



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

VISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

SECRETARIA DE SALUD

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA. UNIDAD 103

**ESTUDIO CLÍNICO PARA EVALUAR LA EXPERIENCIA
DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA DEL LINFOMA NO HODGKIN
CON LOS ESQUEMAS DE PRIMERA LÍNEA CHOP Y SEGUNDA
LÍNEA DEP EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO: REVISIÓN
DE 17 AÑOS (1992-2009)**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

P R E S E N T A

**DR. HUMBERTO BALDEMAR
CASTELLANOS SINCO**

ASESORA

DRA. SILVIA RIVAS-VERA



México, D.F.

Julio 2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MARIO GUTIÉRREZ ROMERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE
ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA UNAM. HGM
CONSULTOR TÉCNICO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA. HGM

DRA. SILVIA RIVAS-VERA
MÉDICO ENCARGADO DE LA CLÍNICA DE
LINFOMAS NO HODGKIN HGM, INCAN.
ASESORA DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A LOS PACIENTES QUE SUFREN ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS. A través de ellos he aprendido Hematología. Admiro profundamente el valor que tienen para afrontar el diagnóstico adverso, el autorizar la administración de quimioterapia, la forma en como enfrentan las reacciones adversas a la misma y su disposición para ganarle a la muerte un tiempo más de vida y de obtener esperanza al máximo de las muchas veces pocas probabilidades de éxito con los tratamientos que les ofrecemos. A sus familiares que nunca los abandonan y que obtienen recursos de quien sabe donde.

AL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO Y AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA U. 103. Por ser lugares en donde adquirí conocimientos valiosos.

A MAMÁ, ABUELITA, TIA SIRIA: por representar cada una de ellas a una verdadera madre para mí. A mama le doy gracias por su amor y tiempo que me ha dedicado, a abuelita por toda la formación que me ha dado y a tía Siria por su disciplina y por quererme como su hijo. **TÍA MALENA:** gracias por todo el apoyo que me diste.

A PAPÁ porque me heredó su obsesividad y su orden por las cosas.

A MI TIO ARMANDO que fue el motivo más importante para que escogiera Medicina y Hematología como formas de vida. Siempre me has dado un buen consejo.

AL AMOR DE MI VIDA: Areli, gracias por estar a mi lado desde 2002. Ya llevamos algo recorrido, muchas experiencias y eso solo es el principio. A tu lado las cosas son mejores. Te amo.

A LOS MAESTROS DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA:

Dr. Mario Gutiérrez y Dr. Juan Collazo. Excelentes personas, a las cuales estimo mucho y quienes amablemente compartieron su experiencia y conocimiento conmigo.

Dra. Silvia Rivas. De la que aprendí el gusto por los linfomas y muchos otros tópicos de la Hematología y que además en todo momento me auxilió en este trabajo.

Dr. Kassack. Por ser un amigo y aprender de usted que hay cosas que la demás gente no ve.

Dr. Martínez Murillo. Como maestro de coagulación, por sus clases tan amenas y por ser una gran persona.

Dra Rozen. Siempre me acuerdo de sus consejos de vida.

Dr. Montaña. Por ser todo un ejemplo de Hematólogo joven y por sus clases vespertinas.

Dras. Aguilar, León, Gallardo, Bolea y Ferrer. Por su interés por los pacientes y porque siempre estuvieron pendientes a lo que hacía.

Además agradezco a la Jefa de Enfermería Anita y a Ale por su apoyo para la labor diaria en el piso y en general a todo el personal de enfermería y administrativo del pabellón, con especial mención a Don Ramón.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS DE RESIDENCIA.

Dr. Ramos Peñafiel. Brillante médico y mejor amigo.

Ana. Te admiro por tu inteligencia, serenidad y capacidad de controlar cualquier tipo de eventualidad.

Merit. Con un gran juicio clínico y resolutivo, además de un excelente humor.

Angélica. Gran amiga que ve a los pacientes más allá de lo estrictamente médico. Andrés, Lluvia y Diana, médicos destacados que van mejorando en todos los aspectos y sin obviar a Wendy, Laura y Samantha que apenas comienzan.

A MIS AMIGOS DE SIEMPRE: Gustavo (aunque lejos, siempre cerca), Willy (mi primer amigo desde la infancia, incansable luchador social, tu proyecto contra el basurero triunfará), Tavo (qepd), Omar, Quintín, Ramiro, Pamela, Katia, Julissa (que internado tuvimos, gracias por externarme tus puntos de vista), Juanjo, Roberto y Alaide (el Servicio Social me dejó buenos amigos).

ÍNDICE

| | Página |
|---|---------------|
| 1) RESUMEN | 1 |
| 2) INTRODUCCIÓN | 2 |
| 3) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 2 |
| 4) MARCO TEÓRICO | 3 |
| Perspectiva histórica | 3 |
| Epidemiología | 4 |
| Etiología | 5 |
| Genética | 5 |
| Inmunodepresión primaria o adquirida | 7 |
| Infecciones | 9 |
| Factores ambientales | 9 |
| Quimioterapia y radioterapia | 10 |
| Patogenia molecular de los LNH | 10 |
| Patogenia citogenética heterogénea en LNH | 12 |
| Diseminación del linfoma | 13 |
| Clasificación, cuadro clínico, citoquímica, inmunofenotipo y citogenética | 14 |
| Neoplasias de precursores linfoides | 16 |
| Neoplasias de células B maduras | 19 |
| Neoplasias de células maduras T y NK | 32 |
| Enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia | 40 |
| Imagen en LNH | 44 |
| Criterios de respuesta | 45 |
| Tratamiento de primera línea | 48 |
| Profilaxis al sistema nervioso central SNC | 51 |
| Tratamiento de LNH durante el embarazo | 52 |
| Tratamiento de LNH refractarios o en recaída | 53 |
| Pronóstico | 58 |
| Índices pronósticos | 58 |
| Segundas neoplasias | 59 |
| 5) OBJETIVOS PRINCIPAL Y SECUNDARIOS | 61 |
| 6) HIPÓTESIS | 63 |
| 7) JUSTIFICACIÓN | 64 |
| 8) MATERIAL Y MÉTODOS | 65 |
| Pacientes | 65 |
| Variables | 65 |
| Estudios de laboratorio | 66 |
| Estudios de imagen | 66 |
| Programa de tratamiento | 66 |
| Toxicidad | 67 |
| Método estadístico | 67 |

| | |
|--|-----|
| 9) RESULTADOS | 68 |
| Antecedentes epidemiológicos edad | 68 |
| Tiempo de latencia entre inicio de manifestaciones clínicas y primera consulta en el servicio | 73. |
| Manifestaciones clínicas por interrogatorio | 73 |
| Principales hallazgos a la exploración física | 75 |
| Estudios de laboratorio | 76 |
| Estudios de gabinete | 81 |
| Evaluación clínica y de imagen de la enfermedad | 82 |
| Estudio histopatológico | 83 |
| Punción lumbar | 88 |
| Estadio clínico | 88 |
| Estadio clínico por Lugano | 89 |
| Índices pronósticos | 89 |
| Respuesta al tratamiento: CHOP de primera línea | 92 |
| Respuesta al tratamiento: DEP de segunda línea | 97 |
| Toxicidad con CHOP | 101 |
| Toxicidad con DEP | 101 |
| 10) DISCUSIÓN | 103 |
| Antecedentes epidemiológicos | 103 |
| Tiempo de latencia entre inicio de manifestaciones clínicas y primera consulta en el servicio | 105 |
| Manifestaciones clínicas por interrogatorio | 105 |
| Principales hallazgos a la exploración física | 106 |
| Estudios de laboratorio | 107 |
| Estudios de gabinete | 109 |
| Evaluación clínica y de imagen de la enfermedad | 110 |
| Estudio histopatológico | 110 |
| Punción lumbar | 112 |
| Estadio clínico | 112 |
| Estadio clínico por Lugano | 113 |
| Índices pronósticos internacionales | 113 |
| Respuesta al tratamiento: CHOP de primera línea | 114 |
| Respuesta al tratamiento: DEP de segunda línea | 115 |
| Toxicidad con CHOP | 116 |
| Toxicidad con DEP | 116 |
| 11) CONCLUSIONES | 117 |
| 12) GLOSARIO DE ABREVIATURAS | 121 |
| 13) BIBLIOGRAFÍA | 123 |

1) RESUMEN

ESTUDIO CLÍNICO PARA EVALUAR LA EXPERIENCIA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA DEL LINFOMA NO HODGKIN CON LOS ESQUEMAS DE PRIMERA LÍNEA CHOP Y SEGUNDA LÍNEA DEP EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO: REVISIÓN DE 17 AÑOS (1992-2009)

Castellanos-Sinco Humberto Baldemar

Introducción. Los linfomas no Hodgkin corresponden a un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de linfocitos B o T, que a nivel mundial y en México presentan un impacto importante sobre las tasas de morbilidad y mortalidad. Actualmente existe un gran desarrollo científico para el abordaje diagnóstico y terapéutico de estas enfermedades. En el Hospital General de México, son la neoplasia hematológica más frecuente. Sin embargo hasta el momento actual no hay una revisión de los elementos diagnósticos y de tratamiento en nuestra población.

Objetivos. Principal: Determinar la respuesta, la supervivencia general y la supervivencia libre de evento (progresión, recaída, muerte o última visita) asociadas a la aplicación de los esquemas de primera línea CHOP y de segunda línea DEP en pacientes con linfoma no Hodgkin del Hospital General de México de 1992 a 2009, en enfermos quienes hayan completado tratamiento. Secundarios. Determinar los principales antecedentes, manifestaciones clínicas, hallazgos a la exploración física, anormalidades de los estudios de laboratorio y de imagen, así como las variedades histológicas más frecuentes, los sitios de biopsia inicial, los estadios clínicos por Ann Arbor y los índices pronósticos para esta enfermedad.

Material y métodos. Estudio no experimental, descriptivo, retrospectivo, basado en la revisión de los expedientes de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin que se encuentran en el archivo clínico del servicio de Hematología (U. 103) del Hospital General de México, Secretaría de Salud, diagnosticados entre 1992 y 2009. Los criterios de inclusión más importantes fueron: diagnóstico realizado o corroborado en la unidad de Patología del hospital, pacientes mayores de 16 años, expedientes con protocolo de estadificación completo o cercano a completarse, quimioterapia prescrita y aplicada en el servicio y tratamientos completos para la evaluación de los mismos.

Resultados. Se obtuvieron 632 casos de linfoma no Hodgkin para la evaluación demográfica. La edad promedio de presentación fue de 52 años, con relación H:M 1:1.1. Solo el 34% de la población fue mayor de 60 años. La tasa de respuesta completa con CHOP fue de 60%, lográndose supervivencia general a 3 y 5 años de 66% y 56%, respectivamente. La supervivencia libre de evento con CHOP fue de 59% a 3 años y de 46 % a 5 años. En cuanto al esquema DEP, la tasa de remisión completa fue de 47%, con supervivencia general a 3 años de 56% y a 5 años de 24%. La supervivencia libre de evento con DEP fue de 27% y 7%, para 3 y 5 años, respectivamente.

Conclusiones. Tanto en los parámetros demográficos, como en la evaluación del tratamiento con esquema CHOP, nuestros resultados son similares a lo documentado en las publicaciones internacionales. Para el esquema de segunda línea DEP, los parámetros terapéuticos evaluados son equiparables a los obtenidos con otros esquemas de tratamiento más tóxicos y caros.

Palabras clave: linfoma no Hodgkin, respuesta al tratamiento, supervivencia general, supervivencia libre de evento, variedad histológica, estadio clínico, índice pronóstico.

2) INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin son entidades patológicas que presentan dentro de la Onco-Hematología importantes tasas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y en México. En el caso de nuestro hospital corresponden al tipo de neoplasia más frecuente de acuerdo a una revisión efectuada entre los años 2000 a 2005.

Sin demeritar toda la investigación realizada para esta enfermedad en épocas previas, el año de 1994 fue fundamental, ya que se logró introducir la clasificación *REAL (Revised European American Lymphoma Classification)* y con ella la estandarización y unificación de criterios de los protocolos científicos a nivel mundial y los esfuerzos por lograr las siguientes dos clasificaciones: la de 2001 y la actual de 2008. En estos 15 años la investigación básica y clínica en torno al linfoma no Hodgkin ha sido vasta y en cada ocasión mayor en número y mejor en calidad.

Además de lo comentado, es notable el incremento en la incidencia de esta patología, vinculada en parte al síndrome de inmunodeficiencia adquirido. Pero lo más importante es que toda la investigación se ha traducido en tratamientos cada vez más específicos y que aportan al paciente mayor esperanza y calidad de vida.

Por lo anterior este trabajo pretende acercarnos a la realidad que se documenta en torno al linfoma no Hodgkin en el servicio de Hematología del Hospital General de México.

3) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital General de México, de la Secretaría de Salud, en el servicio de Hematología en el periodo de tiempo comprendido entre Diciembre de 2008 a Junio de 2009 se planteó revisar los expedientes de enfermos con linfoma no Hodgkin para documentar las características demográficas de la población y la evaluación de los principales tratamientos, con la finalidad de establecer semejanzas o diferencias con lo reportado en la literatura internacional.

4) MARCO TEÓRICO

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Hablar de linfoma nos remonta a la primera descripción de la patología efectuada por Thomas Hodgkin en 1832 en la publicación titulada: "On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen". Hodgkin fue el primer científico en distinguir que las linfadenopatías pueden presentarse como una enfermedad primaria y no solo como consecuencia de procesos infecciosos o neoplasias metastásicas.

A partir de la primera descripción de linfoma por Hodgkin, se pueden establecer cuatro fases históricas del estudio de esta enfermedad:

- 1) Características clínicas, de 1832 a 1900.
- 2) Histopatología, de 1900 a 1972.
- 3) Inmunopatología, de 1972 hasta el tiempo presente.
- 4) Biología molecular, de 1982 hasta la actualidad.

De 1863 a 1865 Virchow introdujo los términos *aleucemia* y *linfosarcoma* para hacer la diferenciación entre las enfermedades linfoproliferativas y las leucemias.

A inicios del siglo pasado, Sternberg y Reed identificaron las células gigantes que caracterizan al linfoma de Hodgkin e introdujeron a la histopatología como un método básico para el diagnóstico y clasificación del linfoma. En la década de los 20's Brill y Symmers describieron el linfoma folicular o nodular.¹

En 1942, Gall y Mallory desarrollaron un esquema de clasificación, con enfoque clínico e histopatológico.^{1,2}

En 1956, Rappaport desarrolló una clasificación morfológica que fue reproducible y relevante. Se basó en la presencia o no de patrón de crecimiento folicular y en la forma y tamaño de las células.^{1,2}

En 1974, Lennert et al (Universidad de Kiel, Alemania) y Lukes y Collins (Estados Unidos de América) clasificaron el linfoma en base a la célula de origen del sistema inmunitario.^{1,2}

Para la década de los 80's el origen linfoide del linfoma no Hodgkin (LNH) se confirmó a nivel molecular con la identificación de los rearrreglos de los genes de inmunoglobulina y del receptor de la célula T, en los linfomas de células B y T, respectivamente.

El uso de diferentes clasificaciones del linfoma en el mundo, para finales de la década de los 70's e inicio de los 80's, dificultó la investigación, debido a que era imposible la comparación de los estudios clínicos que utilizaban diferentes esquemas de clasificación.²

Para solventar esta dificultad, en 1982 se estableció la clasificación *Working Formulation* que dividió al LNH de acuerdo al grado histológico y la correlación con la supervivencia (bajo, intermedio, alto).

En 1994 se propuso una clasificación basada en la célula de origen (T o B) que tomó en cuenta los avances presentados en la biología del sistema inmunitario. Se denominó *REAL (Revised European American Lymphoma Classification)*.

Para el año 2001 la Organización Mundial de la Salud retomó los principios de la clasificación REAL y elaboró la clasificación de las neoplasias linfoides, la cual en el año 2008 sufrió su primera modificación.

Durante las últimas tres décadas se han tenido avances importantes en inmunopatología, genética y biología molecular, pero también a nivel del tratamiento dirigido a blancos moleculares, que hacen del LNH un campo de estudio sumamente interesante.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del LNH se estima puede variar entre diez y doce veces de acuerdo al país del que se esté hablando. Así, se pueden documentar tasas de 1.6 a 17.1 por cada 100000 personas por año entre la población masculina y de 0.7 a 11.7 casos por 100000 habitantes por año entre las mujeres. En relación a los hombres, la incidencia es mayor en países como: Estados Unidos, Canadá y Australia y menor en El Salvador, Mongolia y Fiji; para las mujeres las tasas más altas se dan en Israel, Estados Unidos y Canadá y las menores en El Salvador, Fiji y Bangladesh.³

La incidencia estimada de LNH se ha incrementado a lo largo del tiempo para diferentes países, géneros, edades y grupos étnicos. Las tasas de incremento en las décadas de los 80's y 90's se atribuyeron en parte a las mejoras de las técnicas diagnósticas, cambios en la clasificación de la enfermedad (nuevas entidades reconocidas como LNH y patología previamente catalogada como linfoma Hodgkin clasificada actualmente, como LNH), el incremento en el número de transplantes de órganos sólidos y células progenitoras hematopoyéticas y la epidemia de SIDA.⁴

Los LNH representan aproximadamente el 10% de las neoplasias de niños en países desarrollados y corresponden a la tercera causa de enfermedades malignas, detrás solo de la leucemia linfoblástica aguda y de los tumores cerebrales. Son más frecuentes en adultos que en niños y tienen un incremento gradual con la edad, sobretodo a partir de los 50 años. La edad promedio de diagnóstico es de 45 a 55 años.¹ Hay diferencias clinicopatológicas importantes en el LNH de la infancia y en el de la edad adulta. En niños la incidencia es rara, tiene predominio extranodal, el 50-70% presenta inmunofenotipo B, es agresivo y se cura en el 70-90% de casos. En adultos la incidencia es frecuente, tiene predominio nodal, el 70-90% corresponde a inmunofenotipo B, el curso clínico es variable y la tasa de curación es de alrededor de 30%.¹

En 2007, se registraron en EUA alrededor de 59000 nuevos casos y 19000 defunciones. A nivel mundial se presentaron en ese mismo año aproximadamente 300000 enfermos y 172000 decesos.⁵

En base al registro de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Globocan 2002 la tasa de incidencia de LNH en hombres a nivel mundial fue de 5.6 y la de mortalidad de 3.2. En esta población masculina, hubo variaciones entre los países más y menos desarrollados, documentando para los primeros incidencia de 14.3 y mortalidad de 6.8, mientras que para los segundos la incidencia llegó a 3.6 y la mortalidad a 2.3. Para el género femenino la tasas de incidencia y mortalidad mundiales fueron menores con respecto a las de los varones: 4.1 y 2.4, respectivamente. En relación a la diferenciación entre países mas y menos desarrollados, las tasas de incidencia y mortalidad para la población femenina, respectivamente fueron: 11.1 y 5.6; 2.3 y 1.6.⁶

Para México, los datos de Globocan 2002 para el género masculino fueron: tasa de incidencia 4.5, tasa de mortalidad 2.1; y para el género femenino incidencia de 3.3 y mortalidad de 1.6.⁶

De acuerdo con el *Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas (RHNM) de 2001* (México, SSA, DGE)⁷ el número de casos de LNH difuso fue de 2297, el de LNH folicular de 226, el de células T periférico y cutáneo de 105 y el de otro tipo y no especificado de 1220. Dentro del género masculino, las cifras correspondientes fueron: 1206, 121, 56 y 681. En relación al género femenino, las cifras correspondientes fueron: 1091, 105, 49 y 539.

En hombres en la edad escolar (5 a 9 años) el LNH difuso y el LNH de otro tipo y no especificado correspondieron, a la cuarta y quinta causas de neoplasias, respectivamente. En hombres en edad productiva (15 a 44 años) el LNH difuso correspondió a la tercera causa de enfermedades malignas. En las mujeres, solo en la edad escolar, el LNH difuso figuró como la tercera neoplasia más frecuente. Sin embargo, como visualizamos este registro es muy limitado.

En el Hospital General de México en una revisión del año 2000 al 2005, los LNH ocuparon el primer sitio de las neoplasias diagnosticadas en el servicio de Hematología, con un total de 616, lo que correspondió al 32.5% del total y al 82.6% de todos los linfomas. Se presentaron un promedio de 102.6 casos nuevos por año, con edades en los rangos de 15 a 87 años, con una mediana de 48. En relación a la variedad histológica, el linfoma difuso de células grandes (LDCG) fue el más frecuente de los LNH (62.9%), seguido por el de linfocitos pequeños (4%) y los anaplásicos, T periféricos y foliculares (2% cada uno). El grupo de edad más afectado fue el de 70 y mayores, el de menor incidencia el de 25 a 29 años.⁸

ETIOLOGÍA

El linfoma no Hodgkin corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades malignas de linfocitos B o linfocitos T, que implica su expansión clonal no controlada a nivel periférico.⁵

Hay pocos factores de riesgo conocidos, como: alteraciones genéticas, inmunodepresión primaria o adquirida, además de algunos agentes infecciosos y ambientales, uso de quimio o radioterapia.³

Genética

Los antecedentes familiares del padecimiento incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad, principalmente cuando el enfermo es un hermano. Sin embargo, estudios en gemelos, no han documentado el papel de genes de alta penetrancia y el riesgo de sufrir LNH.

