100.0	



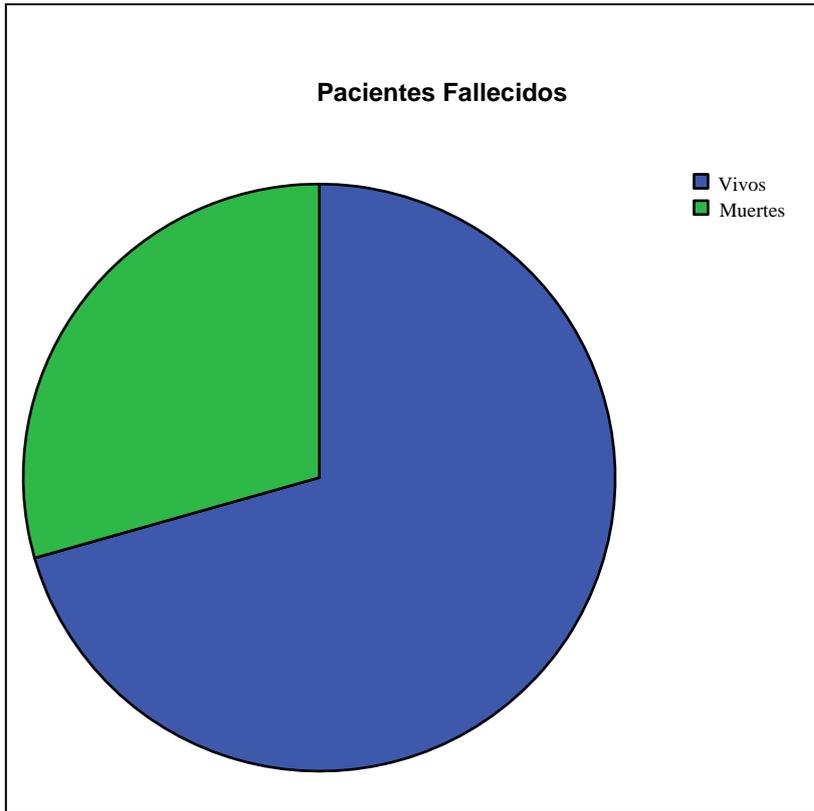
Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
12	1	16.7	20.0	20.0
14	1	16.7	20.0	40.0
24	1	16.7	20.0	60.0
28	1	16.7	20.0	80.0
29	1	16.7	20.0	100.0
Total	5	83.3	100.0	
FR	1	16.7		
Total	6	100.0		



Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
3	2	11.1	14.3	14.3
6	1	5.6	7.1	21.4
8	1	5.6	7.1	28.6
10	3	16.7	21.4	50.0
11	1	5.6	7.1	57.1
12	2	11.1	14.3	71.4
24	1	5.6	7.1	78.6
26	1	5.6	7.1	85.7
36	1	5.6	7.1	92.9
48	1	5.6	7.1	100.0
Total	14	77.8	100.0	
FR	4	22.2		
Total	18	100.0		