Existen evidencias de la asociación entre el componente genético y la génesis de LNH en los siguientes rubros: complejo mayor de histocompatibilidad, alteraciones genómicas primarias y secundarias y polimorfismos de un solo nucleótido.³

La respuesta inmune antitumoral requiere de la participación de linfocitos T CD8+ y T CD4+, los cuales se activan por medio de la presentación antigénica a través de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I y II, respectivamente.

Existe evidencia de que la pérdida o la disminución de expresión del CMH clase I (a las que frecuentemente se asocian defectos del CMH clase II) se vinculan con la génesis del linfoma, porque permiten que se desarrolle escape de la vigilancia inmunológica.⁹

La mayoría de mecanismos genéticos primarios corresponden a translocaciones cromosómicas específicas asociadas a tipos particulares de LNH. Dichas translocaciones dan lugar a la activación de oncogenes implicados en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular, así como a la progresión del tumor. Ejemplos de ellas son: t(8;14)(q24;q32), t(11;14)(q13;q32) y t(14;18)(q32;q21) que desregulan la expresión de MYC, CCND1 y BCL-2, que se encuentran en prácticamente todos los casos de linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto y linfoma folicular, respectivamente.¹⁰

El evento primario ocasiona inestabilidad genómica que da lugar a anormalidades cromosómicas secundarias que facilitan los procesos de supervivencia y progresión tumorales. Dichas alteraciones secundarias incluyen ganancias y pérdidas de material cromosómico, amplificaciones y rearreglos.¹⁰

Las alteraciones secundarias se pueden clasificar en tres grupos:

- 1) Altamente características de entidades específicas.
- 2) Exhibidas en dos tipos de linfoma.
- 3) Comunes a diferentes tipos de linfoma y asociadas a progresión de la enfermedad.

Dentro de las primeras se encuentran las pérdidas de 7q y las ganancias de 9p, que se observan en los linfomas de la zona marginal esplénica y en el primario de mediastino, respectivamente. Un

ejemplo de anormalidad que se presenta en dos linfomas es la pérdida de 11q21-q23 que se ubica en los linfomas de células del manto y en la leucemia linfocítica crónica. Dentro de las alteraciones comunes están las pérdidas de 13q, de 6q y de 8p.¹⁰

La investigación de polimorfismos de un solo nucleótido actualmente es muy extensa y para efectuarla se ha dividido en base a grupos funcionales de genes de acuerdo a su potencial biológico:¹⁰

- 1) Genes que modifican la integridad del DNA. Los genes de la ataxia-telangiectasia y del síndrome de ruptura de Nijmegen, que implican una reparación aberrante de los puntos de ruptura del DNA de doble cadena, se asocian con linfoma. Los genes que sufren polimorfismos en este grupo son: WRN, LIG4, BRCA1, BRCA, XRCC3 y TP53.
- 2) Genes relacionados con mecanismos epigenéticos. Hay variantes genéticas que influyen los procesos de metilación e intervienen en la génesis del linfoma a través de la hipometilación de proto-oncogenes o hipermetilación de genes supresores de tumor. La deficiencia de folatos o las variaciones genéticas en las vías del metabolismo de folatos (metilentetrahidrofoloreductasa, timidilato sintetasa o metionina sintetasa) influyen en los patrones de metilación del DNA, por lo que pueden impedir la síntesis de esta molécula y los mecanismos de reparación de la misma.
- 3) Genes implicados en la supervivencia y crecimiento de células B. La inflamación crónica puede inducir la transformación neoplásica de los linfocitos a través de proliferación y supervivencia de células mutadas por medio de la activación de los genes del factor nuclear κ B y AP-1.
- 4) Genes reguladores de citocinas proinflamatorias. El consorcio internacional InterLymph reportó recientemente polimorfismos de un solo nucleótido de los genes del factor de necrosis tumoral (TNF) y de la interleucina 10 (IL-10) estrechamente vinculados con los linfomas. El genotipo *TNF-308AA* (que incrementa la producción de TNF- α) confiere 25% mayor riesgo para LNH y 65% para LDCG. A su vez los genotipos *IL-10-3575T>A* e *IL-10-1082A>G* (que disminuyen la producción de IL-10) se vinculan con incrementos en la incidencia de LDCG.
- 5) Genes de la inmunidad innata. Polimorfismos de genes de TLR4 y de CARD15/NOD2 inducen riesgo de linfoma.
- 6) Genes reguladores del estrés oxidativo. El genotipo Leu/Leu inducido por el polimorfismo del gen de la sintasa de óxido nítrico induce de 2 a 3 veces más riesgo de presentar LNH, LDCG y linfoma folicular.
- 7) Genes implicados en la regulación de energía. La obesidad se asocia con alteraciones de los mecanismos inmunitarios, debido al incremento de mediadores inflamatorios, tales como leptina, TNF- α , IL-6 y proteína C reactiva y disminución de grelina (péptido antiinflamatorio). Existe evidencia de que polimorfismos de los genes de la leptina, de su receptor, del neuropéptido Y y de la grelina se vinculan con linfoma.
- 8) Genes implicados en la producción de hormonas sexuales y el metabolismo. El genotipo *CYP17A134T>C* (relacionado con la producción de estrógenos y testosterona) incrementa el riesgo de LNH en 40%. El polimorfismo del gen de la catecol-O-metiltransferasa (metabolismo de estrógenos) aumenta dos veces el riesgo de padecer linfoma.
- 9) Genes de detoxificación. Las variantes genéticas que disminuyen la producción o actividad de las glutatión-S-transferasas (GSTM1, GSTT1, GSTP1) están asociadas con riesgo de presentar linfoma.

Inmunodepresión primaria o adquirida

Los componentes comunes de ambos tipos de inmunodepresión corresponden a defectos en la inmunoregulación, particularmente en la inmunidad mediada por células T, lo cual disminuye la cantidad de citocinas y da lugar a crecimiento no controlado de células B.

Habitualmente los linfomas vinculados a inmunodeficiencia tienen presentación extranodal y se asocian al virus Epstein-Barr (EBV).

Dentro de las enfermedades congénitas, relacionadas con la génesis del linfoma, encontramos a:

- 1) Ataxia telangiectasia
- 2) Síndrome de Wiskott-Aldrich
- 3) Inmunodeficiencia combinada grave
- 4) Inmunodeficiencia común variable
- 5) Síndrome de hiperinmunoglobulina M
- 6) Hipogammaglobulinemia asociada a X
- 7) Síndrome linfoproliferativo asociado a X
- 8) Síndrome autoinmune linfoproliferativo

Las patologías adquiridas vinculadas con linfoma son:

- 1) Inmunosupresión asociada a transplante de órganos
- 2) VIH/SIDA
- 3) Síndrome de Sjögren
- 4) Tiroiditis de Hashimoto
- 5) Artritis reumatoide
- 6) Enfermedad de Crohn
- 7) Colitis ulcerativa
- 8) Enfermedad celíaca
- 9) Dermatitis herpetiforme
- 10) Enfermedad de Castleman
- 11) Predisposición a linfoma de células T: esprue no tropical, linfadenopatía angioinmunoblástica.

Es importante considerar, que a partir de la década de los 90's hubo un aumento sustancial en la incidencia de LNH asociado a incrementos, también, en la incidencia de VIH/SIDA y de la cifra de transplantes de órganos sólidos y células progenitoras hematopoyéticas.¹¹

Hay cuatro factores, cuya interacción es evidente en la génesis de los linfomas de los enfermos inmunosuprimidos: alteraciones de oncogenes o genes supresores de tumor, estimulación crónica antigénica, inmunodeficiencia propiamente dicha y virus oncogénicos (EBV; herpes virus tipo 6, HHV-6; herpes virus tipo 8, HHV-8).¹²

Inmunodeficiencias primarias

La presencia de enfermedades linfoproliferativas en el contexto de la inmunodeficiencia primaria se ha documentado en la literatura desde hace 40 años.¹²

La incidencia de LNH asociado a estas alteraciones varía de 0.7 a 15%. Las inmunodeficiencias primarias que más se vinculan a esta enfermedad son:

- 1) Inmunodeficiencia combinada severa
- 2) Síndrome de hiperinmunoglobulina M ligado a X
- 3) Inmunodeficiencia común variable
- 4) Ataxia telangiectasia
- 5) Síndrome linfoproliferativo ligado a X
- 6) Enfermedad linfoproliferativa autoinmune
- 7) Síndrome de Wiskott-Aldrich

El tratamiento de estas patologías con trasplante de células progenitoras alogénico disminuye la susceptibilidad de padecer LNH.

La mayoría de los linfomas en inmunodeprimidos corresponden a LDCG; en el caso del síndrome Wiskott-Aldrich hay asociación con granulomatosis linfomatoide y en la ataxia telangiectasia con linfomas T.

Enfermedades linfoproliferativas postransplante

El riesgo de LNH aumenta en el orden de 30 veces en individuos postransplantados. Esto se verifica principalmente en los enfermos sometidos a trasplantes de pulmón e intestino delgado (alrededor de 30% del total). En el caso de trasplantes renales, cardíacos y hepáticos la incidencia es de 1% y en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, también, de 1%.¹²

Los LNH postransplante se vinculan hasta en 80% de los casos con EBV. Noventa por ciento del total corresponden a linfomas B. El 80% de enfermos cursan con enfermedad extranodal y 60% son linfomas primarios del sistema nervioso central. En los linfomas T, frecuentemente se documenta negatividad a EBV. La quimioterapia permanece como el tratamiento de elección, aún cuando sus resultados son pobres. Se recomienda además, la disminución de los esquemas de inmunosupresión.

Enfermedad linfoproliferativa asociada a metotrexate

Las dosis bajas de metotrexate, utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide, psoriasis, dermatomiositis y miastenia, son las que se vinculan con el linfoma. Se incrementa dos veces la incidencia de esta patología al utilizar metotrexate. Las variantes histológicas incluyen: LDCG, linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico y linfoma de células del manto. Es frecuente la presentación extranodal, pero no la infiltración a sistema nervioso central. Alrededor del 50% de casos presentan positividad para el EBV. La fisiopatogenia incluye alteraciones en la expresión genética y disminución de la inmunovigilancia. En relación al tratamiento se incluye la suspensión del medicamento y quimioterapia.¹²

Antagonistas del factor de necrosis tumoral

Actualmente se dispone de tres agentes: infliximab, etanercept y adalimumab. Se ha documentado asociación entre los previos y riesgo leve de linfoma. Habitualmente corresponden a linfomas de células B, pero se han descrito casos de micosis fungoides y linfoma T hepatoesplénico (alrededor de 11 casos en la literatura mundial). El mecanismo de predisposición es meramente especulativo.¹²

Linfomas asociados a VIH/SIDA

Aproximadamente 1 a 6% de los enfermos de VIH/SIDA desarrollan linfoma cada año. Sin embargo, es notable que la incidencia de LNH en estos enfermos ha disminuido desde la introducción del tratamiento con antiretrovirales.¹³ El sistema nervioso central habitualmente se afecta en esta patología. La fisiopatogenia implica estímulos antigénicos crónicos con proliferación subsecuente de células B, alteraciones de la inmunovigilancia de células T, aberraciones genéticas y transformación oncogénica mediada por EBV y HHV-8. Los grupos de linfomas vistos en el contexto de VIH son: proliferaciones linfoides polimórficas (5%), LNH sistémicos frecuentemente observados en individuos inmunocompetentes (72%), linfoma plasmablastico de la cavidad oral (3%), linfoma primario del sistema nervioso central (15%), linfoma primario de derrame (4%) y linfoma Hodgkin. La asociación con el EBV es alrededor de 60%, teniendo su máximo punto en el linfoma primario de sistema nervioso central (100%).¹²

La mayor parte de enfermos con linfoma presenta cuentas de CD4 menores a 100/ μ L y en estadios avanzados de la enfermedad es en donde se presentan los linfomas de alto grado. En relación al tratamiento el esquema de infusión EPOCH ha documentado tasas de remisión completa (RC) de 73%, supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 53 meses de 92% y supervivencia general a 53 meses de 60% a pesar de IPI alto y cuenta de CD4 de 100/ μ L o menor.¹³

Infecciones

Los virus que se relacionan con mayor frecuencia a los linfomas son: el virus humano linfotrópico de leucemia de células T (HTLV-1) y el Epstein-Barr para los tipos celulares T y B, respectivamente.¹

El HTLV-1 es un deltavirus que causa leucemia/linfoma de células T del adulto. Infecta a los linfocitos T maduros y no presenta actividad oncogénica directa, pero contribuye al proceso de inestabilidad genética al interferir con puntos de revisión durante la mitosis o al impedir la reparación del DNA dañado. Datos de un estudio japonés documentan que de los portadores de este virus, el 7% de los hombres y el 2% de las mujeres desarrollan linfoma.^{1, 3}

El EBV es un herpesvirus vinculado con el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin, los linfomas de células T-NK, y los linfomas en inmunodeprimidos (principalmente los que se ven en individuos postransplantados). En este último caso, la disfunción de la inmunidad mediada por células T puede inducir, en el contexto de una infección por EBV, proliferación linfoide monoclonal maligna.¹

El herpes virus tipo 8 (HHV-8), conocido también como herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi, se detecta en la variante plasmablástica de la enfermedad de Castleman, que en ocasiones se transforma a linfoma plasmablástico.¹

El herpes virus tipo 6 (HHV-6), agente etiológico del exantema súbito, se ha asociado a diferentes enfermedades linfoproliferativas, pero sin especificidad.¹²

El virus de hepatitis C (HCV) se presenta hasta en el 90% de casos de crioglobulinemia de tipo II asociada a su vez con linfomas indolentes.³

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) incrementa notablemente el riesgo de sufrir linfoma, a través de mecanismos de inmunodepresión o de activación de células B o ambos. Habitualmente la enfermedad es extranodal y se presenta en estadios avanzados.³

En cuanto a las bacterias, la inflamación crónica inducida por infecciones persistentes puede inducir linfomas en los tejidos linfoides asociados a mucosa (MALT) en el aparato digestivo, anexos oculares y piel (donde normalmente se encuentra este tejido). La asociación mejor establecida es la de *Helicobacter pylori* y linfoma MALT gástrico. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (que corresponde a un linfoma MALT) se vincula a *Campylobacter jejuni*. *Chlamydia psittaci* se ha detectado en 80% de los casos de linfomas de anexo ocular.³

Borrelia burgdorferi se asocia a linfoma de la zona marginal primario cutáneo.³

Factores ambientales

Hay evidencia de riesgo dos a tres veces mayor en las personas empleadas en la agricultura, pesca, construcción, industrias del cuero y forestal. Los empleos que específicamente presentan alto riesgo son: agricultores, granjeros, jardineros, pintores, yeseros, carpinteros, ladrilleros y albañiles. Los agentes químicos vinculados son: clorofenol y ácido fenoxiacético (encontrados en herbicidas), insecticidas organofosforados, carbamatos, atrazinas, pegamentos epóxicos, fertilizantes y solventes.^{1, 3}

Estudios recientes de trabajadores de la industria de la goma y los expuestos a estireno, óxido etileno, butadieno, tetracloroetileno, benceno, radiaciones ionizantes de baja intensidad y campos electromagnéticos de radiofrecuencia no han sido capaces de identificar relación con el LNH.³

La exposición a tabaco tiene una asociación mínima con LNH. El consumo de vegetales, fruta, granos y vino puede disminuir el riesgo de sufrir linfoma. Mientras que la ingesta de derivados lácteos, grasas y proteínas animales pueden incrementarlo. No hay asociación con café, té y tintes para cabello.^{1,3}

La exposición a metotrexate y a los inhibidores del TNF se asocia a LNH.¹

Quimioterapia, radioterapia

Es conocido que el uso de la quimio y/o radioterapia para el tratamiento del cáncer puede preceder otras neoplasias, tales como los LNH.³

Patogenia molecular de los LNH

La activación de los oncogenes es esencial en el desarrollo de las neoplasias linfoides. En muchos casos, los oncogenes producen que mensajes extracelulares se transduzcan al núcleo celular, dando lugar a cambios en los patrones transcripcionales. Existen múltiples cascadas de señalización oncogénicas que se asocian específicamente con las diferentes variedades de LNH. Las células humanas poseen genes homólogos a los oncogenes de los retrovirus. Dichos genes celulares normales (proto-oncogenes) regulan la proliferación, progresión del ciclo celular y la apoptosis. Los proto-oncogenes tienen el potencial de que al ser activados por una variedad de mecanismos genéticos, tales como las amplificaciones, mutaciones puntuales o translocaciones cromosómicas, se transformen en oncogenes.¹⁴

Cabe destacar que las translocaciones cromosómicas corresponden al principal mecanismo de activación de proto-oncogenes. Las translocaciones documentadas en los LNH consisten en recombinaciones recíprocas y balanceadas de material genético entre dos sitios cromosómicos específicos. El resultado de las translocaciones es la desregulación de la expresión del proto-oncogén por dos mecanismos:

- a) Desregulación homotópica. Ocurre cuando el proto-oncogén se expresa en células normales del mismo tejido (de donde se origina la neoplasia), pero su expresión cambia en el tumor.
- b) Desregulación heterotópica. Se presenta cuando el proto-oncogén no se expresa en condiciones fisiológicas en las células no neoplásicas y comienza a expresarse ectópicamente como consecuencia de la translocación.

Las dos excepciones en LNH al modelo de desregulación son la t(2;5) del linfoma anaplásico de células grandes T y la t(11;18) del linfoma MALT, las cuales causan genes de fusión que codifican para proteínas quiméricas.¹⁵

En algunas publicaciones que hablan sobre la desregulación del ciclo celular en los linfomas de células B se hace mención a una división de los genes involucrados en la patogenia:¹⁷

- a) Genes alterados en linfomas de baja tasa de crecimiento. Aquellos que controlan la apoptosis (BCL-2, NFκB, FAS, PAX5)
- b) Genes alterados en linfomas de alta tasa de crecimiento. Aquellos que regulan la proliferación (BCL-6 en LDCG)
- c) Genes alterados en linfomas muy agresivos. Los que regulan las principales vías de supresión de tumores (proteína del retinoblastoma, p53, p27^{KIP1}, p16^{INK4a}, p14^{ARF}).

Familia BCL-2

La proteína (proto-oncogén) BCL-2 es miembro de una gran familia de proteínas que regulan la apoptosis, principalmente a través de la vía intrínseca. Dichas proteínas determinan la decisión de muerte o viabilidad celular por su capacidad de modular la función mitocondrial. Mientras que algunos miembros de la familia (llamados antiapoptóticos) preservan la integridad mitocondrial, otros (proapoptóticos) promueven la liberación del citocromo c a partir del espacio intermembranal

de la mitocondria. Después de su liberación el citocromo c interactúa con APAF-1 y caspasa 9 formando un apoptosoma, el cual a su vez activa a la caspasa 3, que es la proteasa que permite la escisión proteica y la fragmentación de DNA.¹⁴

Los miembros antiapoptóticos incluyen a BCL-2 y BCL-XL. Los elementos proapoptóticos se dividen en dos grupos: el que contiene a Bax y Bak y otro que incluye a Bad, Bim, Bik y Bid.¹⁴

La expresión de BCL-2 generalmente resulta de la t(14;18)(q32;q21) que yuxtapone el locus de BCL-2 y el locus de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, permitiendo que existan constitutivamente niveles elevados de BCL-2 en el interior de la célula. La sobreexpresión de BCL-2 contribuye a la progresión en el ciclo celular de las células neoplásicas y a la resistencia a los quimioterápicos y a la radioterapia.^{14, 15} Se ha tratado de bloquear la señal antiapoptótica de BCL-2 con oligonucleótidos antisentido, dichos oligonucleótidos son pequeñas secuencias de DNA, de una cadena, complementarias al RNA mensajero de interés.¹⁴

BCL-6

Es un potente represor transcripcional que regula el desarrollo de los elementos linfoides. Normalmente se expresa en las células B del centro germinal, permitiendo la reacción de dicho centro (cambio de clase y mutación hipersomática). Se ha documentado que reprime a STAT6 y a Blimp-1. La sobreexpresión de BCL-6 (linfoma difuso de células grandes-LDCG) se origina por translocaciones entre 3p27 y regiones de otros cromosomas (más de 10 diferentes) y provoca represión de genes vinculados con la activación de células B, diferenciación y apoptosis.¹⁴ La expresión constitutiva de BCL-6 induce detención de la maduración y confiere ventajas proliferativas.¹⁶

Ciclina D1

El proto-oncogen BCL-1, también llamado CCND1 o PRAD1, está relacionado con la patogenia de los linfomas de células del manto. El producto proteico de BCL-1 es la ciclina D1, la cual tiene como función regular la transición de la fase G a la S en el ciclo celular, por medio de la fosforilación de la proteína supresora de tumor del retinoblastoma que al fosforilarse libera el factor de transcripción E2F. La sobreexpresión de ciclina D1 induce acortamiento de la fase G1 y disminuye la dependencia de la célula a mitógenos. La t(11;14)(q13;q32) yuxtapone al locus de la ciclina D1 del cromosoma 11 con el locus de las cadenas pesadas de inmunoglobulina del cromosoma 14. La translocación origina la sobreexpresión de ciclina D1.^{14, 15} Actualmente se efectúan algunos estudios en el Instituto Dana Farber con un inhibidor de la ciclina D1: el flavopiridol.¹⁴

c-MYC

Este proto-oncogén se involucra de forma estrecha con el linfoma de Burkitt. El incremento de la expresión de este gen se debe principalmente a translocaciones que yuxtaponen el locus del c-MYC localizado en 8q24 y el locus de potenciadores de las inmunoglobulinas. El complemento más frecuente de esta translocación corresponde al locus de la cadena pesada de inmunoglobulinas localizada en el cromosoma 14: t(8;14)(q24;q32) (80% de todos los casos). Los otros dos complementos corresponden a: locus de las cadenas ligeras kappa de inmunoglobulinas del cromosoma 2 t(2;8)(p12;q24) y locus de las cadenas ligeras lambda del cromosoma 22 t(8;22)(q24;q11), los cuales se presentan en 15 y 5% de los casos, respectivamente. La función detallada de c-MYC no se ha entendido por completo. Se cree induce proliferación por medio del reclutamiento de acetilasas de histonas que activan fenómenos de transcripción. Por medio de algunos oligonucleótidos antisentido se ha tratado de bloquear la actividad de este proto-oncogén.

Familia NF- κ B

La vía del factor nuclear κ B se vincula con algunos LNH y confiere a las células neoplásicas ventajas de supervivencia a través de la inhibición de la apoptosis por medio de la expresión de factores antiapoptóticos, incluyendo el inhibidor celular de la apoptosis (c-IAP) y el factor 1 asociado al receptor de TNF (TRAF1). Alrededor de la mitad de los LNH MALT exhiben aumento de la actividad del NF- κ B.

La t(11,18) es la que se presenta con mayor frecuencia en linfomas MALT (18 a 35% de todos los casos). Origina la yuxtaposición del gen inhibidor 2 de la apoptosis (API-2) del cromosoma 11 y el gen MLT (translocación asociada al linfoma MALT) del cromosoma 18. La proteína de fusión derivada de la translocación (API2-MLT1) induce el traslado del NF- κ B al núcleo, con la consiguiente actividad antiapoptótica. Otra translocación documentada en linfomas MALT es la t(1;14)(p22;q32) que permite que el locus del gen BCL-10 entre en control de elementos potenciadores del locus de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas del cromosoma 14, lo que induce posteriormente activación de NF- κ B. Actualmente se encuentran en desarrollo estrategias de tratamiento que inhiben al NF- κ B, por medio de los inhibidores del proteasoma. Al inhibir este factor nuclear se puede generar apoptosis vía mitocondrial.^{14, 15}

Vía PI3K/Akt/mTOR

Representa una vía de control de tránsito a través del ciclo celular. Su alteración genética da lugar a estímulo proliferativo, principalmente en el linfoma de Burkitt. Hay dos inhibidores de esta vía: LY294002 y wortmanina, los cuales pueden inducir apoptosis de las células neoplásicas.¹⁴

Vía MAPK

Esta vía produce la liberación de citocinas y factores de crecimiento e induce, además, señales antiapoptóticas. En diferentes estudios se ha vinculado con la génesis de linfomas.¹⁴

Patogenia citogenética heterogénea en LNH

- a) Linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica. La delección 13q14 se presenta en 60% de todos los casos y mutaciones de p53 en 10%.¹⁵
- b) Linfoma linfoplasmacítico. Alrededor de 50% de estas neoplasias tienen la t(9;14)(p13;q32) que yuxtapone el locus de PAX 5 del cromosoma 9 y el gen de cadenas pesadas de inmunoglobulinas del cromosoma 14, con desregulación subsecuente de PAX5.¹⁵
- c) Linfoma de células del manto. La translocación más frecuente corresponde a t(11;14)(q13;q32) que da lugar a la desregulación de BCL-1.¹⁵
- d) Linfoma folicular. En 80 a 90% de todos los casos se presenta la t(14;18)(q32;q21), que desregula a BCL-2. En 20% de los enfermos se encuentra la delección 6q27 y con menor frecuencia mutaciones/delecciones de p53 y delecciones de p16.¹⁵
- e) Linfoma MALT. La alteración más común es la t(11;18)(q21;q21), que induce el gen de fusión API2/MLT1. Con menor incidencia se da la t(1;14)(p22;q32) que provoca desregulación de BCL-10.¹⁵
- f) Linfoma difuso de células grandes. La anormalidad genética de mayor frecuencia es la que afecta a la banda 3q27 (35% de todos los casos) la cual induce desregulación de BCL-6. En algunas ocasiones se documentan hipermutaciones de PIM-1, c-MYC, PAX-5 y RhoH/TTF, desregulación de BCL-2 (25%), amplificación del gen REL (20%) y delecciones del cromosoma 6.¹⁵
- g) Linfoma de Burkitt. Se presentan por orden de frecuencia t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24) y t(8;22) (q24;q11), las cuales generan desregulación homotópica de c-MYC. Otras alteraciones son: inactivaciones de p53 y p16, mutaciones de BCL-6 y delecciones del cromosoma 6.¹⁵

- h) Linfoma anaplásico de células grandes ALK-positivo. En el 84% de casos se presenta la t(2;5)(p23;q35) que produce el gen de fusión NPM/ALK. En 13% se ubica la t(1;2) que produce el gen quimérico TPM3/ALK.¹⁵

Diseminación de linfoma

Los linfocitos presentan propiedades de motilidad y migración que les permiten efectuar sus funciones de defensa frente a los microorganismos. Los linfocitos maduros recirculan, transitando continuamente de la sangre a los tejidos y en sentido inverso. Su recirculación no se presenta al azar, sino que es guiada por mecanismos que permiten su migración hacia sitios específicos. A nivel molecular, este proceso se regula por moléculas de adhesión y citocinas.^{18, 19}

Existen tres patrones de migración celular:

- a) Mesenquimal. Corresponde al prototipo de la migración celular y es un proceso lento (0.1 a 2 $\mu\text{m}/\text{min}$). Utilizado por fibroblastos y queratinocitos, además de células malignas derivadas de los epitelios.
- b) Colectiva. Se presenta en la cicatrización de heridas y en la invasión del cáncer epitelial.
- c) Ameboide. Se documenta en los linfocitos T y B y es rápida por la gran deformabilidad de estas células (2 a 30 $\mu\text{m}/\text{min}$).

La migración dirigida de los linfocitos depende del estadio madurativo y del contacto antigénico; por ejemplo, los linfocitos maduros vírgenes tienen un tropismo elevado por órganos linfoides secundarios. En caso de no existir estimulación antigénica, el linfocito virgen puede salir del órgano linfoide secundario por los linfáticos eferentes y regresar al grupo circulante, pero si existiera exposición a un antígeno, dicha salida se bloquearía y se iniciaría la expansión clonal y la diferenciación hacia una célula de memoria. Como parte de este proceso de diferenciación, la característica de migración dirigida se debe a la producción de moléculas de adhesión y citocinas específicas; sin embargo, los mecanismos moleculares que dan lugar a la reprogramación de la migración dirigida no se han entendido por completo. Estudios recientes documentan que la interacción con células dendríticas juega un papel esencial.

En el contexto de los LNH, diferentes publicaciones sugieren que la migración dirigida fisiológica es la que induce la diseminación de estas neoplasias, lo que implica que este mecanismo sea completamente diferente a lo visto con las metástasis de otros tumores.^{18, 19}

Las moléculas de adhesión, receptores de quimiocinas y las quimiocinas relacionadas con la migración dirigida de los linfomas son:

- 1) L-selectina (ligando PNA_d). Se presenta en linfoma de linfocitos pequeños, linfoma de células del manto, linfoma folicular y LDCG.
- 2) CLA (ligando E-selectina). Se documenta en linfoma cutáneo de células T.
- 3) $\alpha 4\beta 7$ (ligando MAdCAM-1). Se expresa en linfomas del tracto gastrointestinal.
- 4) $\alpha E\beta 7$ (ligando E-caderina). Se ubica en una gran variedad de linfomas T y B.
- 5) $\alpha 4\beta 1$ (ligando VCAM-1). Presente en diferentes linfomas T y B.
- 6) CCR4 (ligando CCL17). Existe en linfomas cutáneos de células T.
- 7) CCR7 (ligando CCL21). Se presenta en linfomas cutáneos de células T y en linfomas de células del manto.
- 8) CCR10 (ligando CCL27). Se documenta en linfomas cutáneos de células T.
- 9) CXCR4 (ligando CXCL12). Presente en diferentes tipos de linfomas T Y B.
- 10) CXCR5 (ligando CXCL13). Se expresa en diferentes linfomas T y B.

CLASIFICACIÓN, CUADRO CLÍNICO, CITOQUÍMICA, INMUNOFENOTIPO Y CITOGENÉTICA

La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides en su cuarta edición (Lyon, Francia 2008), establece para las neoplasias linfoides las siguientes categorías:²⁰

1. Neoplasias de precursores linfoides
 - (1) Leucemia/linfoma linfoblástico B
 - (a) Leucemia/linfoma linfoblástico B no especificado en otra categoría (NEOC)
 - (b) Leucemia/linfoma linfoblástico B con anomalías genéticas recurrentes
 - (i) Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
 - (ii) Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23); rearreglo *MLL*
 - (iii) Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
 - (iv) Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidia
 - (v) Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidia
 - (vi) Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*
 - (vii) Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;q13.3); *E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)*
 - (2) Leucemia/linfoma linfoblástico T
2. Neoplasias de células B maduras
 - (1) Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños
 - (2) Leucemia prolinfocítica de células B
 - (3) Linfoma de la zona marginal esplénica
 - (4) Leucemia de células peludas
 - (5) Linfoma/leucemia esplénico de células B, inclasificable
 - (a) Linfoma esplénico difuso de células B de la pulpa roja
 - (b) Leucemia de células peludas-variante
 - (6) Linfoma linfoplasmacítico
 - (a) Macroglobulinemia de Waldenström
 - (7) Enfermedad de cadenas pesadas
 - (a) Enfermedad de cadenas pesadas alfa
 - (b) Enfermedad de cadenas pesadas gamma
 - (c) Enfermedad de cadenas pesadas Mu
 - (8) Mieloma de células plasmáticas
 - (9) Plasmacitoma solitario de hueso
 - (10) Plasmacitoma extraóseo
 - (11) Linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfóide asociado a mucosas (linfoma MALT)
 - (12) Linfoma de la zona marginal nodal
 - (a) Linfoma de la zona marginal nodal pediátrico
 - (13) Linfoma folicular
 - (a) Linfoma folicular pediátrico
 - (14) Linfoma primario cutáneo del centro folicular
 - (15) Linfoma de células del manto
 - (16) Linfoma difuso de células grandes B, NEOC
 - (a) LDCG B rico en células T/histiocitos
 - (b) LDCG B primario de sistema nervioso central
 - (c) LDCG B primario cutáneo, tipo pierna
 - (d) LDCG B del anciano EBV positivo

- (17) Linfoma difuso de células grandes B asociado a inflamación crónica
 - (18) Granulomatosis linfomatoide
 - (19) Linfoma de células grandes B primario mediastinal (tímico)
 - (20) Linfoma de células grandes B intravascular
 - (21) Linfoma de células grandes B ALK positivo
 - (22) Linfoma plasmablástico
 - (23) Linfoma de células grandes B derivado de enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a HHV-8
 - (24) Linfoma primario de derrame
 - (25) Linfoma Burkitt
 - (26) Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma Burkitt
 - (27) Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma Hodgkin clásico
3. Neoplasias de células maduras T y NK
- (1) Leucemia prolinfocítica de células T
 - (2) Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
 - (3) Enfermedad linfoproliferativa crónica de células NK
 - (4) Leucemia de células NK agresiva
 - (5) Enfermedad linfoproliferativa sistémica EBV positiva de células T del niño
 - (6) Linfoma tipo *Hydroa vacciniforme*
 - (7) Leucemia/linfoma de células T del adulto
 - (8) Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal
 - (9) Linfoma de células T asociado a enteropatía
 - (10) Linfoma de células T hepatoesplénico
 - (11) Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea
 - (12) Micosis fungoides
 - (13) Síndrome de Sézary
 - (14) Enfermedades linfoproliferativas primarias cutáneas de células T CD30 positivas
 - (a) Papulosis linfomatoide
 - (b) Linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico
 - (15) Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta
 - (16) Linfoma primario cutáneo de células T agresivo epidermotrópico citotóxico CD8 positivo
 - (17) Linfoma primario cutáneo de células T pequeñas/medianas CD4 positivo
 - (18) Linfoma de células T periféricas, NEOC
 - (19) Linfoma de células T angioinmunoblástico
 - (20) Linfoma de células grandes anaplásico, ALK positivo
 - (21) Linfoma de células grandes anaplásico, ALK negativo
4. Linfoma Hodgkin (LH)
- (1) LH de predominio linfocítico nodular
 - (2) LH clásico
 - (a) LH clásico esclerosis nodular
 - (b) LH clásico rico en linfocitos
 - (c) LH clásico celularidad mixta
 - (d) LH clásico depleción linfocitaria
5. Enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia
- (1) Enfermedades linfoproliferativas asociadas a enfermedades primarias inmunes
 - (2) Linfomas asociados a la infección por VIH

- (3) Enfermedades linfoproliferativas postransplante
 - (a) Lesiones tempranas
 - (i) Hiperplasia plasmacítica y enfermedad linfoproliferativa postransplante tipo mononucleosis infecciosa.
 - (b) Enfermedad linfoproliferativa postransplante polimórfica
 - (c) Enfermedad linfoproliferativa postransplante monomórfica (tipos de células B y T/NK)
 - (d) Linfoma Hodgkin clásico tipo enfermedad linfoproliferativa postransplante
- (4) Otras enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia iatrogénica

NEOPLASIAS DE PRECURSORES LINFOIDES

Leucemia/linfoma linfoblástico B no especificado en otra categoría (NEOC)

Definición

Es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) de linaje B que afecta a la médula ósea y sangre (leucemia linfoblástica aguda) y en ocasiones se presenta en sitios nodales o extranodales (linfoma linfoblástico). El término linfoma se utiliza cuando el proceso se encuentra confinado a una lesión tumoral, sin o con mínima expresión en la médula ósea o sangre. Cuando se involucran estos dos últimos tejidos el término adecuado es el de leucemia linfoblástica. Si el enfermo posee una lesión tumoral y linfoblastos en médula, la distinción entre leucemia y linfoma es arbitraria. Algunos protocolos determinan 25% de blastos como la cifra que hace la diferenciación.

Epidemiología

La incidencia de leucemia linfoblástica aguda (LLA) a nivel mundial es de 1 a 4.5 casos/100000 personas por año. Aproximadamente 80-85% de los casos corresponden a inmunofenotipo B.

Localización

LLA: médula ósea, sangre y sitios extramedulares: sistema nervioso central, ganglios linfáticos, bazo, hígado y testículos. LL: piel, tejidos blandos, hueso y ganglios.

Características clínicas

LLA: manifestaciones secundarias a anemia, trombocitopenia y neutropenia. Adenomegalias, hepatomegalia y esplenomegalia. LL: adenomegalias en cabeza y cuello.

Citogénica, inmunofenotipo

Linfoblastos negativos a mieloperoxidasa, positivos a PAS, esterasas no específicas y algunos gránulos a Sudán negro. CD19, CD79a, CD22, CD10, CD24, PAX5, TdT positivos. Puede haber coexpresión de CD13 y CD33.

Genética

Presencia de rearrreglos clonales del gen de cadenas pesadas de inmunoglobulinas. Las alteraciones citogenéticas no relacionadas con tipos específicos de esta patología son: del6q, del9p, del12p, t(17;19); *E2A-HLF*.

Leucemia/linfoma linfoblástico B con anormalidades genéticas recurrentes

Este grupo de enfermedades se caracteriza por anormalidades genéticas recurrentes, que incluyen translocaciones balanceadas y otros tipos:

Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1

Definición

Neoplasia de linfoblastos de linaje B que posee la t(9;22)(q34;q11.2).

Epidemiología

LLA con este tipo de translocación se presenta en 25% de los casos de LLA del adulto y en 2 a 4% de los niños.

Características clínicas

Afecta médula ósea y sangre, rara vez tiene presentaciones linfomatosas.

Citoquímica, inmunofenotipo

La citoquímica es similar a la de otros tipos de LLA. Las células neoplásicas típicamente son positivas a CD10, CD19, TdT y CD25. Hay coexpresión frecuente de CD13 y CD33.

Genética

Se presenta la t(9;22)(q34;q11.2) que produce la proteína de fusión BCR-ABL1.

Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23); rearreglo MLL

Definición

Neoplasia de linfoblastos de linaje B que presenta la translocación entre el gen MLL de la banda 11q23 y otro elemento genético de fusión que puede ser variable.

Epidemiología

El rearreglo MLL es el más frecuente en < 1 año.

Características clínicas

Habitualmente hay hiperleucocitosis y frecuentemente infiltra el sistema nervioso central. La presentación tipo linfoma es rara.

Citoquímica, inmunofenotipo

La citoquímica es similar a la de otros tipos de LLA. Las células neoplásicas típicamente son positivas a CD19 y CD15, negativas a CD10 y CD24.

Genética

Se presenta la t(v;11q23).

Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)

Definición

Neoplasia de linfoblastos de linaje B que presenta la t(12;21)(p13;q22).

Epidemiología

Frecuente en niños, comprende el 25% de todos los casos de LLA infantil. Poco frecuente en adultos.

Características clínicas

Similares a las de otros tipos de LLA.

Citoquímica, inmunofenotipo

La citoquímica es similar a la de otros tipos de LLA. Los blastos presentan positividad a CD19, CD10 y CD34. Generalmente son negativos a CD9, CD20 y CD66c. Frecuente positividad para CD13.

Genética

Se presenta la t(12;21)(p13;q22), que produce el gen de fusión TEL-AML1.

Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidia

Definición

Neoplasia de linfoblastos de linaje B que contienen > 50 cromosomas (habitualmente > 65 cromosomas).

Epidemiología

Frecuente en niños, comprende el 25% de todos los casos de LLA en la infancia. Rara en adultos.

Características clínicas

Similares a las de otros tipos de LLA.

Citoquímica, inmunofenotipo

La citoquímica es similar a la de otros tipos de LLA. Los blastos son positivos a CD19, CD10 y CD34.

Genética

Presenta un incremento en el número de cromosomas en los blastos.

Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidia

Definición

Neoplasia de linfoblastos de linaje B, donde las células neoplásicas tienen < 46 cromosomas.

Epidemiología

Corresponde al 5% de todas las LLA.

Características clínicas

Similares a las de otros tipos de LLA.

Citoquímica, inmunofenotipo

La citoquímica es similar a la de otros tipos de LLA. Hay positividad para CD19 y CD10.

Genética

Los blastos contienen < de 46 cromosomas.

Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH

Definición

Neoplasia de linfoblastos de linaje B que presenta la t(5;14)(q31;q32).

Epidemiología

Presentación rara, <1% de LLA.

Características clínicas

Similares a las de otros tipos de LLA. En ocasiones se documenta eosinofilia.

Citoquímica, inmunofenotipo

Es difícil observar los blastos en la médula. La citoquímica tiene similitud a la de otros tipos de LLA. Las células neoplásicas presentan positividad a CD19 y CD10.

Genética

Se exhibe la t(5;14)(q31;q32), que induce la sobreexpresión del gen IL3.

Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;q13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)

Definición

Neoplasia de linfoblastos de linaje B que presenta la t(1;19)(q23;q13.3).

Epidemiología

Corresponde al 6% de las LLA en niños.

Características clínicas

Similares a las de otros tipos de LLA.

Citoquímica, inmunofenotipo

La citoquímica similar a la de otros tipos de LLA. Presentan positividad para CD19 y CD10, cadenas pesadas citoplásmicas μ .

Genética

Se presenta la t(1;19)(q23;p13.3) que induce la proteína de fusión E2A-PBX1.

Leucemia/linfoma linfoblástico T

Definición

Es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) de linaje T que afecta a la médula ósea y sangre (leucemia linfoblástica aguda) y en ocasiones se presenta en sitios como timo y otros, tanto nodales como extranodales (linfoma linfoblástico).

Epidemiología

En niños se documenta en 15% y en adultos corresponde al 25% de todas las LLA.

Localización

LLA: médula ósea y sangre. LL: timo, mediastino, piel, amígdalas, hígado, bazo, sistema nervioso central y testículos.