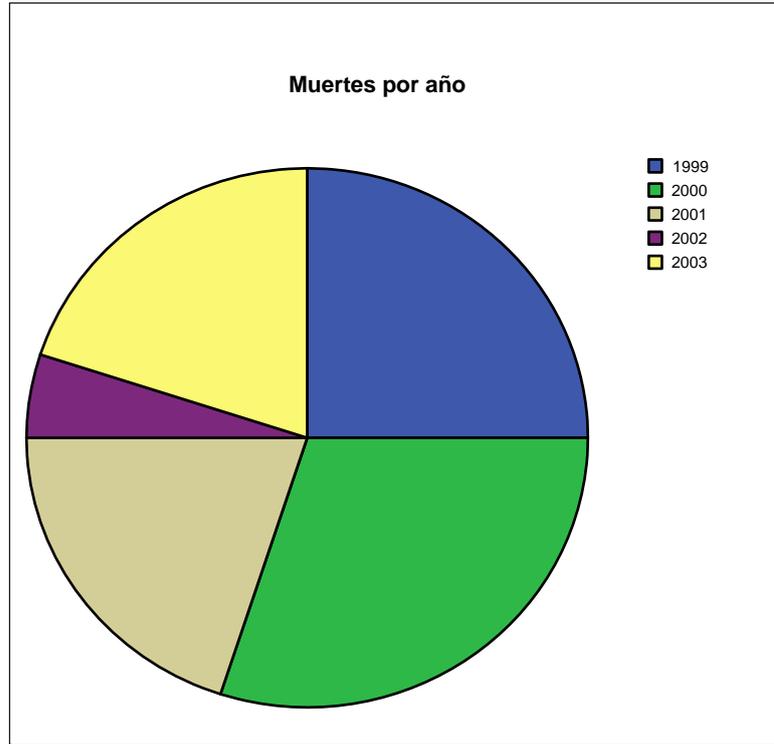


Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
6	1	7.1	7.7	7.7
7	3	21.4	23.1	30.8
8	2	14.3	15.4	46.2
9	2	14.3	15.4	61.5
10	2	14.3	15.4	76.9
12	1	7.1	7.7	84.6
15	1	7.1	7.7	92.3
16	1	7.1	7.7	100.0
Total	13	92.9	100.0	
FR	1	7.1		
Total	14	100.0		



Muertes	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
0	48	70.6	70.6	70.6
1	20	29.4	29.4	100.0
Total	68	100.0	100.0	

La muerte se presento en el 29% de los pacientes.



Muertes	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
1999	5	25.0	25.0	25.0
2000	6	30.0	30.0	55.0
2001	4	20.0	20.0	75.0
2002	1	5.0	5.0	80.0
2003	4	20.0	20.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

La mayor incidencia de muertes en los pacientes con linfoma, fue en el 2000.

Mediante el análisis de Chi cuadrada de Pearson , se observo que la sobrevida es inversamente proporcional al estadio clínico, en estadios iniciales mayor sobrevida a 48 meses, en estadios avanzados menor sobrevida, con una significancia estadística de .001.

		Sobrevida Libre de enfermedad				Total
		0-12 meses	13 a 24 meses	25-36 meses	37-48 meses	
Estadio	1 y 2	Count	1	0	2	3
		% within estadio2	16.7%	.0%	33.3%	50.0%
	3 y 4	Count	12	8	2	0
		% within estadio2	54.5%	36.4%	9.1%	.0%
Total		Count	13	8	4	3
		% within estadio2	46.4%	28.6%	14.3%	10.7%

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	16.578(a)	3	.001
Likelihood Ratio	16.500	3	.001
Linear-by-Linear Association	11.665	1	.001
N of Valid Cases	28		

**Correlación entre los estadios clínicos en los pacientes Mayores de 60 años**

		<b>Sobrevida libre de enfermedad</b>				Total	
		0-12 meses	13 a 24 meses	25-36 meses	37-48 meses		
Estadio	1- 2	Count	0	0	1	2	3
		% within estadio2	.0%	.0%	33.3%	66.7%	100.0%
	3 - 4	Count	7	2	1	0	10
		% within estadio2	70.0%	20.0%	10.0%	.0%	100.0%
Total		Count	7	2	2	2	13
		% within estadio2	53.8%	15.4%	15.4%	15.4%	100.0%

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	10.183(a)	3	.017
Likelihood Ratio	11.273	3	.010
Linear-by-Linear Association	8.407	1	.004
N of Valid Cases	13		

En los pacientes mayores de 60 años, en estadios iniciales la supervivencia libre de enfermedad a 48 meses fue del 66.7% de los casos, los que tuvieron estadios más avanzados (3 y 4) la supervivencia a 48 meses fue de 0.

**Correlación entre los estadios clínicos en los pacientes menores de 60 años**

		Sobrevida Libre de Enfermedad				Total	
		0-12 meses	13 a 24 meses	25-36 meses	37-48 meses		
Estadio	1 y 2	Count	1	0	1	1	3
		% within estadio2	33.3%	.0%	33.3%	33.3%	100.0%
	3 y 4	Count	5	6	1	0	12
		% within estadio2	41.7%	50.0%	8.3%	.0%	100.0%
Total		Count	6	6	2	1	15
		% within estadio2	40.0%	40.0%	13.3%	6.7%	100.0%

En este rubro no hubo una buena correlación quizás por el tamaño de muestra

Los linfomas fueron agrupados en de bajo grado, lo difusos de células grandes, folicular, de alto grado, los del manto, de la zona marginal, linfoblástico, tipo MALT.

**Correlación entre los estadios clínicos 3 y 4, con los linfomas de bajo grado y su sobrevida libre de enfermedad**

			Sobrevida libre de enfermedad			Total
			0-12 meses	13 a 24 meses	25-36 meses	
Estadio	3 y 4	Count	4	2	1	7
		% within estadio2	57.1%	28.6%	14.3%	100.0%
Total		Count	4	2	1	7
		% within estadio2	57.1%	28.6%	14.3%	100.0%

En los linfomas de bajo grado ninguno se presento en estadios1 y 2.