Características clínicas

LLA: Generalmente presentan tumor mediastinal, adenomegalias, hepatomegalia y esplenomegalia. Frecuentemente son hiperleucocitarias. LL: tumor mediastinal y derrame pleural.

Citoquímica, inmunofenotipo

Los linfoblastos son positivos a la fosfatasa ácida. Presentan positividad para TdT, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8. Pueden expresar también CD79a, CD13 y CD33.

Genética

Existen rearrreglos clonales del receptor de células T. Además, se presentan anormalidades citogenéticas en 14q11.2, 7q35 y 7p14-15. Hay algunos factores de transcripción asociados, tales como: HOX11, HOX11L2, MYC, TAL1, RBTN1, RBTN2, LYL1.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS

Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños

Definición

Es una neoplasia constituida de linfocitos B pequeños y monomórficos que afecta a la médula ósea, sangre periférica, bazo y ganglios linfáticos. La leucemia linfocítica crónica requiere para su diagnóstico de linfocitosis $> 5 \times 10^9/L$ por más de 3 meses. Los criterios para diagnosticar linfoma de linfocitos pequeños son: linfadenopatías, linfocitos en sangre periférica $< 5 \times 10^9/L$ y que no se presenten citopenias secundarias a infiltración medular.

Epidemiología

Su incidencia es de 2 a 6 casos/100000 personas por año. Es la leucemia más frecuente en adultos de países occidentales.

Localización

Médula ósea y sangre, ganglios linfáticos, hígado y bazo.

Características clínicas

La mayor parte de los enfermos se encuentran asintomáticos. Algunos presentan fatiga, infecciones, anemia hemolítica autoinmune, esplenomegalia, hepatomegalia, adenomegalias e infiltrados extranodales.

Inmunofenotipo

Las células neoplásicas son positivas a CD20, CD22, CD5, CD19, CD79a, CD 23, CD43 e IgM/IgD de superficie.

Genética

Es la neoplasia hematológica que posee mayor predisposición genética. Cuando existe un enfermo, el riesgo de que otro miembro de la familia en primer grado la presente es de 2 a 7 veces mayor. En esta enfermedad hay genes de inmunoglobulinas mutados y no mutados. La alteración genética más frecuente es la del 13q14.3, seguida de otras: trisomía 12, del 11q, del 17p, del 6q. Se expresa ZAP-70 (tirosina cinasa) que correlaciona en 80% de los casos con genes de Ig no mutados y su existencia es de mal pronóstico.

Linfoma de la zona marginal esplénica

Definición

Es una neoplasia de células B compuesta de linfocitos pequeños que rodean y reemplazan los centros germinales de la pulpa blanca esplénica, haciendo que desaparezca el manto folicular y dando origen a una zona periférica marginal compuesta por una gran cantidad de células.

Epidemiología

Comprende el 2% de las neoplasias linfoides. La mayor parte de los enfermos tiene > 50 años.

Localización

Bazo, ganglios linfáticos esplénicos hiliares, médula ósea, sangre periférica.

Características clínicas

Habitualmente los enfermos presentan esplenomegalia, linfocitos vellosos periféricos, anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmune. Son excepcionales las adenomegalias periféricas y la infiltración extranodal.

Inmunofenotipo

Positividad para CD20, CD79a e de IgM superficie. Negatividad a ciclina D1 (excluye linfoma de células del manto), CD5 (excluye LLC), anexina A1 (excluye tricoleucemia), CD10 y BCL-6 (excluye linfoma folicular).

Genética

Se presentan rearrreglos de cadenas pesadas y ligeras. Además se documenta en el 40% de casos la pérdida de 7q31-32, en ocasiones existe disregulación del gen CDK6 y trisomía 8.

Linfoma/leucemia esplénico de células B, inclasificable

Hay entidades que corresponden a padecimientos linfoproliferativos B del bazo, que no entran en las categorías establecidas. Los dos tipos mejor definidos de esta entidad rara y provisional son:

Linfoma esplénico difuso de células B de la pulpa roja

Definición

Es una neoplasia poco frecuente de linfocitos B pequeños, que presenta un patrón difuso de infiltración a nivel de la pulpa roja esplénica y además, infiltra a la médula y a la sangre periférica. Corresponde a una entidad provisional.

Epidemiología

Presentación rara < 1% de LNH.

Localización

Bazo, médula ósea, sangre periférica.

Características clínicas

Se encuentra esplenomegalia y leucocitosis mínima. En ocasiones hay infiltración cutánea.

Inmunofenotipo

Los marcadores positivos característicos son: CD20, CD72 e IgG. Negativos: IgD, anexina A1, CD25, CD5, CD103, CD123, CD11c, CD10, CD23.

Genética

Se presenta la t(9;14)(p13;q32) y mutaciones de P53.

Leucemia de células peludas-variante

Definición

Corresponde a una neoplasia de linfocitos B similar a la tricoleucemia, pero que exhibe características diferentes a nivel citohematológico, inmunofenotípico y de resistencia al tratamiento.

Epidemiología

Incidencia de 0.03/100000 personas por año.

Localización

Bazo, médula ósea, sangre periférica, hígado y ganglios linfáticos.

Características clínicas

Manifestaciones secundarias a anemia y trombocitopenia, además de esplenomegalia.

Citoguímica, inmunofenotipo

Negativa a fosfatasa ácida resistente al tartrato. Marcadores positivos: CD72, CD11c, IgG, CD103, FMC7 y antígenos pan-B. Negativos: CD25, CD123, HC2, anexina A1.

Genética

No hay cambios genéticos específicos. Se reportan anormalidades en 14q32, 8q24 y deleciones de P53.

Linfoma linfoplasmacítico

Definición

Neoplasia de linfocitos B pequeños, linfocitos plasmacitoides y células plasmáticas, que frecuentemente afecta a la médula ósea, y en algunas ocasiones al bazo y los ganglios linfáticos, pero que no llena los criterios requeridos para otra neoplasia linfode B con diferenciación plasmacítica. La macroglobulinemia de Waldenström se presenta en una buena cantidad de enfermos con linfoma linfoplasmacítico (LLP) y se define como un LLP con involucro medular y gammapatía monoclonal IgM.

Epidemiología

Se encuentra en individuos de 60 años o mayores, predominando en el género masculino.

Localización

Médula ósea, ganglios linfáticos, bazo, hígado, sangre periférica.

Características clínicas

Se documenta síndrome anémico, hiperviscosidad, fenómenos autoinmunes por paraproteinemia, crioglobulinemia, neuropatía, diarrea, coagulopatía.

Inmunofenotipo

Los marcadores positivos son: inmunoglobulinas de superficie y citoplásmicas tipos IgM, IgG e IgA, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD25, CD38. Negativos: CD5, CD10, CD103 y CD23.

Genética

Se presenta en pocos casos la t(9;14), en otros la del 6q, trisomía 3, 18 y 4.

Linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT)

Definición

Es un linfoma extranodal compuesto de linfocitos B pequeños morfológicamente heterogéneos, lo cuales incluyen células de la zona marginal, células monocitoides, linfocitos, células similares a inmunoblastos y centroblastos. El infiltrado se da en la zona marginal de los folículos B reactivos y se extiende a la zona interfolicular.

Epidemiología

Constituye del 7 al 8% de todos los linfomas B, y más del 50% de los linfomas gástricos. La mayoría de casos se dan después de los 61 años, con ligero predominio en mujeres.

Localización

Aparato digestivo (aparato que con mayor frecuencia se afecta); de este último el estómago comprende el 85% de casos. Otras estructuras: glándulas salivales, pulmón (14%), cabeza y cuello (14%), anexos oculares (12%), piel (11%), glándula tiroides (4%) y glándulas mamarias (4%).

Características clínicas

La mayoría de los enfermos se presenta con la patología en estadio I o II. La infiltración a médula ósea se da en 2 a 20%. Se afectan múltiples sitios extranodales en 25% de los casos gástricos y en 46% de los casos extragástricos. La infiltración múltiple nodal se presenta en 7.5%. Se puede exhibir paraproteinemia (componente M). Se relaciona a *H. pylori*, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren y sialadenitis epitelial.

Inmunofenotipo

Las células expresan Ig superficie (habitualmente IgM, IgD, rara vez IgA), además de restricción de cadenas ligeras. Hay positividad para CD20, CD79a, CD43, CD11c (débil), CD21 y CD35. En ocasiones hay positividad para CD5. No hay un marcador específico.

Genética

Se presentan rearrreglos de los genes de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas. Las translocaciones más frecuentes son: t(11;18)(q21;q21) que produce la proteína quimérica (API2-MLT1), además de t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21) y t(3;14)(p14.1;q32) que inducen, respectivamente, desregulación transcripcional de BLC-10, MALT1 y FOXP1. Otras alteraciones son: trisomías 3 y 18. Las frecuencias de las alteraciones genéticas cambian dependiendo del lugar afectado por el tumor: t(11;18) se detecta en LNH gástricos y pulmonares, t(14;18) se documenta en lesiones de anexos oculares y glándulas salivales y t(3;14) en linfomas que infiltran la tiroides, anexos oculares y piel.

Linfoma de la zona marginal nodal

Definición

Es una neoplasia nodal de células B que morfológicamente semeja a ganglios linfáticos infiltrados por LNH de la zona marginal de los tipos extranodal o esplénico, pero sin evidencia de enfermedad extranodal o esplénica.

Epidemiología

Corresponde del 1.5 al 1.8 % de todas las neoplasias linfoides. Se presenta a una edad promedio de 60 años, con relación H:M similar. Puede afectar a niños.

Localización

Ganglios linfáticos periféricos, ocasionalmente médula ósea y sangre periférica.

Características clínicas

Linfadenopatía periférica asintomática. Siempre hay que descartar diseminación nodal de un linfoma extranodal MALT.

Inmunofenotipo

Expresan marcadores pan-B. Puede existir en el 50% de casos coexpresión de CD43.

Genética

Hay rearrreglos de las familias VH3 y VH4 de los genes de inmunoglobulinas. Ocasionalmente se presentan trisomías 3, 18 y 7.

Linfoma de la zona marginal pediátrico

Tiene predominio en hombres (relación H:M, 20:1), como enfermedad asintomática y localizada (90% de enfermos en estadio I) en cabeza y cuello. La histología y el inmunofenotipo son similares a los del adulto. Para efectuar el diagnóstico diferencial entre esta entidad y la hiperplasia de la zona marginal (que también expresa CD43) se requiere la determinación de rearrreglos clonales de la cadena pesada de inmunoglobulinas.

Linfoma folicular

Definición

Neoplasia compuesta de células B del centro folicular (centro germinal), típicamente centrocitos y centroblastos, que adoptan, al menos de forma parcial, un patrón folicular. Si existen áreas difusas o células blásticas, hay que hacer diagnóstico diferencial con LDCG.

Epidemiología

Corresponde alrededor de 20% de todos los linfomas. Su edad de presentación es la sexta década de la vida. Tiene una relación H:M 1:1.7.

Localización

Ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, sangre periférica, anillo de Waldeyer. En algunas ocasiones infiltra piel, aparato digestivo, anexos oculares, glándulas mamarias y testículos.

Características clínicas

Habitualmente los pacientes cuentan con enfermedad diseminada al diagnóstico y esplenomegalia. Solo 33% de los enfermos se presentan en estadios I o II al diagnosticarse. Por lo demás se encuentran generalmente asintomáticos.

Inmunofenotipo

Las células neoplásicas expresan Ig de superficie (IgM, IgD, IgG y rara vez IgA). Además presentan marcadores B positivos (CD19, CD20, CD22, CD79a) y positividad a BCL-2, BCL-6 y CD10. Son negativas a CD5 y CD43. Morfológicamente se clasifican en grados I, II y III. Grado I: 0 a 5 centroblastos/campo (40x), grado II: 6 a 15 centroblastos/campo y grado III > 15 centroblastos/campo. El grado 3 se subdivide en A (con centrocitos) y B (sin centrocitos).

Genética

Se presentan rearrreglos de los genes de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas. La translocación más frecuente es t(14;18)(q32;q21) (80% de casos) que induce la desregulación de BCL-2. Otras alteraciones son: trisomía 7 y 18, pérdidas de 1p, 6q, 10q y 17p. En 15% de los casos se ubica el rearrreglo de BCL-6 y en 40% mutaciones de BCL-6 5'.

Linfoma folicular pediátrico

Se presentan con adenomegalias en región cervical. Las diferencias con el linfoma folicular del adulto son: enfermedad localizada, presentación como grado 3 y baja expresión de BCL-2 y t(14;18).

Linfoma primario cutáneo del centro folicular

Definición

Corresponde a una neoplasia de células del centro folicular (centrocitos, y cantidad variable de centroblastos), con patrones de crecimiento folicular, difuso o mixto, que se presenta habitualmente en cabeza o cuello. Los linfomas cutáneos B con un patrón de crecimiento difuso y proliferación exclusiva de centroblastos e inmunoblastos, independientemente del sitio infiltrado, se clasifican como LDCG B primarios cutáneos, tipo pierna.

Epidemiología

Es el tipo más frecuente de linfoma cutáneo B. Edad promedio de presentación: 51 años. Relación H:M 1.5/1.

Localización

Lesiones solitarias en piel cabelluda, tronco, 5% en piernas y 15% diseminadas.

Características clínicas

Placas eritematosas o violáceas firmes rodeadas de pápulas, también, eritematosas. La superficie de la piel es suave y en raras ocasiones se ulcera.

Inmunofenotipo

Los marcadores positivos son: CD20, CD79a, BCL-6 y CD10. Habitualmente no expresan inmunoglobulinas.

Genética

Se presentan rearrreglos de genes de inmunoglobulinas, rearrreglos de BCL-2, amplificación del gen REL, delección 14q32.33.

Linfoma de células del manto

Definición

Neoplasia de células B compuesta de células linfoides monomórficas pequeñas a medianas, con contornos nucleares irregulares y con la translocación CCND1 presente.

Epidemiología

Comprende del 3 al 10% de todos los LNH. La edad promedio es de 60 años y hay predominio masculino 2:1.

Localización

Principalmente los ganglios linfáticos, pero también bazo, médula ósea, aparato digestivo, anillo de Waldeyer.

Características clínicas

La mayor parte de los enfermos se presenta en estadios clínicos avanzados (III o IV) y se documentan adenomegalias, hepato y esplenomegalia e infiltración medular. Pueden presentar linfocitosis importante.

Inmunofenotipo

Expresan IgM/IgD de superficie, con restricción kappa/lambda. Positivos a CD5, FMC-7, CD43, BCL-6 y cilina D1. Negativos a BCL-6, CD10 y CD23.

Genética

Se presentan rearrreglos de los genes de inmunoglobulinas. La translocación característica es t(11;14)(q13;q32), que da lugar a la expresión desregulada de cilina D1. Otras alteraciones son: trisomía 12; ganancias de 3q26, 7p21 y 8q24; además de pérdidas de 1p13-p31, 6q23-q27, 9p21, 11q22-q23, 13q11-q13, 13q14-q34 y 17p13.

Linfoma difuso de células grandes B, NEOC

Definición

Es una neoplasia de células B grandes, con tamaño nuclear igual o mayor al del núcleo de un macrófago o dos veces mayor al de un linfocito, que presenta un patrón de crecimiento difuso. Se estableció esta entidad para todos aquellos linfomas que no pertenecen a las clasificaciones definidas.

Epidemiología

Comprende el 25-30% de todos los LNH del adulto. Edad promedio de presentación: séptima década de la vida. Ligero predominio en varones.

Localización

Pueden presentarse de forma nodal o extranodal (40% de todos los casos). El sitio extranodal más frecuente es el aparato digestivo. Otros son: hueso, testículo, bazo, anillo de Waldeyer, glándulas salivales, tiroides, hígado, riñón, glándulas suprarrenales.

Características clínicas

Se presenta como un tumor de rápido crecimiento, habitualmente asintomático. La mitad de los enfermos se diagnostican en estadios I o II.

Inmunofenotipo

Expresa marcadores pan-B: CD19, CD20, CD22 y CD79a. Se documentan inmunoglobulinas de superficie y citoplásmicas (IgM>IgG>IgA). CD30 puede ser positivo en la variante anaplásica. Otros marcadores positivos son CD10, BCL-6, IRF4/MUM1. Tiene un Ki67 alto (>90%). Por el inmunofenotipo se dividen en LDCG tipo centro germinal y no tipo centro germinal. La expresión de BCL-6 y CD10 caracterizan al tipo germinal. Existen diferentes variantes morfológicas: centroblastica, inmunoblastica, anaplásica y otras raras.

Genética

Existen rearrreglos de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas, además de hipermutaciones somáticas: PIMI, MYCV, RHOH/TTF, PAX5. Más del 30% de los casos exhiben anomalías de la región 3q27 (translocación del gen BCL-6). En 20 a 30% el gen de BCL-2 se encuentra mutado.

Linfoma difuso de células grandes B rico en células T/histiocitos

Definición

Se caracteriza por un grupo limitado de células B atípicas rodeadas por un medio compuesto de linfocitos T e histiocitos.

Epidemiología

Corresponde < 10% de los LDCG B.

Localización

Afecta a los ganglios linfáticos, médula ósea, hígado y bazo.

Características clínicas

Los enfermos presentan fiebre, astenia, esplenomegalia y/o hepatomegalia. Generalmente se encuentran con estadio clínico avanzado y un IPI (índice pronóstico internacional) intermedio o alto. Esta entidad es refractaria a la quimioterapia.

Inmunofenotipo

Las células expresan marcadores pan-B, además de BCL-6, BCL-2 y EMA. Los histiocitos son positivos a CD68 y los linfocitos T a CD3, CD5.

Genética

Las alteraciones más frecuentes son las que implican a 4q y 19p.

Linfoma difuso de células grandes B primario de sistema nervioso central

Definición

Representa a linfomas difusos de células grandes B primarios intracerebrales o intraoculares, excluyendo a los linfomas de duramadre, linfomas de células grandes B intravasculares y linfomas secundarios.

Epidemiología

Comprende < 1% de los LNH y aproximadamente 2-3% de los tumores cerebrales.

Localización

Más del 60% se presentan supratentoriales. En 20 a 40% de los enfermos la enfermedad es múltiple. Veinte por ciento de los enfermos desarrolla lesiones intraoculares. La diseminación a sitios extraneurales es rara.

Características clínicas

Cincuenta a ochenta por ciento de los pacientes presentan alteraciones neurológicas focales. Se documentan síntomas neuropsiquiátricos en 20 a 30% de los casos. La localización ocular se acompaña de visión borrosa.

Inmunofenotipo

Marcadores positivos: CD20, CD22, CD79a, CD 10 (10% de enfermos), BCL-6, IRF4/MUM1 y BCL-2.

Genética

Se exhiben hipermutaciones somáticas, t(14;18), t(8;14), BCL-2, MALT1, deleciones en 6q, ganancias de 12q, 22q y 18q21.

Linfoma difuso de células grandes B primario cutáneo, tipo pierna

Definición

Neoplasia constituida de células B grandes, frecuentemente desarrollada en las piernas.

Epidemiología

Corresponde al 4% de los linfomas primarios cutáneos y al 20% de los linfomas primarios cutáneos de células B.

Localización

Afecta a las piernas, pero 10 a 15% crecen en otros sitios.

Características clínicas

Se presenta como un tumor rojo en una o ambas extremidades inferiores. Frecuentemente se diseminan a sitios extracutáneos.

Inmunofenotipo

Se presentan Ig, CD20, CD79a, BCL-2 y IRF4/MUM1 positivos.

Genética

Los hallazgos son similares a los encontrados en el LDCG B. Hasta en el 67% de casos se presenta la delección de 9q21.3.

Linfoma difuso de células grandes del anciano EBV positivo

Definición

Es una neoplasia de células linfoides B, positiva a EBV, que se documenta en mayores de 50 años que no tengan antecedentes de inmunodeficiencias ni linfomas previos.

Epidemiología

En Asia corresponde al 8 a 10% de los LDCG B del anciano. Edad de presentación promedio 71 años, con un porcentaje mayor en > 90 años (20 a 25% de todos los casos).

Localización

Setenta por ciento de los enfermos tiene enfermedad extranodal (piel, pulmones, estómago), con o sin infiltración a ganglios linfáticos. Treinta por ciento de los pacientes sufren de enfermedad nodal sin afección extranodal.

Características clínicas

Son variables. La mitad de los enfermos al diagnóstico exhiben IPI intermedio alto o alto.

Inmunofenotipo

Positivos a CD20 y CD79a, negativos a BCL-6 y CD10. IRF/MUM1 frecuentemente es positivo. Existe también, positividad para LMP1 y EBNA-2 en 94 y 28% de los casos, respectivamente.

Genética

Se puede documentar clonalidad para los genes de inmunoglobulinas.

Linfoma difuso de células grandes B asociado a inflamación crónica

Definición

Neoplasia linfoide que se presenta en el contexto de inflamación crónica, mostrando además asociación con EBV. La mayoría de casos se presenta en cavidades corporales. El linfoma asociado a pitorax es el prototipo de esta patología.

Epidemiología

El tiempo de latencia entre el inicio de la inflamación crónica y el proceso linfoproliferativo es de aproximadamente 10 años. La edad promedio de presentación es de 65-70 años. La mayoría de linfomas asociados a pitorax se han descrito en Japón.

Localización

Cavidad pleural, hueso (fémur), tejidos blandos de articulaciones y periarticulares. Se distingue del linfoma primario de derrame debido a que en aquella condición solo se presenta derrame seroso linfomatoso y no existe tumor.

Características clínicas

Los enfermos con linfoma asociado a pitorax tienen dolor torácico, fiebre y diferentes manifestaciones clínicas respiratorias. El exámen radiográfico documenta un tumor en la pleura o pleura y pulmón. Los enfermos que presentan la neoplasia en hueso, articulaciones, piel o tejidos periarticulares exhiben un tumor de crecimiento progresivo, habitualmente doloroso.

Inmunofenotipo

La mayoría de casos resulta positivo a CD20 y CD79a. En algunas ocasiones IRF4/MUM1 y CD30 son también, positivos. Se documenta, además expresión de EBER, LMP1 y EBNA-2. Negatividad a CD15.

Genética

Se presentan mutaciones de P53 hasta en 70% de los pacientes. El cariotipo frecuentemente es complejo y se encuentra un gen inducible por interferón (IFI-27) que se vincula estrechamente con los procesos inflamatorios crónicos.

Granulomatosis linfomatoide

Definición

Es una enfermedad linfoproliferativa angiocétrica y angiodestructiva que infiltra tejidos extranodales y se compone de linfocitos B EBV positivos.

Epidemiología

Es una entidad rara, que se presenta en los adultos, con predominio en el género masculino (2:1).

Localización

La más frecuente a nivel pulmonar (90%). Otros sitios son: cerebro, riñón, hígado, piel.

Características clínicas

Habitualmente secundarias a la alteración pulmonar: tos, disnea, dolor torácico o alteraciones neurológicas.

Inmunofenotipo

Positivos: CD20, CD30, LMP1. Negatividad a CD15.

Genética

Se documenta clonalidad en los genes de inmunoglobulinas.

Linfoma primario de células grandes B primario mediastinal (tímico)

Definición

Es un linfoma de células B que se desarrolla en el mediastino.

Epidemiología

Corresponde al 2 a 4% de los LNH. Se presenta en mujeres adultas jóvenes (promedio 35 años).

Localización

Crece a partir del timo. Habitualmente infiltra ganglios cervicales o supraclaviculares. Se requiere descartar infiltración medular o en otros sitios ganglionares para excluir a LDCG B sistémicos con infiltración mediastinal secundaria.

Características clínicas

Manifestaciones ocasionadas por tumor mediastinal, es frecuente el síndrome de vena cava superior. Con la progresión se puede infiltrar cualquier órgano.

Inmunofenotipo

Expresa antígenos B: CD19, CD20, CD22, CD79a, pero no inmunoglobulinas. Otros positivos son: CD15 (ocasionalmente), CD30, IRF4/MUM1, CD23, CD10, BCL-6, antígeno MAL, CD54, CD95, TRAF1 y REL.

Genética

Además de la clonalidad de genes de inmunoglobulinas, se presentan ganancias en el cromosoma 9p24, Xp11.4-21, Xq24-26. Otros genes que se expresan son: REL, BCL-11A, JAK2, PDL1, PDL2; inactivación de genes de p16^{INK4a} y p53. En esta neoplasia se encuentran constitutivamente activados NFκB y JAK-STAT.

Linfoma de células grandes B intravascular

Definición

Es un linfoma raro, que se caracteriza por crecimiento de las células del linfoma dentro del lumen de los vasos sanguíneos, particularmente capilares.

Epidemiología

La edad promedio de presentación es de 67 años. Relación H:M 1.1:1.

Localización

Puede presentarse prácticamente en cualquier órgano. Habitualmente exhibe una gran diseminación.

Características clínicas

Hay dos patrones de manifestaciones clínicas: la forma del oeste con sintomatología relacionada al órgano afectado (predominantemente neurológica o cutánea) y la variante asiática que implica falla orgánica múltiple, hepato y esplenomegalia, pancitopenia y síndrome hemofagocítico. Existen síntomas B frecuentemente. Con los procedimientos habituales de estadificación existen un gran número de falsos negativos.

Inmunofenotipo

Se presentan marcadores de células B, además de coexpresión de CD5 (38% de casos) y CD10 (13% de casos). El patrón de crecimiento intravascular se debe a pérdida de moléculas de adhesión CD29 y CD59.

Genética

Hay clonalidad de los receptores de inmunoglobulinas; sin embargo, las anomalías cariotípicas se han estudiado en pocos casos.

Linfoma de células grandes B ALK positivo

Definición

Es una neoplasia de células B de tipo inmunoblástico ALK positivas, que en ocasiones presentan diferenciación plasmablástica.

Epidemiología

Es un linfoma muy raro (<1% de los LDCG B), con menos de 40 casos reportados. Se da con mayor frecuencia en hombres.

Localización

Predominantemente en ganglios o tumor mediastinal. Otros sitios: nasofaringe, lengua, estómago, hueso y tejidos blandos.

Características clínicas

La mayor parte de enfermos se encuentra en estadios clínicos III o IV al momento del diagnóstico.

Inmunofenotipo

Se documenta positividad a ALK en gránulos citoplásmicos. Otros marcadores positivos: EMA, CD138, Vs38. CD30, Por su parte, marcadores específicos de línea celular como CD3, CD20, CD79a son negativos. Se tiene que efectuar diagnóstico diferencial con linfoma anaplásico de células grandes T/nulas ALK positivo y con linfomas inmunoblásticos/plasmablásticos ALK negativos.

Genética

Se documenta t(2;17)(p23;q23) que produce la proteína quimérica CLTC-ALK (clatrina-ALK). Algunos casos exhiben t(2;5) como en el caso de los linfomas anaplásicos de células grandes T/nulas ALK positivos.

Linfoma plasmablástico

Definición

Es una proliferación difusa de células similares a los inmunoblastos B, pero con marcadores inmunofenotípicos de células plasmáticas. Originalmente descrito en la cavidad oral, pero puede presentarse en otros sitios extranodales.

Epidemiología

Tiene su mayor incidencia en pacientes VIH positivos. La edad promedio de presentación es de 50 años.

Localización

Se encuentra frecuentemente en cavidad oral, senos paranasales, órbitas, piel, tejidos blandos y aparato digestivo.

Características clínicas

Son enfermos que tienen estadios III o IV al diagnóstico, con IPI intermedio alto o alto.

Inmunofenotipo

Positividad a CD138, CD38, Vs38c, IRF4/MUM1, EMA, ALK y CD79a. Negativos: CD45, CD20, PAX5. Ki67 es > 90% y el FISH para EBV EBER es positivo en 60-75% de enfermos.

Genética

Se presentan rearrreglos del gen de inmunoglobulinas.

Linfoma de células grandes B derivado de enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a HHV-8.

Definición

Proliferación monoclonal de células linfoides infectadas por HHV-8 semejantes a plasmablastos, que expresan IgM y que se derivan del contexto de una enfermedad de Castleman multicéntrica. Se asocia frecuentemente a VIH. Se utiliza el término de plasmablastos para designar a las células neoplásicas de este linfoma debido a que dichas células morfológicamente son similares a las células plasmáticas y tienen Ig citoplásmica en gran cantidad, pero realmente corresponden a células vírgenes productoras de IgM, sin hipermutación somática. Este linfoma debe distinguirse del plasmablástico de la cavidad oral y de otros sitios extranodales que presenta genes de Ig hipermutados y con especificidad de clase.

Epidemiología

Se desarrolla principalmente en enfermos VIH y en áreas en donde es endémico el HHV-8 (África y países Mediterráneos).

Localización

Ganglios linfáticos y bazo, pero puede diseminarse a cualquier órgano.

Características clínicas

Son enfermos inmunocomprometidos, con adenomegalias y esplenomegalia masiva, frecuentemente padecen sarcoma de Kaposi.

Inmunofenotipo

Expresa positividad para IgM superficie, con restricción de cadenas lambda, CD20 +/-, CD38-/+ Además presenta tinción nuclear para LANA-1, IL-6. Negativos: CD79a, CD138, CD27 y EBER

Genética

Los genes de inmunoglobulinas no están mutados. Se presenta activación de la vía de señalización del receptor de la IL-6. No hay anomalías citogenéticas reportadas.

Linfoma primario de derrame

Definición

Es una neoplasia de células B que se presenta como derrame seroso sin tumor. Se asocia universalmente con el HHV-8. Frecuentemente se presenta en el contexto de inmunodeficiencias. De forma secundaria se pueden originar, ocasionalmente, tumores sólidos en la pleura adyacente.

Epidemiología

Se presenta en hombres jóvenes infectados por VIH. Es frecuente la coinfección con EBV. Se ha reportado también en receptores de órganos sólidos. En individuos inmunocompetentes afecta a los ancianos.

Localización

Se desarrolla en cavidades pleural, pericárdica y peritoneal. Otros sitios: aparato gastrointestinal, piel, pulmón, sistema nervioso central y ganglios linfáticos.

Características clínicas

Los enfermos exhiben derrames, sin adenomegalias ni organomegalias. En la mitad de los pacientes se encuentra sarcoma de Kaposi. En ocasiones se relaciona con la enfermedad de Castleman multicéntrica.

Inmunofenotipo

Positivos: CD45, HLA-DR, CD30, CD38, Vs38, CD138, EMA y LANA. En ocasiones hay expresión aberrante de marcadores T/NK. Negativos: CD19, CD20, CD79a. El fenotipo aberrante de esta neoplasia hace difícil el diagnóstico, ya que los marcadores no son específicos para un linaje celular.

Genética

Hay clonalidad de los genes de inmunoglobulinas e hipermutaciones. En ocasiones se presentan rearrreglos de los receptores de células T (infidelidad genómica). Hasta el momento no hay reportes de anomalías cromosómicas recurrentes.

Linfoma Burkitt

Definición

Linfoma B que tiene un crecimiento acelerado y que puede presentarse como linfoma extranodal o leucemia. La translocación que implica a MYC es altamente característica pero no específica. Para establecer el diagnóstico, no tiene valor ningún elemento aislado (morfología, inmunofenotipo o análisis genético), sino la combinación de ellos.

Epidemiología

Hay tres variantes con diferentes características clínicas, morfológicas y biológicas: endémica, esporádica y asociada a inmunodeficiencia. La forma endémica se presenta en África Ecuatorial y en Nueva Guinea (áreas endémicas de paludismo), con un pico de incidencia entre los 4 y los 7 años, con relación H:M 2:1, se asocia en la mayoría de casos a EBV. La forma esporádica se documenta en otras partes del mundo, en niños y adultos y existe asociación de ella con EBV en el 20% de los enfermos. La variante asociada a inmunodeficiencia se relaciona principalmente a VIH y en 30% de los pacientes tiene positividad a EBV.

Localización

Se ubica en sitios extranodales, con frecuencia infiltra el sistema nervioso central. En la variante endémica afecta la mandíbula y otros huesos faciales (órbitas), íleo distal, ciego, gónadas, riñones, huesos largos, tiroides, glándulas salivales y mamarias. En ocasiones se documenta la variedad leucémica. La forma esporádica exhibe tumores voluminosos en abdomen, principalmente en la región íleo-cecal, además de ovarios, riñones y glándulas mamarias (presentación bilateral en la pubertad, embarazo o lactancia). La variante asociada a inmunodeficiencia tiene predominio nodal y medular.

Características clínicas

Las manifestaciones son diferentes de acuerdo a la variedad. Frecuentemente existe enfermedad voluminosa, con una tasa de crecimiento sumamente acelerada. Los enfermos pediátricos se estadifican con el sistema de Murphy *et al.* Setenta por ciento de los enfermos se diagnostican en estadios III o IV. Habitualmente se complican con síndrome de lisis tumoral.

Inmunofenotipo

En las formas tumoral y leucémica son positivos: CD19, CD20, CD22, CD10, BCL-6, CD38, CD77, CD43 e IgM de membrana. Exhiben Ki67 cercano al 100%.

Genética

La translocación más frecuente es la t(8;14), seguida de: t(8;22) y t(2;8), que dan lugar a desregulación de c-MYC. Otras alteraciones se presentan en: p16^{INK4a}, TP53, p73, BAX, p130/RB2 y BCL-6.

Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma Burkitt

Definición

Neoplasia que presenta características del LDCG B y el linfoma Burkitt en relación a comportamiento clínico, morfología, inmunofenotipo y cariotipo. Son entidades agresivas.

Epidemiología

Poco frecuentes y se presentan en los adultos.

Localización

Predominantemente extranodal.

Características clínicas

Se documentan adenomegalias y lesiones tumorales en sitios extranodales. Algunos enfermos cuentan con presentación leucémica.

Inmunofenotipo

Positivos: CD19, CD20, CD22, CD79a, Ig de superficie, CD10, BCL-6 y BCL-2. Ki67 varía de 50 a 100%.

Genética

Treinta a cincuenta por ciento de casos exhiben t(8;14) y 15% la translocación de BCL-2. En algunas ocasiones se documenta la translocación de BCL-6.

Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma Hodgkin clásico

Definición

Linfoma B con características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas intermedias entre LDCG B (principalmente del tipo mediastinal) y LH clásico.

Epidemiología

Se documenta con mayor frecuencia en hombres jóvenes (20 a 40 años de edad).

Localización

El sitio más frecuente es el mediastino anterior, con o sin infiltración a ganglios supraclaviculares. Otros sitios: pulmón, hígado, bazo, médula ósea.

Características clínicas

Habitualmente se documenta síndrome de vena cava y dificultad respiratoria.

Inmunofenotipo

Positivos: CD45, CD30, CD15, CD20, CD79a, PAX5, OCT-2, BOB.1, BCL-6, MAL.

Genética

Se exhiben alteraciones correspondientes a los dos tipos de linfoma, sin especificidad alguna.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS MADURAS T Y NK

Enfermedades linfoproliferativas de células T EBV positivas del niño

Hay dos tipos diferentes de estas entidades:

Enfermedad linfoproliferativa sistémica EBV positiva de células T del niño

Definición

Corresponde a una enfermedad grave de niños y adultos jóvenes caracterizada por la proliferación de linfocitos T infectados por EBV, con un fenotipo activado citotóxico. La patología tiene una progresión rápida, con evolución a falla orgánica múltiple, sepsis y muerte. Se puede presentar en el contexto de una infección aguda o crónica por EBV.

Epidemiología

Tiene predominio en naciones asiáticas. También se ha reportado en México y en otros países occidentales.

Localización

Es una enfermedad sistémica, los sitios afectados son: hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y pulmones.

Características clínicas

Individuos previamente sanos presentan inicio agudo de fiebre y malestar general. Posteriormente se documenta hepato y esplenomegalia, adenomegalias y falla hepática. Existe pancitopenia y se complica con síndrome hemofagocítico, coagulopatía, falla orgánica múltiple y sepsis.

Inmunofenotipo

Positivos: CD2, CD3, TIA1, CD8 (infección aguda), CD4 (infección crónica), EBER. Negativo: CD56.

Genética

Se presentan rearrreglos de genes de receptor de linfocito T. No hay anormalidades genéticas recurrentes documentadas.

Linfoma tipo Hydroa vacciniforme

Definición

Es un linfoma cutáneo de células T, que se presenta en niños y se asocia a hipersensibilidad solar. Al igual que otros linfomas relacionados a EBV, esta condición se debe a una respuesta inmune citotóxica defectuosa contra EBV.

Epidemiología

Se observa en niños y adolescentes de Asia, América y México.

Localización

Afecta a la piel expuesta al sol.

Características clínicas

Consiste en una erupción papulovesicular que se ulcera y cicatriza. Con la progresión de la patología se puede presentar fiebre, adenomegalias, hepato y esplenomegalia.

Inmunofenotipo

Las células exhiben fenotipo de células T citotóxicas, a veces NK, con expresión de CD56, además de positividad a EBER.

Genética

La mayoría de casos cuentan con rearrreglos clonales de genes del receptor de células T.

Leucemia/linfoma de células T del adulto

Definición

Neoplasia T periférica diseminada compuesta de linfocitos pleomórficos, causada por el virus tipo I de la leucemia humana de células T.

Epidemiología

Es endémico en el suroeste de Japón, el Caribe y África central. La edad promedio es de 58 años y la relación H:M es 1.5:1.

Localización

Ganglios linfáticos, piel (principal órgano extranodal).

Características clínicas

Hay 4 variedades: aguda, linfomatosa, crónica y quiescente. La forma aguda corresponde a un proceso leucémico, la forma linfomatosa se caracteriza por linfadenopatía sin involucro medular, la variedad crónica consiste en una erupción dérmica exfoliativa y la forma quiescente presenta cuenta leucocitaria con > 5% de células neoplásicas y lesiones pulmonares o dérmicas.

Inmunofenotipo

Positivos: CD2, CD3, CD5, CD4, CD25, CD30. Negativos: ALK.

Genética

Se expresa la proteína Tax, además de CREB. Se presentan otras alteraciones citogenéticas no específicas.

Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal

Definición

Es un linfoma predominantemente extranodal, que se caracteriza por daño y destrucción vasculares, necrosis, fenotipo citotóxico y asociación a EBV.

Epidemiología

Se presenta en Asia, México, Centroamérica y Sudamérica. Más frecuente en hombres que en mujeres.

Localización

Sitio más frecuente: tracto aerodigestivo superior (fosas nasales, nasofaringe, senos paranasales, paladar). Otros sitios: piel, tejidos blandos, aparato digestivo y testículos, ocasionalmente en ganglios linfáticos.

Características clínicas

La presentación prototipo (nasal) cursa con sensación de obstrucción, epistaxis, destrucción centrofacial y rápida diseminación local. Los linfomas que se presentan en otros sitios diferentes al tracto aerodigestivo superior se denominan linfomas de células NK/T extranasales.

Inmunofenotipo

Positivos: CD2, CD56, CD3 citoplásmico, CD43, CD45RO, HLA-DR, CD25, FAS, granzima y perforina. Ocasionalmente hay positividad a CD7 o CD30. Negativos: CD4, CD5, CD8, CD16 y CD57.

Genética

La alteración más frecuente es la del 6(q21,q25). Otras son: ganancia de 2q, pérdidas de 1p36.23-p36.33, 6q16.1-q27, 4q12, 5q34-q35.3, 7p21.3-q22.1, 11q22.3-q23.3 y 15q11.2-q14.

Linfoma de células T asociado a enteropatía

Definición

Es un tumor gastrointestinal de linfocitos T intraepiteliales. La mucosa intestinal adyacente presenta atrofia vellosa e hiperplasia de criptas. Cuanta con una variante (tipo II) que ocurre esporádicamente y sin riesgo dado por enfermedad celiaca.

Epidemiología

Incidencia rara, se presenta en áreas donde hay predominio de la enfermedad celiaca.

Localización

Yeyuno e íleon, otros lugares: duodeno, estómago, colon.

Características clínicas

Puede haber antecedente infantil de enfermedad celiaca. Cursa con dolor abdominal, perforación intestinal en ocasiones y ulceraciones.

Inmunofenotipo

Positivos: CD3, CD5, CD103, CD30. El tipo II presenta positivos: CD3, CD8, CD56.

Genética

Más del 90% de enfermos exhiben el genotipo HLA-DQA1*0501, DQB1*0201. Se documentan amplificaciones de 9q31.3, del 16q12.1 y ganancias en 1q y 5q.

Linfoma de células T hepatoesplénico

Definición

Es una neoplasia extranodal y sistémica derivada de linfocitos T citotóxicos, que presenta receptor de células T $\gamma\delta$.

Epidemiología

Corresponde a < 1% de todos los linfomas. Pico de presentación en adolescentes y adultos jóvenes, con predominio en hombres.

Localización

Bazo, hígado, médula ósea, sin adenomegalias.

Características clínicas

Cursa con síntomas sistémicos, hepato y esplenomegalia, pancitopenia.

Inmunofenotipo

Positividad: CD3, CD56, CD8. Negativos: CD4 y CD5.

Genética

Exhibe isocromosoma 7q, amplificaciones de 7q, trisomía 8 y pérdida del cromosoma sexual.

Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea

Definición

Es un linfoma de células T citotóxicas que infiltran preferentemente los tejidos subcutáneos.

Epidemiología

Corresponde a < 1% de todos los LNH. Predomina en mujeres y en ocasiones se asocia a enfermedades autoinmunes.

Localización

Nódulos subcutáneos en extremidades y tronco.

Características clínicas

Se presentan nodulaciones subcutáneas y en 50% de los enfermos manifestaciones sistémicas. Existen citopenias, alteraciones en pruebas de funcionamiento hepático, hepato y esplenomegalia y síndrome hemofagocítico en 15 a 20% de pacientes.

Inmunofenotipo

Positivos: CD8, TIA1, granzima, perforina.