**Correlación entre los estadios clínicos y los linfomas de alto grado en la  
sobrevida libre de enfermedad**

		Sobrevida Libre de enfermedad				Total	
		0-12 meses	13 a 24 meses	25-36 meses	37-48 meses		
Estadio	1 - 2	Count	1	0	2	3	6
		% within estadio2	16.7%	.0%	33.3%	50.0%	100.0%
	3 - 4	Count	8	6	1	0	15
		% within estadio2	53.3%	40.0%	6.7%	.0%	100.0%
Total		Count	9	6	3	3	21
		% within estadio2	42.9%	28.6%	14.3%	14.3%	100.0%

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	13.378(a)	3	.004
Likelihood Ratio	15.029	3	.002
Linear-by-Linear Association	9.528	1	.002
N of Valid Cases	21		

Hubo mayor supervida en los de estadio 1 y 2 con un 50% de supervida a 48 meses. En los estadios 3-4 la supervida máxima se observó a 12 meses con 53%.

## Correlación del estadio clínico y la sobrevida total

		Sobrevida total					Total	
		0-12 meses	13 a 24 meses	25-36 meses	37-48 meses	mas de 48		
Estadio	1 y 2	Count	1	0	2	3	2	8
		% within estadio2	12.5%	.0%	25.0%	37.5%	25.0%	100.0%
	3 y 4	Count	27	6	8	6	1	48
		% within estadio2	56.3%	12.5%	16.7%	12.5%	2.1%	100.0%
Total		Count	28	6	10	9	3	56
		% within estadio2	50.0%	10.7%	17.9%	16.1%	5.4%	100.0%

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	13.281(a)	4	.010
Likelihood Ratio	12.020	4	.017
Linear-by-Linear Association	11.056	1	.001
N of Valid Cases	56		

En cuanto a la sobrevida total de los pacientes fue inversamente proporcional al estadio, en el 1 y 2 25% a mas de 48 meses; en 3 y 4 2.1 % a mas de 48 meses

### Correlación de los linfomas de bajo grado y la sobrevida total

		Sobrevida total					Total	
		0-12 meses	13 a 24 meses	25-36 meses	37-48 meses	mas de 48		
Estadio	1 y 2	Count	1	0	1	3	2	7
		% within estadio2	14.3%	.0%	14.3%	42.9%	28.6%	100.0%
	3 y 4	Count	24	4	5	4	1	38
		% within estadio2	63.2%	10.5%	13.2%	10.5%	2.6%	100.0%
Total		Count	25	4	6	7	3	45
		% within estadio2	55.6%	8.9%	13.3%	15.6%	6.7%	100.0%

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	13.222(a)	4	.010
Likelihood Ratio	11.717	4	.020
Linear-by-Linear Association	11.251	1	.001
N of Valid Cases	45		

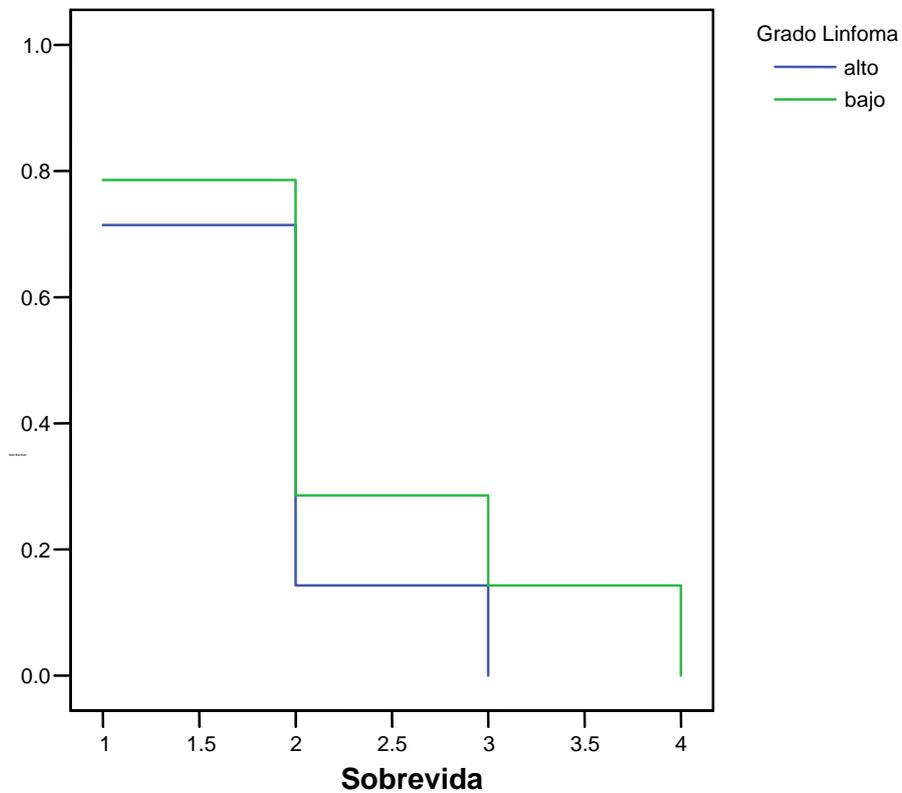
La misma conducta es observada en cuanto a linfomas de bajo grado y el estadio inicial, reflejan mayor sobrevida a más de 48 meses

### Correlación de los linfomas de alto grado y la sobrevida total

		Sobrevida total				Total
		0-12 meses	13 a 24 meses	25-36 meses	37-48 meses	
Estadio 1-2	Count	0	0	1	0	1
	% within estadio2	.0%	.0%	100.0%	.0%	100.0%
3-4	Count	3	2	3	2	10
	% within estadio2	30.0%	20.0%	30.0%	20.0%	100.0%
Total	Count	3	2	4	2	11
	% within estadio2	27.3%	18.2%	36.4%	18.2%	100.0%

Los linfomas de alto grado no fue posible analizar la sobrevida por ser muy pequeña la muestra.

## Survival Functions



En esta grafica se compara la sobrevivida con el método de Kaplan Meier, la cual demuestra que la sobrevivida de los linfomas de alto grado al primer año es del 80% y disminuye con el tiempo hasta llegar al 15% al los 3 años; en comparación con los linfomas de bajo grado en el primer año es de 75% y a cuatro años del 15%.

## IX. Conclusiones

1. Observamos que la distribución por género fue de 1.4-1 mayor en hombres que mujeres similar a lo reportado en las grandes series.
2. El grupo de edad mayoritario fue entre 55-75 años, similar a la establecida por la literatura.
3. El grado histológico fue independiente a la evolución del paciente.
4. El estadio clínico es el factor más importante para el pronóstico del paciente Independientemente del grado histológico y la edad.
  - a. En 7 casos no esta consignado el estadio clínico del paciente.
  - b. En la mayoría de los casos, los parámetros de IPI no están documentados.
  - c. La evolución clínica esta parcialmente documentada en los expedientes.
5. La sobrevida de los linfomas de alto grado al primer año fue del 80% y disminuye con el tiempo hasta llegar al 15% a los 3 años; en comparación con los linfomas de bajo grado en el primer año fue de 75% y a los cuatro años del 15%.
6. La correlación entre el diagnostico histológico original y esta revisión fue del 98%.
7. El expediente clínico es el documento más importante para obtener los datos clínicos y realizar una adecuada valoración en los casos de linfomas.

## X. BIBLIOGRAFÍA

- 1. Besses C, Woessner S, Sans-Sabrafen J.** Linfomas malignos no Hodgkinianos. Clasificación y descripción de sus distintas variedades. En: J. Sans-Sabrafen, C.Besses, R Castillo, L. Florensa, P. Pardo, J.L. Vives Corrons y S. Woessner, editores. Hematología Clínica. Mosby/Doyma Libros, 3ª edición 1994: 365-386.
- 2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML et al.** A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-1392.
- 3. Mason DY, Gatter KC.** Not another lymphoma classification! Br J Haematol 1995; 90: 493-497.
- 4. The non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.** A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group. Classification of Non Hodgkin's Lymphoma. Blood 1997; 89: 3909-3918.
- 5. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabanillas C.** Evaluation of the revised European-American Lymphoma Classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1997; 89: 4541-4520.
- 6. Harris NL, Jaffe ES, Diebod J, Flandrin G, Konrad H, Vardiman J et al.** World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting- Airlie House. J Clin Oncol 1999; 17: 3835-3849.

**7. Isaacson PG.** The current status of lymphoma classification. Br J Haematol 2000; 109: 258-266.

**8. Gómez J .** Histopatología y clasificación de los LNH. En: J. Gómez Codina editor. Linfoma B y T. Biología, clínica y tratamiento. Idepsa, 1ª edición 1997; 61-105.

**9. Mounier N, Diviné M, Haioun C, Lepage E, Reyes F.** Factores pronósticos de los linfomas malignos. En: J. García-Conde, E. Matutes, M.A Piris, F. Reyes editores. Síndromes Linfoproliferativos. Productos Roche SA. 1ª edición 1999; 69-77.