Genética

No hay alteraciones genéticas específicas.

Micosis fungoides

Definición

Es un linfoma de células T primario de la piel, caracterizado por infiltrados de linfocitos T pequeños y medianos con núcleo cerebriforme. El término de micosis fungoides se aplica solo a los casos con parches, placas y tumores o para variantes con curso clínico similar.

Epidemiología

Es el linfoma T cutáneo más frecuente, con 50% de casos de todas estas neoplasias. La mayor parte de los enfermos son adultos, la relación H:M es de 2:1.

Localización

Por definición se localiza en la piel. En etapas avanzadas se puede presentar diseminación a ganglios, hígado, bazo, pulmones, médula ósea y sangre.

Características clínicas

Tiene un curso indolente con escasa progresión en años o décadas desde parches, continuando con placas y eventualmente formando tumores. En fases avanzadas, la enfermedad se disemina a ganglios y otros órganos.

Inmunofenotipo

Positivos: CD2, CD3, CD4, CD5, TCR β , CLA (antígeno linfocitario cutáneo). Negativos: CD8.

Genética

Hay rearrreglos clonales del TCR (receptor de células T). Se documentan cariotipos complejos. Se presenta activación constitutiva de STAT3 e inactivación de CDKN2A/p16^{INK4a} y de PTEN.

Síndrome de Sézary

Definición

Presenta la tríada de eritrodermia, linfadenopatía generalizada y presencia de células T clonales neoplásicas en la piel (células de Sézary), ganglios linfáticos y sangre periférica. Además, se requieren uno o más de los siguientes criterios: cuenta absoluta de células de Sézary de al menos 1000/mm³, expansión de la población de células T (que origina una relación CD4/CD8 de más de 10) y/o pérdida de uno o más antígenos de células T.

Epidemiología

Es una enfermedad rara, corresponde a < 5% de todos los linfomas T cutáneos. Predomina en hombres mayores de 60 años.

Localización

Corresponde a una leucemia.

Características clínicas

Se documenta eritrodermia, linfadenopatía generalizada, prurito, alopecia, ectropion, hiperqueratosis palmar y plantar y onicodistrofia. Hay incremento sustancial de segundas neoplasias, cutáneas o sistémicas.

Inmunofenotipo

Positivos: CD2, CD3, TCR β , CD4 y CD5. Las células de Sézary expresan el antígeno CLA y CCR4.

Genética

Se presentan translocaciones no balanceadas y deleciones de 1p, 6q, 10q, 17p y 19. Es frecuente que haya inactivación de TP53 y p16^{INK4a}.

Enfermedades linfoproliferativas primarias cutáneas de células T CD30 positivas

Corresponden al segundo grupo más frecuente de linfomas T cutáneos (alrededor de 30% de todos los casos). Comprenden al linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico y a la papulosis linfomatoide. Estas dos entidades exhiben características histopatológicas y fenotípicas traslapadas y en ocasiones las manifestaciones clínicas y su curso son básicas para efectuar el diagnóstico.

Linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico

Definición

Es una neoplasia compuesta de células grandes con morfología anaplásica, pleomórfica o inmunoblástica, que expresan el antígeno CD30 en >75%. Los enfermos no tienen que tener antecedentes de micosis fungoides, en caso de previamente hubieran tenido tal patología, se consideraría transformación de micosis fungoides a fase tumoral, que puede exhibir o no el antígeno CD30. Además, hay que hacer diagnóstico diferencial con el linfoma de células grandes anaplásico, ALK positivo con involucro cutáneo.

Epidemiología

Es el segundo tipo más frecuente de linfoma cutáneo. La edad promedio de presentación es de 60 años. La relación H:M es 2-3:1.

Localización

Piel, predominantemente en: tronco, cara, extremidades y glúteos.

Características clínicas

La mayor parte de enfermos presentan nódulos o tumores localizados, algunas ocasiones pápulas, que a veces se ulceran. En 20% de los pacientes se presentan lesiones multifocales. Ocasionalmente pueden documentarse regresiones espontáneas parciales o completas. La diseminación extracutánea se observa en 10% de los casos.

Inmunofenotipo

Positivos: CD4, granzima B, perforina, TIA1, CD30 (>75% de pacientes), CLA. Negativos: CD8 (solo en 5% positivo), EMA y ALK. La coexpresión de CD56 es rara.

Genética

Se documentan rearrreglos del TCR; sin embargo, no se han identificado alteraciones citogenéticas específicas y consistentes.

Papulosis linfomatoide

Definición

Neoplasia dérmica crónica, recurrente, que presenta habitualmente autoregresión, compuesta de células grandes atípicas, anaplásicas o similares a las células de la enfermedad de Hodgkin, en un contexto celular inflamatorio.

Epidemiología

Se presenta en adultos (alrededor de 45 años), con relación H:M de 2-3:1.

Localización

Piel, principalmente a nivel de tronco y extremidades, ocasionalmente en la mucosa oral.

Características clínicas

Se presentan lesiones dérmicas papulares, papulonecróticas y/o nodulares, las cuales desaparecen de forma espontánea en 3 a 12 semanas, dejando cicatrices superficiales. La duración de la enfermedad puede ir desde algunos meses hasta más de 40 años. En algunas circunstancias la patología es precedida, acompañada o seguida de otro tipo de linfoma maligno (generalmente micosis fungoides, linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico o linfoma Hodgkin).

Inmunofenotipo

Positivos: CD4, granzima B, perforina, TIA1, CD30 (>75% de pacientes), CLA. Negativos: CD8 (solo en 5% positivo), EMA y ALK. La coexpresión de CD56 es rara. En algunas ocasiones se documentan células atípicas con núcleo cerebriforme que expresan CD3 y CD4.

Genética

Se documentan rearrreglos del TCR; sin embargo, al igual que con el linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico no se han identificado alteraciones citogenéticas específicas y consistentes.

Linfomas primarios cutáneos de células T periféricas, subtipos raros

Corresponden a entidades raras, las últimas dos aún son provisionales dentro de la clasificación WHO-EORTC:

Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta

Definición

Es un linfoma primario cutáneo compuesto de células T $\gamma\delta$ con un fenotipo citotóxico. Incluye los casos previamente conocidos como linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea con fenotipo $\gamma\delta$.

Epidemiología

Es una entidad rara, representando alrededor de <1% de todos los linfomas cutáneos T.

Localización

Piel, habitualmente de forma generalizada, aunque a veces se documentan lesiones en mucosas.

Características clínicas

Se documentan parches y placas. Algunos enfermos exhiben tumores subcutáneos o dérmicos profundos, con o sin necrosis epidérmica o ulceración, además de síntomas B. Se observa con relativa frecuencia diseminación a mucosas y otros sitios extranodales, además de síndrome hemofagocítico.

Inmunofenotipo

Positivos: CD2, CD3, CD7 y CD56. Negativos: β F1, CD5, CD4 y CD8.

Genética

Se presentan rearrreglos clonales de los genes TGR@ y TRD@. EBV es negativo.

Linfoma primario cutáneo de células T agresivo epidermotrópico citotóxico CD8 positivo

Definición

Es una entidad provisional, que corresponde a un linfoma de células T cutáneo, caracterizado por la proliferación de linfocitos T epidermotrópicos citotóxicos CD8 positivos y un comportamiento clínico agresivo. La diferenciación de otros linfomas cutáneos CD8 positivos se basa en características clínicas e histológicas (necrosis epidérmica).

Epidemiología

Corresponde a <1% de los linfomas primarios cutáneos de células T.

Localización

Piel, habitualmente de forma generalizada.

Características clínicas

Se presentan pápulas localizadas o diseminadas, nódulos o tumores, con ulceración y necrosis centrales, además de parches y placas hiperqueratósicas. Pueden diseminarse a pulmón, testículos, sistema nervioso central y mucosa oral.

Inmunofenotipo

Positivos: β F1, CD3, CD8, granzima B, perforina, TIA1, CD45RA y CD7. Negativos: CD2, CD45RO, CD4 y CD5.

Genética

Hay rearrreglos clonales del TCR. EBV negativo.

Linfoma primario cutáneo de células T pequeñas/medianas CD4 positivo

Definición

Es una entidad provisional que corresponde a un linfoma de células T compuesto de células pequeñas o medianas CD4+, pleomórficas.

Epidemiología

Corresponde a <2% de los linfomas cutáneos de células T.

Localización

Piel.

Características clínicas

Se presenta habitualmente con una placa o nódulo solitario en la cara, cuello o tronco superior. No deben encontrarse los parches típicos de la micosis fungoides.

Inmunofenotipo

Positivos: CD3 y CD4. Negativos: CD8 y CD30. No se expresan proteínas citotóxicas.

Genética

Se presentan rearrreglos clonales del TCR. No hay anomalías genéticas documentadas. EBV negativo.

Linfoma de células T periféricas, NEOC

Definición

Corresponde a una categoría heterogénea de linfomas de células T maduras nodales y extranodales, que no se pueden incluir en ninguna de las entidades previamente definidas.

Epidemiología

Corresponden alrededor del 30% de todos los linfomas primarios cutáneos de células T. Se presentan en adultos, son raros en niños. La relación H:M es 2:1.

Localización

Ganglios linfáticos, pero cualquier sitio puede infiltrarse: médula ósea, hígado, bazo, piel, aparato digestivo, pulmón, glándulas salivales y sistema nervioso central. La presentación leucémica es rara.

Características clínicas

La mayoría de los enfermos presentan adenomegalias y sintomatología B. Pueden documentarse características paraneoplásicas como: eosinofilia, prurito o síndrome hemofagocítico.

Inmunofenotipo

El fenotipo CD4+/CD8- predomina en los casos nodales. Generalmente negativos: CD5, CD7, CD4/CD8 doble positivo o doble negativo y CD52. Negativos CD30, CD56, CD10, BCL-6, CLCX13 y PD1. Se documenta Ki67 alto.

Genética

Además de rearrreglos clonales del TCR, se documentan ganancias en 7p, 8q, 17q y 22q y pérdidas en 4q, 5q, 6q, 9p, 10q, 12q y 13q. En ocasiones hay positividad a EBV.

Linfoma de células T angioinmunoblástico

Definición

Es un linfoma de células T periféricas, caracterizado por enfermedad sistémica, infiltrado polimórfico en ganglios linfáticos y proliferación importante de vénulas y células dendríticas foliculares.

Epidemiología

Se presentan en adultos y ancianos. Con relación H:M similar. Corresponde al 15 a 20% de casos de linfoma de células T periféricas.

Localización

Principalmente en ganglios linfáticos, además frecuentemente infiltra bazo, hígado, piel y médula ósea.

Características clínicas

Se presenta como una enfermedad en estadio avanzado, constituida de adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, manifestaciones sistémicas, hipergammaglobulinemia policlonal, erupción cutánea, prurito, derrame pleural, artritis y ascitis. Existen complejos inmunes circulantes,

anemia hemolítica, factor reumatoide, anticuerpos anti músculo liso y aglutininas frías positivas. En 75% de casos EBV es positivo.

Inmunofenotipo

Positivos: CD2, CD3, CD4, CD5, CD10, CXCL13 y PD-1. Se presentan inmunoblastos B y células plasmáticas politípicas. Las células dendríticas foliculares exhiben positividad a CD21, CD23, CD35 y CNA42.

Genética

Se documentan rearrreglos de TCR en 75 a 90% de todos los casos, además de genes de Ig clonales en 25 a 30% de los pacientes, lo cuales se inducen por el EBV. Las anomalías citogénicas más frecuentes son: trisomía 3 y 5, cromosoma X adicional, ganancias en 22q, 19 y 11q13 y pérdidas de 13q.

Linfoma de células grandes anaplásico, ALK positivo

Definición

Linfoma constituido por células de linaje T grandes con abundante citoplasma y núcleo pleomórfico, que presentan translocación del gen ALK, expresión de proteína ALK y CD30. Debe de hacerse diagnóstico diferencial con el linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico y con otros tipos de linfoma T o B con características anaplásicas y expresión de CD30.

Epidemiología

Se presenta en las primeras tres décadas de la vida, con predominio en hombres. Corresponde al 3% de todos los LNH del adulto.

Localización

Afecta ganglios linfáticos y otros sitios extranodales: piel, médula ósea, tejidos blandos, pulmón, hígado, sistema nervioso central, intestinos. La variante de células pequeñas puede tener una presentación leucémica.

Características clínicas

La mayor parte de los enfermos se encuentran en estadios clínicos avanzados (III o IV), con adenomegalias periféricas y/o abdominales, además de infiltrados extranodales y en la médula ósea. Se observan frecuentemente síntomas B.

Inmunofenotipo

Tiene varios patrones morfológicos: común, linfocítico, similar a Hodgkin y compuesto.

Positivos: CD30 en membrana y región de Golgi, ALK positivo en el citoplasma y el núcleo, EMA en la mayoría de casos. Se expresan además uno o más antígenos T positivos (CD2, CD3, CD4, CD5, TIA1, granzima B, perforina, CD45RO) y en algunas ocasiones ninguno (fenotipo nulo), pero se documenta en estos últimos evidencia citogénica del linaje T. Otros marcadores positivos son: CD25 y CD68.

Genética

La translocación más frecuente (84% de casos) es t(2;5)(p23;q35) entre el gen ALK en el cromosoma 2 y el gen NPM en el cromosoma 5. Otras translocaciones son: t(1;2)(q25;p23) (13% de casos), t(2;3)(p23;q12), t(2;17)(p23;q23), t(X;2)(q11-12;p23), t(2;19)(p23;p13.1), t(2;22)(p23;q11.29), t(2;17)(p23;q25). Existen además pérdidas del cromosoma 4, 11q y 13q, ganancias de 7, 17p y 17q.

Linfoma de células grandes anaplásico, ALK negativo

Definición

Es una entidad neoplásica linfoide provisional, compuesta de células T CD30+, ALK negativas.

Epidemiología

Se presenta en adultos (de 40 a 65 años), con ligero predominio en hombres (relación H:M 1.5:1)

Localización

Ganglios linfáticos y tejidos extranodales: médula ósea, tejidos blandos y piel. Los casos cutáneos deben distinguirse del linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico y los del aparato digestivo del linfoma de células T asociado a enteropatía.

Características clínicas

La mayoría de los enfermos se encuentra en estadios clínicos III o IV, con adenomegalias periféricas y/o adenomegalias abdominales y síntomas B.

Inmunofenotipo

Positivos: CD30 en membrana y región de Golgi, ALK negativo en el citoplasma y el núcleo, EMA positivo en pocos casos. Se expresan además uno o más antígenos T positivos (CD2, CD3, CD4, CD5, TIA1, granzima B, perforina, CD45RO) y en algunas ocasiones ninguno (fenotipo nulo), pero se documenta en estos últimos evidencia citogenética del linaje T. No se expresan proteínas citotóxicas.

Genética

Se documentan rearrreglos clonales del TCR, pero no se han establecido anormalidades citogenéticas primarias recurrentes.

ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS ASOCIADAS A INMUNODEFICIENCIA

Enfermedades linfoproliferativas asociadas a enfermedades primarias inmunes

Definición

Son proliferaciones linfoides que se presentan como resultado de inmunodeficiencia primaria o alteración en la inmunoregulación. Las inmunodeficiencias primarias que se relacionan con mayor frecuencia con esta patología son: ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia grave combinada, enfermedad linfoproliferativa asociada a X, síndrome de ruptura de Nijmegen, síndrome de hiper-IgM y síndrome linfoproliferativo autoinmune.

Epidemiología

Su incidencia es baja, con excepción de la inmunodeficiencia común variable. Estas neoplasias se presentan en la edad pediátrica y son más frecuentes en hombres.

Localización

Depende de la enfermedad subyacente, pero los sitios más frecuentes son: aparato digestivo, pulmón y sistema nervioso central.

Características clínicas

Los enfermos presentan fiebre, fatiga, síndromes parecidos a mononucleosis infecciosa. En los casos del síndrome linfoproliferativo autoinmune y de la enfermedad linfoproliferativa asociada X, la neoplasia puede ser la primera manifestación de la inmunodeficiencia.

Inmunofenotipo

La mayoría de las entidades son linfomas de linaje B, expresando, entonces antígenos pan-B. Hay relación con la infección por EBV. CD30 es positivo en buena parte de estas patologías, además de Ig citoplásmica en los casos de diferenciación plasmacitoide. Los inmunofenotipos (sean B o T), no difieren de los encontrados en linfomas de enfermos inmunocompetentes.

Genética

Las alteraciones están en relación a la enfermedad de base.

Linfomas asociados a la infección por VIH

Definición

Corresponden predominantemente a linfomas B agresivos. En algunas ocasiones son la primera manifestación de SIDA. Constituyen patologías heterogéneas e incluyen tanto linfomas que habitualmente se diagnostican en enfermos inmunocompetentes, como aquellos que tienen mayor incidencia en el contexto de infección por VIH. Los linfomas que se observan con mayor frecuencia son: linfoma Burkitt, LDCG B, linfoma primario de derrame, linfoma plasmablástico y linfoma Hodgkin.

Epidemiología

La incidencia de todos los tipos de LNH se incrementa en los infectados por VIH de 60 a 200 veces. Desde la introducción del tratamiento con antiretrovirales la incidencia de LNH disminuyó considerablemente; sin embargo, la incidencia de linfoma Hodgkin se incrementó (esta patología es menos frecuente cuando se presenta inmunodepresión grave y habitual cuando el defecto inmune es moderado; como cuando el enfermo se somete a tratamiento antiretroviral).

Localización

Habitualmente se presentan de forma extranodal, especialmente a nivel del aparato digestivo, sistema nervioso central, hígado, médula ósea, cavidad oral, mandíbula, cavidades corporales, pulmón, piel, testículos y glándula mamaria. La presentación nodal después del uso de antiretrovirales corresponde casi al 50% de todos los casos.

Características clínicas

La mayoría de enfermos se presenta con estadios clínicos avanzados y enfermedad voluminosa. El LDCG B se encuentra en pacientes en el contexto de una enfermedad larga, asociado a cuentas de CD4 $< 100 \times 10^6/L$, por su parte el linfoma Burkitt se puede presentar en pacientes con diagnóstico de VIH más reciente y cuentas de CD4 mayores. Dentro de los linfomas que se pueden presentar tanto en individuos VIH positivos como en pacientes inmunocompetentes están: linfoma Burkitt, LDCG B, linfoma Hodgkin, linfoma MALT y linfoma de células T/NK periférico. Los linfomas que ocurren con mayor frecuencia en enfermos VIH positivos son: linfoma primario de derrame, linfoma plasmablástico y linfoma de células grandes B derivado de enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a HHV-8. Hay otros tipos de linfoma presentes en VIH, como los que ocurren principalmente en el contexto de una inmunodeficiencia (diferente a VIH), como: enfermedad proliferativa postransplante polimórfica de células B.

Inmunofenotipo

Depende del tipo específico de linfoma.

Genética

Depende del tipo específico del linfoma.

Enfermedades linfoproliferativas postransplante

Definición

Son proliferaciones linfoides o plasmacíticas, que se desarrollan como consecuencia de la inmunosupresión en un receptor de un órgano sólido, médula ósea o células progenitoras.

Epidemiología

Se observa esta enfermedad en 1 a 2% de los pacientes de transplante de riñón, hígado y corazón. Y en $> 5\%$ de los que reciben transplante pulmonar. Para los que reciben médula ósea o células progenitoras hematopoyéticas solo el 1% llegan a tener este tipo de patología.

Localización

Se infiltran ganglios linfáticos, aparato digestivo, pulmones, hígado. Es rara la infiltración al sistema nervioso central.

Características clínicas

Son muy variables y dependen del tejido injertado. Hay muchas manifestaciones no específicas tales como: astenia, letargia, pérdida de peso y fiebre. Los tipos en los que se divide esta enfermedad son: a) Lesiones tempranas: Hiperplasia plasmacítica y enfermedad linfoproliferativa postransplante tipo mononucleosis infecciosa, b) enfermedad linfoproliferativa postransplante polimórfica, c) enfermedad linfoproliferativa postransplante monomórfica (tipos de células B y T/NK) y d) linfoma Hodgkin clásico tipo enfermedad linfoproliferativa postransplante.

Lesiones tempranas: hiperplasia plasmacítica y enfermedad linfoproliferativa postransplante tipo mononucleosis infecciosa.

Definición

Corresponden a proliferaciones linfoides en un recipiente de transplante que se caracterizan por conservación de la arquitectura del tejido involucrado. En la mayor parte de los casos forman lesiones tumorales. Deben distinguirse principalmente de los procesos inflamatorios crónicos que induzcan proliferación linfoide.

Epidemiología

Son lesiones que presentan a edades más tempranas con respecto a otros procesos linfoproliferativos postransplante.

Características clínicas

Las lesiones tempranas involucran a los ganglios linfáticos o amígdalas y adenoides. Dichas lesiones sufren regresión espontánea o cuando se disminuye la inmunosupresión; sin embargo la variante tipo mononucleosis infecciosa puede ser mortal.