**10. López-Guillermo A.** Factores pronósticos en los linfomas no Hodgkin. En: J. García-Conde Bru, editores. Leucemias y Linfomas en el adulto. Ediciones Ergon SA.1996; 117-135.

**11. López-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, Terol MJ, Campo E, Rozman C.** Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. J Clin Oncol 1994; 12: 1343-1348.

**12. Bastion Y, Coiffier B.** Is the International Prognostic Index for aggressive lymphoma patients useful for follicular lymphoma patients? J Clin Oncol 1995; 12: 1340-1342.

**13. Gómez J.** Factores pronósticos de los LNH. En: J. Gómez Codina editor. Linfoma B y T. Biología, clínica y tratamiento. Idepsa, 1ª edición 1997: 152-189.

- 14. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.** A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Eng J Med 1993; 329: 987-994.
- 15. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.** A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group. Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1997; 89: 3909-3918.
- 16. Sans-Sabrafen J, Besses C, Pedro C. Enfermedad de Hodgkin.** En: J. Sans-Sabrafen, C. Besses, R Castillo, L. Florensa, P. Pardo, J.L. Vives Corrons y S. Woessner, editores. Hematología Clínica. Mosby/ Doyma Libros, 3ª edición 1994: 403-421.
- 17. Piris MA.** Controversias acerca de la Enfermedad de Hodgkin. Haematologica 1998; 83 (Supl.1): 230-231.
- 18. López-Guillermo A.** Controversias en el pronóstico y tratamiento de la EH. Haematologica 2000; 85 (Supl. 2): 32-42.
- 19. Cabanillas F.** Controversias en el tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin. Haematologica 1998; 83 (Supl.1): 231-233.
- 20. García-Conde J, Terol MJ, Tormo M, Benet I, Marugan M.** Controversias en el pronóstico y tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin. Haematologica 1998; 83 (Supl.1): 233-247.
- 21. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B et al.** BEACOPP, a new dose escalated and accelerated regimen. Is at least as

effective as COPP-ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's Lymphoma: Interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3810-3821.

**22. Tesh H, Diehl V, Lathan D, Hasenclever D, Dieber M, Ruffer U et al.** Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin's disease using the Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclofosfamide, Vincristine, Procarbazine and Prednisone Scheme and adjuvant radiotherapy: A study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood* 1998; 92: 4560-4567.

**23. Engert A, Wolf J, Diehl V.** Treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: Standard and experimental approaches. *Semin Hematol* 1999; 36: 282-289.

**24. Sarris A.** Prognostic factors in early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 411-412.

**25. Brice P.** Prognostic factors in advanced Hodgkin's disease-Can they guide therapeutic decisions? *N Eng J Med* 1998; 339: 1547-1549.

**26. Smolewski P, Roback T, Krykowski E, Blasińska-Morawiec M, Niewiadomska H, Pluzanska A et al.** Prognostic factors in Hodgkin's disease: Multivariate analysis of 327 patients from a single institution. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1150-1160.

**27. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber V, Enger A.** Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin's lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280-1286.

**28. Josting A, Reiser M, Rueffer U, Salxberg B, Diehl V, Engert A.** Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: Is there a chance for cure? J Clin Oncol 2000; 18: 332-339.

**29. Hasenclever D, Diehl V.** For the International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Eng J Med 1998; 339:1506-1514.

**30. Besses C, Sans-Sabrafen J.** Linfomas no hodgkinianos: estudio de extensión, factores pronósticos y tratamiento. En: J. Sans-Sabrafen, C. Besses, R Castillo, L. Florensa, P. Pardo, J.L. Vives Corrons y S. Woessner. Editores Hematología Clínica. Mosby/Doyma Libros, 3ª edición 1994; 387-402.

**31. Gómez J.** Estudio de extensión de los LNH. En: J. Gómez Codina editor. Linfoma B y T. Biología, clínica y tratamiento. Idepsa, 1ª edición 1997: 142-151.

**32. Linch DC.** Management of histologically aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. Br J Haematol 1994; 86: 691-694.

**33. López A, Palacio C.** Tratamiento de los linfomas no hodkinianos agresivos. Med Clin (Barc) 1998; 110: 614-618.

**34. Arranz R, Sanz-Rodríguez C, Pajuelo FJ, Martínez Chamorra C, Acevedo A, Pérez G et al.** Transplante de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de rescate en pacientes con Linfomas no Hodgkinianos agresivos. Med Clin (Barc) 2000;114: 128-131.