Inmunofenotipo

Se documenta un infiltrado policlonal de células B, células plasmáticas y células T sin fenotipos aberrantes. Hay positividad para EBV en la mayor parte de los casos de hiperplasia plasmacítica y prácticamente en todos los casos de las lesiones tipo mononucleosis infecciosa.

Genética

En ciertos casos de ambas patologías se puede documentar algún tipo de rearreglo monoclonal.

Enfermedad linfoproliferativa postransplante polimórfica

Definición

Corresponden a lesiones polimórficas compuestas de inmunoblastos, células plasmáticas y linfocitos pequeños y medianos que sustituyen la arquitectura de los ganglios linfáticos o forman tumores extranodales destructivos y que no cumplen con los criterios establecidos para otros tipos de linfomas.

Epidemiología

Su incidencia varía de 20 a 80% de todas las enfermedades linfoproliferativas postransplante.

Características clínicas

No se distinguen características propias con respecto a otras entidades de este grupo. En ocasiones sufren regresión al suspender la inmunosupresión, en algunos casos se tienen que tratar como otros tipos de linfoma.

Inmunofenotipo

Se documentan células B, con o sin restricción de clase de las cadenas ligeras y linfocitos T en cierta proporción. EBER es positivo.

Genética

Hay rearreglos clonales de los genes de inmunoglobulinas, pero en menor proporción que en los casos monomórficos.

Enfermedad linfoproliferativa postransplante monomórfica.

Definición

Son proliferaciones de células monoclonales B o plasmacíticas que reúnen todos los criterios de los LDCG B, o con menor frecuencia los del linfoma Burkitt o neoplasia de células plasmáticas.

Características clínicas

Son similares a las del linfoma correspondiente.

Inmunofenotipo

Las lesiones no plasmacíticas son positivas para CD19, CD20 y CD79a, Ig monotípica. En algunos casos se documenta positividad para CD30 y EBV. Las lesiones mielomatosas o plasmacíticas documentan los marcadores de este tipo celular.

Genética

Se presentan rearrreglos de genes de inmunoglobulinas, además de alteraciones en oncogenes como TP53, RAS, MYC, BCL-6, además de rompimientos que involucran las regiones: 1q11-21, 8q24.1, 3q27, 16p13, 14q32, 11q23-24, trisomías 9, 11, 7, X y 12.

Linfoma Hodgkin clásico tipo enfermedad linfoproliferativa postransplante

Se presenta frecuentemente tras trasplantes renales, llenando todos los criterios de linfoma Hodgkin clásico.

Otras enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia iatrogénica

Definición

Corresponden a patologías linfoproliferativas que se desarrollan en enfermos sometidos a inmunosupresión. Comprenden a proliferaciones polimórficas, proliferaciones similares a LDCG B, linfomas T/NK periféricos o linfomas Hodgkin clásicos.

Epidemiología

No hay registros que describan la frecuencia de estas enfermedades. El metotrexate corresponde al primer fármaco asociado a enfermedades linfoproliferativas en el contexto de la artritis reumatoide.

Localización

En los enfermos que reciben metotrexate, la ubicación habitualmente es extranodal: aparato digestivo, piel, hígado, bazo, pulmón, riñón, glándula tiroides, médula ósea y tejidos blandos. En enfermos que reciben infliximab los sitios son: bazo, hígado y médula ósea.

Características clínicas

Son similares a las de los linfomas correspondientes.

Inmunofenotipo

Corresponde al tipo de linfoma específico.

Genética

Corresponde al tipo de linfoma en cuestión.

IMAGEN EN LNH

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de LNH a través de una biopsia, la estadificación (proceso que determina la extensión de la enfermedad) es básica para planear el tratamiento adecuado y determinar el pronóstico. Además, el conocimiento de los sitios infiltrados por la neoplasia al momento de diagnosticarla hace posible la reetapificación al finalizar el tratamiento.

Los métodos de imagen utilizados en el momento actual son: tomografía computada (CT), tomografía por emisión de positrones/¹⁸F-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG/PET) y la fusión entre los dos previos (PET/CT).²¹

Aún no hay evidencia de la utilidad de la resonancia magnética de cuerpo entero en la estadificación o reestadificación del LNH.

La CT es la modalidad de imagen más utilizada para la estadificación inicial del LNH debido a su amplia disponibilidad y relativo bajo costo. Los valores de sensibilidad y especificidad de FDG/PET y PET/CT para la etapificación de inicio aún no se han determinado. Por lo anterior no se han establecido comparaciones contra dichas variables de la CT para verificar que método es mejor. Cabe destacar que las desventajas de la CT son: fallas para detectar cambios patológicos en órganos de tamaño normal, lesiones escasamente contrastadas e infiltración en la médula ósea. La aplicación de CT en la reetapificación del LNH es limitada. Se prefieren otras técnicas de imagen. Con CT la exposición a radiaciones ionizantes es de 20 a 25 mSv (riesgo de otras neoplasias con > 10 mSv) y pueden surgir reacciones al medio de contraste.

Por su parte, FDG/PET tiene como principal ventaja la de detectar cambios metabólicos en áreas infiltradas, antes de que se verifiquen cambios estructurales. Discrimina con mayor precisión entre tumores viables y áreas necróticas o fibróticas de tumores residuales. Detecta además áreas óseas focales afectadas. Hasta el momento hay diferencia significativa a favor de FDG/PET en sensibilidad y especificidad para la reetapificación del LNH posterior a tratamiento. Cabe destacar que los LNH de bajo grado y el LNH MALT gástrico pueden originar falsos negativos. Desventajas de esta técnica son: falta de información anatómica detallada, falsos positivos por condiciones inflamatorias e infecciosas y captación incrementada de forma normal en cerebro, miocardio, aparato digestivo, aparato urinario, tejido adiposo pardo, glándulas salivales, glándulas sudoríparas apócrinas y timo que hace difícil la búsqueda de alteraciones en estas áreas. Al momento actual FDG/PET no se considera la vía estándar para la estadificación inicial del LNH, debido a que solo algunos enfermos cambian de estadio clínico al someterse a este método de imagen (10 a 15%), sin llegar a ser estadísticamente significativo.²²

La fusión de PET/CT combina las ventajas de los métodos previos y disminuye las desventajas de cada uno. Hay evidencia limitada que sugiere un mayor valor de PET/CT en estadificación inicial comparado contra CT. La dosis de radiación es de 25 mSv.

En conclusión, la técnica de imagen que se aplica inicialmente para estadificar el LNH es CT y la que se usa para la reetapificación tras el tratamiento es la imagen híbrida del PET/CT.

Inclusive hay diferentes estudios que confirman que FDG/PET a la mitad de los ciclos de tratamiento o al inicio del mismo predicen los resultados clínicos. En general, documentan que si se presenta tumor residual en este estudio, las recaídas son más frecuentes y en menor tiempo.^{23, 24, 25}

Clasificación de Ann Arbor modificada en Cotswolds para la estadificación del LNH

- 1) Estadio I. Una sola región ganglionar o un solo sitio extralinfático localizado.²⁶
- 2) Estadio I_E. Infiltración localizada de un solo órgano o sitio extralinfático.
- 3) Estadio II. Dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
- 4) Estadio II_E. Infiltración localizada de un solo órgano o sitio extralinfático y una o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma.
- 5) Estadio III. Regiones ganglionares a ambos lados del diafragma.
- 6) Estadio III_E. Regiones ganglionares a ambos lados del diafragma acompañadas de infiltración localizada de un órgano o sitio extralinfático.
- 7) Estadio IV. Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extranodales con o sin involucro de ganglios linfáticos. Infiltración localizada de un órgano o sitio extralinfático con involucro de regiones ganglionares no regionales al previo.
 - A. Sin síntomas sistémicos.
 - B. Con síntomas sistémicos (fiebre > 38°, diaforesis, pérdida de peso de > 10% en los últimos 6 meses).
 - X. Enfermedad voluminosa. Ganglio > 10 cm en el diámetro máximo o tumor mediastinal > de una tercera parte del diámetro interno del tórax en la radiografía, medido entre T5/T6.

Criterios de respuesta

Los criterios denominados International Workshop Criteria (IWC), publicados en 1999, se aceptaron ampliamente, por algún tiempo, como el estándar para evaluar la respuesta al tratamiento en LNH, y constan en lo siguiente:²⁷

- 1) Respuesta completa (RC). Desaparición de enfermedad detectable por imagen, los ganglios >1.5 cm deben disminuir a < 1.5 cm y los ganglios de 1 a 1.5 cm deben medir < 1 cm. Sin manifestaciones clínicas, normalización de las alteraciones bioquímicas y biopsia de hueso sin infiltración.
- 2) Respuesta completa no confirmada (RCNC). Similar a RC, pero con tumor residual > 1.5 cm que ha sufrido regresión > 75%.
- 3) Respuesta parcial (RP). Reducción al menos del 50% de la suma de los productos de los diámetros mayores (SPDM) de las 6 adenomegalias más grandes. No se deben de tener incrementos en el tamaño de otros ganglios ni nuevos sitios de enfermedad. Las lesiones hepáticas y esplénicas deben reducirse al menos 50% en la SPDM.
- 4) Enfermedad estable (EE). Respuesta menor que RP, pero sin llegar a ser enfermedad progresiva.
- 5) Enfermedad progresiva (EP). Más de 50% de incremento de la SPDM en cualquier ganglio anormal previo o desarrollo de nuevos sitios de enfermedad durante o al término de la quimioterapia.
- 6) Enfermedad en recaída (ER). Aparición de nuevos sitios de enfermedad o incremento de más del 50% de las lesiones residuales en enfermos que alcanzaron RC o RCNC.

Un estudio de 2005 integró los criterios IWC con la imagen a través de PET para establecer criterios conjuntos (IWC + PET):²⁸

- 1) Respuesta completa (RC)
RC por IWT + PET negativo.
RCNC, RP o EE por IWT + PET negativo y biopsia de hueso negativa (positiva inicial).
EP por IWT + PET negativo y adenomegalias por TAC ≥ 1.5 cm (≥ 1 cm en los pulmones) y biopsia de hueso negativa (positiva inicial).
- 2) Respuesta completa no confirmada (RCNC)
RCNC por IWC + PET negativa pero con biopsia de médula ósea indeterminada.

- 3) Respuesta parcial (RP)
RC, RCNC o RP por IWC + PET positivo en ganglios linfáticos o tumor previamente involucrados.
RC, RCNC, RP o EE por IWC + PET positivo en sitios diferentes a los ganglios o tumores inicialmente involucrados.
EE por IWC + PET positivo en los ganglios o tumores previamente involucrados (con medidas < 1.5 cm si inicialmente eran > 1.5 cm o < 1 cm si inicialmente eran de 1.1 a 1.5 cm).
- 4) Enfermedad estable (EE)
EE por IWC + PET positivo en ganglios o tumores involucrados inicialmente (tumor residual).
- 5) Enfermedad progresiva
EP por IWC + PET positivo y TAC positiva en el mismo sitio que el documentado por PET (nueva lesión, incremento del tamaño de lesión previa).

Con la finalidad mejorar y estandarizar los criterios previamente establecidos, para poder comparar los diferentes ensayos clínicos y aprobar nuevos agentes de tratamiento, en 2007 Cheson et al elaboraron los últimos criterios de respuesta que son similares a los de 2005, pero que no incluyen la categoría de RCNC (tabla 1):²⁹

TABLA 1. CRITERIOS DE RESPUESTA DE LNH PARA ESTUDIOS CLÍNICOS

| Respuesta | Definición | Adenomegalias | Hígado, bazo | Médula ósea |
|----------------|---|--|---|--|
| RC | Desaparición de toda evidencia de enfermedad | <p>a) LNH ávidos de FDG o PET positivo previo al tratamiento: negatividad en PET</p> <p>b) LNH de avidéz variable a FDG o PET negativo: negatividad en TAC</p> | No palpables | Desaparición de la infiltración inicial; si la morfología es indeterminada la inmunohistoquímica deberá ser negativa |
| RP | Regresión de enfermedad medible y sin sitios nuevos | <p>≥ 50% disminución en SPD de los 6 sitios más voluminosos; sin aumento de tamaño de otras adenomegalias.</p> <p>a) LNH ávidos de FDG o PET positivo previo al tratamiento: Uno o más PET positivos en sitio previamente involucrado</p> <p>b) LNH de avidéz variable a FDG o PET negativo: negatividad en TAC</p> | ≥ 50% disminución en SPD de adenomegalias (para un solo ganglio en su diámetro transversal mayor); sin aumento en tamaño de bazo e hígado | Irrelevante si fue positiva previo a tratamiento; se debe especificar el tipo celular. |
| EE | Falla para lograr RC/RP o EP | <p>a) LNH ávidos de FDG o PET positivo previo al tratamiento: PET positivo en sitios previos de AT; no nuevos sitios en TAC o PET</p> <p>b) LNH de avidéz variable a FDG o PET negativo: sin cambios en el tamaño de lesiones previas en TAC</p> | | |
| ER o EP | Cualquier lesión nueva o incremento ≥ 50% del tamaño mayor alcanzado en los sitios previamente involucrados | <p>Aparición de nuevas lesiones >1.5cm en cualquier diámetro; ≥ 50% de incremento en SPD en más de 1 ganglio, ≥ 50% de incremento en el diámetro mayor de un ganglio previamente identificado de >1cm en su diámetro más pequeño</p> <p>Lesiones PET positivas si tiene linfoma con avidéz a FDG o PET positivo previo tratamiento</p> | > 50% de incremento del tamaño mayor alcanzado de SPD de cualquier lesión previa | Involucro nuevo o recurrente |

Abreviaturas: AT: actividad tumoral linfoma; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; FDG: fluorodeoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; TAC: tomografía axial computarizada; SPD: suma del producto de los diámetros

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Todos los esquemas de tratamiento corresponden a recomendaciones 2A, si no se indica lo contrario.³⁰

Linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica (tratamientos en orden de preferencia)

Sin delección 17p

Edad > 70 años.

- 1) Clorambucil + prednisona.
- 2) CVP (ciclofosfamida + vincristina + prednisona).
- 3) Alemtuzumab.
- 4) Bendamustina.
- 5) Fludarabina + rituximab.

Edad < 70 años o mayores con escasas comorbilidades.

- 1) Quimioinmunoterapia (preferida).
 - i) FCR (fludarabina + ciclofosfamida + rituximab).
 - ii) FR (fludarabina + rituximab).
 - iii) PCR (pentostatina + ciclofosfamida + rituximab).
- 2) Tratamiento con análogos de purina.
 - i) FC (fludarabina + ciclofosfamida).
- 3) Monoterapia.
 - i) Clorambucil + prednisona.
 - ii) Fludarabina.
 - iii) Alemtuzumab.
 - iv) Bendamustina.

Con delección 17p en >20% de las células

- 1) FCR.
- 2) FR.
- 3) HDMP + R (dosis altas de metilprednisolona + rituximab).
- 4) CFAR (FCR + alemtuzumab).
- 5) Alemtuzumab.

Linfoma folicular (tratamientos en orden alfabético)

- 1) CHOP + R (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona + rituximab) (categoría 1).
- 2) CVP + R (ciclofosfamida + vincristina + prednisona + rituximab) (categoría 1).
- 3) Fludarabina + rituximab.
- 4) Rituximab.
- 5) Radioinmunoterapia (categoría 2B) (itrio-90-ibritumomab tiuxetan y yodo-131-tositumomab).
- 6) Quimioterapia seguida de radioinmunoterapia (categoría 1).

En ancianos:

- 1) Rituximab (preferido).
- 2) Clorambucil o ciclofosfamida.

Mantenimiento:

- 1) Rituximab (categoría 2B).

+ En el caso de estadios I o II se prefiere la radioterapia locorregional.

+ En el estadio II (con tumor voluminoso o abdominal) o en los estadios III o IV se prefiere la quimioterapia sistémica.

Linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT) gástrico y no gástrico, linfoma de la zona marginal nodal y linfoma de la zona marginal esplénica (tratamientos en orden alfabético)

Tratamiento sistémico similar al del linfoma folicular (para los cuatro tipos de linfoma):

- 1) CHOP + R (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona + rituximab) (categoría 1).
- 2) CVP + R (ciclofosfamida + vincristina + prednisona + rituximab) (categoría 1).
- 3) Fludarabina + rituximab.
- 4) Rituximab.
- 5) Radioinmunoterapia (categoría 2B) (itrio-90-ibritumomab tiuxetan y yodo-131-tositumomab).
- 6) Quimioterapia seguida de radioinmunoterapia (categoría 1).

En ancianos:

- 1) Rituximab (preferido).
- 2) Clorambucil o ciclofosfamida.

Mantenimiento:

- 1) Rituximab (categoría 2B).

+ En el caso de linfomas MALT gástricos se recomienda:

- 1) En estadios I o II *H. pylori* positivos se da tratamiento de erradicación.
- 2) En estadios I o II *H. pylori* negativos se aplica radioterapia o rituximab.
- 3) En estadios III o IV quimioterapia sistémica.

+ En el caso de linfomas MALT no gástricos se recomienda:

- 1) En estadios I o II radioterapia.
- 2) En estados III o IV quimioterapia sistémica.

+ En el caso de linfomas de la zona marginal nodal se recomienda:

- 1) Estadios I o II radioterapia locorregional.
- 2) Estadio II (con tumor voluminoso o abdominal) o en los estadios III o IV quimioterapia sistémica.

+ En el caso de linfomas de la zona marginal esplénica se recomienda:

- 1) Estadios I o II radioterapia locorregional.
- 2) Estadio II (con tumor voluminoso o abdominal) o en los estadios III o IV quimioterapia sistémica.

Linfoma de células del manto (tratamientos en orden alfabético)

- 1) Cladribina + rituximab.
- 2) CHOP + R. En pacientes ancianos que no puedan tolerar otra quimioterapia más intensa.
- 3) R + HiperCVAD (ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + dexamentasona, alternados con dosis altas de metotrexate + citarabina).
- 4) R + EPOCH (etopósido + prednisona + vincristina + ciclofosfamida + doxorubicina).
- 5) Régimen NORDIC (R + maxi CHOP, alternado con rituximab + dosis altas de citarabina).

+ En estadios I o II se da quimioterapia + radioterapia o radioterapia sola.

+ En estadios III o IV quimioterapia + radioterapia.

Linfoma difuso de células grandes (tratamientos en orden alfabético)

- 1) R + CHOP (categoría 1).
- 2) R+ CHOP14 (categoría 2B).
- 3) R + EPOCH (categoría 2B).

Se combina la quimioterapia con radioterapia.

Linfoma de Burkitt

Esquemas para enfermos de bajo riesgo (DHL normal, tumor abdominal completamente reseado o tumor extraabdominal solitario < 10 cm)

- 1) CODOX-M + R (ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + dosis altas de metotrexate + rituximab).
- 2) HiperCVAD + R.
- 3) EPOCH + R.

Esquemas para enfermos de alto riesgo

- 1) CODOX-M + R (ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + dosis altas de metotrexate + rituximab) alternando con IVAC + R (ifosfamida + etopósido + dosis altas de citarabina + rituximab).
- 2) HiperCVAD + R.
- 3) EPOCH + R. En enfermos de alto riesgo que no puedan tolerar alguno de los dos esquemas previos.

Linfoma linfoblástico (tratamientos en orden alfabético)

- 1) Esquema Berlin-Frankfurt-Munster.
- 2) Esquema CALGB ALL.
- 3) HiperCVAD.

+ En caso de CD20+ considerar agregar rituximab.

+ En caso de cromosoma Philadelphia positivo considerar agregar imatinib.

Linfomas asociados a infección por VIH (en todos se deberán administrar antiretrovirales y factor estimulante de colonias granulocíticas)

Linfoma Burkitt

- 1) CODOX-M/IVAC + R.
- 2) EPOCH + R.
- 3) CDE + R (ciclofosfamida + doxorubicina + etopósido).
- 4) CHOP + altas dosis de metotrexate + R.

Linfoma asociado a enfermedad de Castleman, linfoma difuso de células grandes B y linfoma primario de derrame

- 1) EPOCH + R.
- 2) CDE + R.
- 3) CHOP + R.

Linfoma plasmablastico

- 1) CODOX-M/IVAC.
- 2) EPOCH.
- 3) HiperCVAD.

Linfoma primario de SNC

- 1) Dosis altas de metotrexate.

Linfomas de células T periféricas, no cutáneos (linfoma de células T periféricas no especificado en otra categoría, linfoma de células T angioinmunoblástico, linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo, linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo)

- 1) CHOP.
- 2) EPOCH.
- 3) HiperCVAD.

+ En todos los pacientes se debe considerar la consolidación con dosis altas de quimioterapia y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (excepto cuando haya IPI-T bajo y cuando sea LNH de células grandes anaplásico ALK positivo).

Micosis fungoides/Síndrome de Sézary

+ Estadio IA. Tratamiento dirigido a la piel.

+ Estadio IB-IIA. Tratamiento dirigido a la piel + tratamiento dérmico local adyuvante.

+ Estadio IIB limitado. Radioterapia + tratamiento dirigido a piel.

+ Estadio IIB extenso. Tratamiento sistémico + tratamiento dirigido a piel.

+ Estadio III. Tratamiento sistémico + tratamiento dirigido a piel.

+ Estadio IV (Sézary). Tratamiento sistémico. + tratamiento dirigido a piel.

Tratamientos dirigidos a piel

- 1) Esteroides.
- 2) Carmustina, mostaza nitrogenada, mecloretamina.
- 3) Radioterapia local.
- 4) Bexaroteno.
- 5) Fototerapia (PUVA).

Tratamientos sistémicos categoría A

- 1) Bexaroteno, ácido holotransretinoico, isotretinoína.
- 2) Interferones alfa y gamma.
- 3) Vorinostat.
- 4) Fotoféresis extracorpórea.
- 5) Denileukin diftitox.
- 6) Metotrexate.

Linfomas de células B primarios cutáneos

Primario marginal y del centrofolicular

- 1) Enfermedad localizada: radioterapia o escisión o agentes tópicos (esteroides, imiquimod, mostaza nitrogenada, bexaroteno).
- 2) Enfermedad generalizada: rituximab o agentes tópicos.

Primario tipo pierna

- 1) Enfermedad localizada: R + CHOP más radioterapia o radioterapia sola.
- 2) Enfermedad generalizada: R + CHOP más radioterapia.

Profilaxis al sistema nervioso central (SNC)

La infiltración al sistema nervioso central, cuando se presenta, se verifica en un intervalo promedio de 5 a 12 meses desde el diagnóstico de la enfermedad. Se calcula que aproximadamente 30% de los enfermos con LNH presentan infiltración a SNC durante el tratamiento inicial. La enfermedad intracraneal puede ser parenquimatosa (64%) o leptomenígea (28%) o ambas (8%). El pronóstico tras la infiltración a SNC es pobre, con una supervivencia promedio de 2 a 6.5 meses. No hay diferencias en la supervivencia de los enfermos con lesiones parenquimatosas o leptomenígeas.³¹

Infiltración a SNC en base a tipo histológico

- 1) LNH indolentes. La incidencia es de 0 a 4.9%; sin embargo, 57 a 100% de los casos reportados se presentan en el contexto de transformación a LNH DCG B.
- 2) Linfoma de células del manto. Incidencia varía de 4 a 23%.
- 3) Leucemia/linfoma linfoblástico y linfoma Burkitt. Previo a la profilaxis contra infiltración a SNC, se presentaba en 30 a 50% de los casos.
- 4) Linfoma de células T periféricas. Incidencia es de alrededor de 4%.

- 5) Linfomas asociados a inmunodeficiencia. En los linfomas derivados de inmunodeficiencias primarias 6 a 10% de los enfermos presentan infiltración a SNC. En las enfermedades linfoproliferativas postransplante el SNC se involucra en 15 a 24% de los pacientes. Finalmente en los linfomas asociados a infección por VIH, en 17 a 24% de los casos se documenta infiltración.
- 6) Linfoma difuso de células grandes B. Solo 5% de los individuos con esta patología tienen involucro del SNC.

Infiltración a SNC en base a sitios específicos de riesgo

- 1) Linfoma testicular. Representa el 1% de todos los LNH, pero en este tipo de enfermedad en 15% de los casos se infiltra el SNC.
- 2) Linfoma mamario. Corresponde a 2.2% de todos los LNH extranodales. Del 11 al 21% de los enfermos presentan involucro de este sistema.
- 3) Linfoma epidural. Ocurre en 0.1 a 5.8% de todos los casos de LNH. Los reportes de infiltración a SNC varían entre 0 y 20%.
- 4) Linfoma sinonasal. Representa del 0.17 al 2% de todos los LNH en países occidentales. La tasa de infiltración es de 2 a 4%.
- 5) Linfoma primario intraocular. Es una entidad rara, pero que en 50 a 90% de los casos involucra al SNC.

Evidencia de beneficio de profilaxis a SNC

- 1) Leucemia/linfoma linfoblástico. En niños, antes de la profilaxis el 75% de los enfermos llegaba a tener infiltración a este sistema. Con dicha profilaxis (metotrexate, citarabina, dexametasona intratecales) la infiltración es $\leq 6\%$. En cuanto a adultos, sin profilaxis el linfoma infiltraría el SNC en 30% de los pacientes. Con esta última (intratecal y sistémica con metotrexate y citarabina), la infiltración disminuye a $<10\%$. Por lo previo es evidente que se requiere profilaxis a SNC en esta entidad.
- 2) Linfoma Burkitt. Con la profilaxis de infiltración a SNC la misma disminuyó de 30 a 50% a 6-11%. Lo anterior hace que dicha profilaxis esté indicada en este tipo de linfoma.
- 3) Linfoma difuso de células grandes B. La evidencia publicada al momento es controversial. Solo en caso de enfermos con LNH DCGB testicular, mamario, con deshidrogenasa láctica incrementada o >1 sitio extranodal infiltrado se recomienda la profilaxis.
- 4) Linfoma intraocular primario. A pesar de ser muy raro, la alta tasa de infiltración a SNC hace necesaria la profilaxis.

Tratamiento del LNH durante en el embarazo

En el caso de los linfomas indolentes el tratamiento se puede evitar hasta el nacimiento o hasta que haya manifestaciones de progresión de la enfermedad. Si se presentan linfomas agresivos con baja tasa de crecimiento en estadios I o II y se diagnostican cerca del final del primer trimestre se puede ofrecer radioterapia localizada a cuello o axila y en el segundo trimestre aplicar la quimioterapia sistémica. Si el linfoma agresivo con baja tasa de crecimiento en estadio I o II se diagnostica al inicio del primer trimestre, se espera a que llegue el segundo trimestre para ofrecer quimioterapia sistémica. Si el linfoma agresivo tiene una tasa de crecimiento elevada se sugiere terminar el embarazo y dar quimioterapia correspondiente; lo mismo ocurre en el caso de linfomas muy agresivos.³²

En cuanto a los efectos sobre el desarrollo neurológico y sexual, fertilidad y segundas neoplasias en hijos de madres sometidas a quimioterapia por LNH durante la gestación los estudios disponibles en la actualidad evidencian que no se tiene un impacto mayor en este sentido.

En relación a la lactancia durante la aplicación de quimioterapia, hay poca experiencia en este rubro, sin embargo la recomendación actual es que es incompatible la lactancia y el uso concomitante de quimioterapia.

TRATAMIENTO EN LNH REFRACTARIOS O EN RECAÍDA

Linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica (tratamientos en orden de preferencia)³⁰

Sin delección 17p

Edad > 70 años (respuesta corta < 1 a 2 años).

- 1) Tratamiento de análogos de purina.
 - i) Fludarabina o pentostatina.
 - ii) FC.
- 2) Quimioinmunoterapia.
 - i) PCR dosis reducida.
 - ii) FCR dosis reducida.
 - iii) FR dosis reducida.
- 3) Rituximab (con intensificación de dosis).

Edad < 70 años o con escasas comorbilidades.

- 1) Quimioinmunoterapia.
 - FCR.
 - PCR.
 - Fludarabina + alemtuzumab.
 - CHOP + R.
 - HiperCVAD + R.
 - EPOCH + R.
 - OFAR (oxaliplatino + fludarabina + citarabina + rituximab).
- 2) Alemtuzumab + rituximab.
- 3) Altas dosis de metilprednisolona + rituximab.

Con delección 17p

- 1) CHOP + R.
- 2) CFAR (FCR + alemtuzumab).
- 3) HiperCVAD + R.
- 4) OFAR.
- 5) Alemtuzumab + rituximab.
- 6) Altas dosis de dexametasona.

Linfoma folicular (tratamientos en orden alfabético)³⁰

- 1) Bendamustina + rituximab.
- 2) FCMR (fludarabina + ciclofosfamida + mitoxantrona + rituximab).
- 3) Quimioinmunoterapia (como en el tratamiento de primera línea).
- 4) Altas dosis de tratamiento con rescate a base de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.
- 5) Altas dosis de tratamiento con rescate a base de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.
- 6) Radioinmunoterapia.
- 7) Tratamientos de segunda línea para LDCG B.

Mantenimiento de segunda línea

- 1) Rituximab (categoría 1).

Linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT) gástrico y no gástrico, linfoma de la zona marginal nodal y linfoma de la zona marginal esplénica (tratamientos en orden alfabético)³⁰

- 1) Bendamustina + rituximab.
- 2) FCMR (fludarabina + ciclofosfamida + mitoxantrona + rituximab).
- 3) Quimioinmunoterapia (como en el tratamiento de primera línea).
- 4) Altas dosis de tratamiento con rescate a base de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.
- 5) Altas dosis de tratamiento con rescate a base de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.
- 6) Radioinmunoterapia.
- 7) Tratamientos de segunda línea para LDCG B.

Mantenimiento de segunda línea

Rituximab (categoría 1).

Linfoma de células del manto (tratamientos en orden alfabético)³⁰

- 1) Bendamustina + rituximab (categoría 2B).
- 2) Bortezomib.
- 3) Cladribina.
- 4) FC.
- 5) FCMR.
- 6) FMR.
- 7) Lenalidomida.
- 8) PCR.
- 9) PEPC + R (prednisona + etopósido + procarbazona + ciclofosfamida).
- 10) Temsirolimus.
- 11) Talidomida + rituximab.
- 12) Tratamientos de segunda línea para LDCG B.

Linfoma difuso de células grandes (tratamientos en orden alfabético)³⁰

Candidatos a dosis altas de tratamiento con rescate a base de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas

- 1) DHAP + R (dexametasona + cisplatino + citarabina).
- 2) ESHAP + R (etopósido + metilprednisolona + citarabina + cisplatino).
- 3) GDP + R (gemcitabina + dexametasona + cisplatino).
- 4) GemOx + R (gemcitabina + oxaliplatino).
- 5) ICE + R (ifosfamida + carboplatino + etopósido).
- 6) miniBEAM + R (carmustina + etopósido + citarabina + melfalán).
- 7) MINE + R (mesna + ifosfamida + mitoxantrona + etopósido).

No candidatos a dosis altas de tratamiento

- 1) Rituximab.
- 2) CEPP + R (ciclofosfamida + etopósido + prednisona + procarbazona).
- 3) PEPC (prednisona + etopósido + procarbazona + ciclofosfamida).
- 4) EPOCH + R (etopósido + prednisona + vincristina + ciclofosfamida + doxorubicina).

Linfoma Burkitt³⁰

Hay que considerar en todos los casos dosis altas de quimioterapia y rescate con trasplante autólogo o alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Linfoma linfoblástico (tratamientos en orden alfabético)³⁰

Esquemas de quimioterapia combinados y rescate con trasplante autólogo o alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Linfomas asociados a infección por VIH (en todos se deberán administrar antiretrovirales y factor estimulante de colonias granulocíticas)³⁰

No hay actualmente en las guías National Comprehensive Cancer Network esquemas sugeridos.

Linfomas de células T periféricas, no cutáneos (linfoma de células T periféricas no especificado en otra categoría, linfoma de células T angioinmunoblástico, linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo, linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo)³⁰

Candidatos a dosis altas de tratamiento (posteriormente rescatados con trasplante autólogo o alogénico –acondicionamiento mieloblático o no mieloablático- de células progenitoras hematopoyéticas)

- 1) DHAP.
- 2) ESHAP.
- 3) GDP.
- 4) GemOx.
- 5) ICE.
- 6) miniBEAM.
- 7) MINE.

No candidatos a dosis altas de tratamiento

- 1) Alemtuzumab.
- 2) Bortezomib.
- 3) Denileukin diftitox.
- 4) Gemcitabina.
- 5) Radioterapia.

Micosis fungoides/Síndrome de Sézary³⁰

- 1) Trasplante alogénico de células progenitoras.
- 2) Alemtuzumab.
- 3) Doxorubicina liposomal.
- 4) Gemcitabina.
- 5) Clorambucil.
- 6) Pentostatina.
- 7) Etopósido.
- 8) Ciclofosfamida.
- 9) Temozolomida.
- 10) Metotrexate.
- 11) Bortezomib.

Linfomas de células B primarios cutáneos³⁰

Primario marginal y del centrofolicular

Tratamientos como los de segunda línea del linfoma folicular.

Primario tipo pierna

Tratamientos como los de segunda línea del LDCG B.

Independientemente de los esquemas sugeridos previamente, es importante considerar las tasas de efectividad de dichos tratamientos.

- 1) **ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino), ESHAP-R.** Con el esquema ESHAP en un estudio que incluyó enfermos con LNH de todos los grados (bajo, intermedio y alto) se lograron remisiones completas (RC) en 37% de los casos, remisiones parciales (RP) en 27% y una respuesta general (RG) de 64%. La supervivencia general (SG) a 3 años fue de 31% y se presentaron toxicidades hematológicas grado 3 y 4 para neutrófilos y plaquetas.³³ La adición de rituximab al esquema en pacientes con LNH DCG B dio 35% de RC, y 28% de RP (similares a lo previamente documentado sin inmunoterapia). En este estudio se estableció que la exposición previa a rituximab se consideraba de mal pronóstico para la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión.³⁴
- 2) **MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrona, etopósido) (inducción) + ESHAP (consolidación).** Con 6 ciclos para ambos esquemas, en individuos con todo tipo de grados de LNH, la RC fue de 48% y la RP de 21%. RG de 69% y toxicidades grado 3 y 4 para neutrófilos y plaquetas.³⁵
- 3) **DHAP (dexametasona, citarabina, cisplatino), R-DHAP.** Con 6 a 8 ciclos cada 21 a 28 días, en LNH de todos los grados, se lograron RC en 34% de enfermos y RP en 26.5%. RG 60.5% y SG a 2 años de 25%. La toxicidad más importante fue la mielosupresión (no se utilizó filgrastim).³⁶ Otra publicación documentó que la adición de rituximab al DHAP, en pacientes con linfomas agresivos, no era superior al DHAP solo, ya que logró RC y RP de 20% para ambos casos, utilizando filgrastim.³⁷
- 4) **ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), R-ICE.** Este esquema se utiliza principalmente para linfomas refractarios o en recaída para determinar la quimiosensibilidad de los mismos y por ende la viabilidad de llevar al enfermo a un autotransplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). En un estudio realizado en 2003 (previo a autoTCPH, en individuos con LNH agresivos) se lograron con 3 ciclos cada 14 días RC de 28.4% y RP de 43% con ICE y RC de 55% y RP de 28% con R-ICE. Las principales toxicidades fueron a nivel de neutrófilos y plaquetas.³⁸ Otra publicación documentó en 2004 que el esquema R-ICE (previo a autoTCPH, en enfermos con LNH DCG B) logró resultados similares: RC 53% y RP 27%, con tres ciclos cada 14 días. Las toxicidades se dieron en: neutrófilos, plaquetas, corazón y vejiga.³⁹ Incluso en 2006 se ideó un esquema R-ICE ambulatorio previo a autoTCPH para pacientes de todos los grados de LNH (los dos anteriores eran intrahospitalarios) con 3 ciclos cada 21 días. La RC fue de 29% y la RP de 60%, con SG a 2 años de 65% y supervivencia libre de eventos (SLE) a 2 años de 42%. Las toxicidades se repitieron a nivel de neutrófilos, plaquetas y corazón; otras fueron a nivel renal y SNC.⁴⁰ Actualmente se está efectuando un estudio que compara la efectividad del esquema R-ICE contra el R-DHAP en LDCG B CD20 positivo en recaída.⁴¹
- 5) **Mini-BEAM (carmustina, etopósido, citarabina, melfalán).** Con 2 a 3 ciclos de este esquema, previo a autoTCPH y con uso de filgrastim, en enfermos de todos los grados de LNH, se lograron RC en 12% de los casos, RP en 25% y SG a 4 años de 22%, las principales toxicidades fueron hematológicas con citopenias de las líneas plaquetaria y leucocitaria.⁴²
- 6) **DICE (dexametasona, ifosfamida, cisplatino, etopósido).** En una publicación de 1997 este tipo de quimioterapia como segunda línea de tratamiento en pacientes con LNH agresivos presentó RC de 32% y RP, también, de 32%, con SG a 2 años de 25%. Las toxicidades más importantes fueron neutropenia y plaquetopenia.⁴³ En otra publicación de 2005, los resultados de DICE en LNH agresivos fueron menos prometedores en la tasa de respuesta general: 41%, pero con SG a 3 años mayor: 43%.⁴⁴

- 7) **GDP (gemcitabina, dexametasona, platino)**. Un estudio efectuado en Canadá documentó que esta modalidad de quimioterapia con 6 ciclos proporcionaba en LDCG B RC de 22% y RP de 21%.⁴⁵
- 8) **GEMOX-R (gemcitabina, oxaliplatino)**. En enfermos con LNH DCG B con 6 a 8 ciclos cada 21 días, la tasa de RC fue de 34%, la RP 9%, la SG a 1 año de 41% y la supervivencia libre de progresión a 1 año de 29%. Las toxicidades principales fueron: neutropenia y plaquetopenia grado 3-4.⁴⁶ En otro estudio en individuos con LNH de células B que no eran candidatos a recibir quimioterapia a altas dosis, con 8 ciclos de este esquema de tratamiento (cada 14 días) se lograron RC de 72% y RP de 2%, con SG a 2 años de 66% y supervivencia libre de eventos a 2 años de 43%. Las toxicidades más importantes fueron en neutrófilos y plaquetas (grado 3 y 4).⁴⁷
- 9) **FC (fludarabina, ciclofosfamida)**. En LNH de células del manto se lograron RC de 30% y RP de 33%, con toxicidades a nivel de neutrófilos y plaquetas grado 3 y 4.⁴⁸
- 10) **CFM-R (ciclofosfamida, fludarabina, mitoxantrona)**. En un estudio publicado en 2004 para LNH foliculares y de células del manto en recaída o refractarios con 4 ciclos (cada 28 días) los resultados fueron para LNH foliculares: RC 40%, RP 54% y para LNH de células del manto: RC: 29%, RP: 29%. Como en estudios previos, las toxicidades hematológicas importantes se reflejaron con neutropenia y plaquetopenia.⁴⁹ Otro protocolo del mismo grupo publicado en 2006 documentó que el mantenimiento con rituximab con dosis a los 3 y 9 meses después del tratamiento inicial alargaba de forma significativa la duración de las respuestas obtenidas ($P=0.001$).⁵⁰
- 11) **Cladribina**. Con 6 ciclos (cada 28 días) en enfermos con LNH de células del manto se lograron RC en 25% de ellos y RP en 33%, con toxicidades grado 3-4 en neutrófilos y plaquetas.⁵¹
- 12) **Bortezomib**. En pacientes con LNH de células del manto refractarios o en recaída con 1 a 7 ciclos de este tratamiento (cada 21 días) se obtuvieron RC en 8% de enfermos y RP en 26%. Las toxicidades más importantes fueron: neuropatía, cansancio y a nivel gastrointestinal.⁵²
- 13) **Bendamustina-R**. En una publicación de 2008 en enfermos con linfomas indolentes y transformados refractarios a esquemas que tuvieran rituximab, con bendamustina como monoterapia se obtuvieron RC en 34% de casos y RP en 43% con 6 ciclos aplicados cada 21 días. Las toxicidades hematológicas se documentaron a nivel de neutrófilos, plaquetas y hemoglobina, siendo 3-4 para las primeras y 1-2 para la última.⁵³ El esquema combinado de bendamustina y rituximab presentó mejores resultados que si se utiliza bendamustina sola. Para LNH foliculares la RC fue de 71% y la RP de 25%. Para linfomas de células del manto la RC fue de 50% y la RP de 25%.⁵⁴
- 14) **EPOCH-R (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina)**. En un protocolo que incluyó a individuos con LNH DCG B, linfomas de células grandes B transformados y linfomas de células del manto con 1 a 6 ciclos (cada 28 días) se obtuvieron RC de 28% y RP de 40%, con supervivencia libre de eventos a 1 año de 50%, a 2 años de 30% y a 3 años de 26%. Las toxicidades fueron: neutropenia, plaquetopenia, además de reacciones adversas por la infusión.⁵⁵
- 15) **CEPPB (ciclofosfamida, etopósido, procarbazona, prednisona, bleomicina)**. En enfermos con LNH de grados intermedio y alto se presentaron RC en 40% y RP en 32%, con SG a 5 años de 30%, y toxicidades a nivel de neutrófilos y plaquetas.⁵⁶
- 16) **PEPC (prednisona, etopósido, procarbazona, ciclofosfamida)**. Esta modalidad de tratamiento vía oral logró una tasa de respuesta general de 71%.⁵⁷
- 17) **Talidomida-R**. En pacientes con linfoma de células del manto este tipo de quimioterapia (4 ciclos) ofreció RC en 31% de casos y RP en 50%. Las reacciones adversas documentadas

fueron: las relacionadas con la infusión de rituximab, tromboembolia pulmonar y neutropenia.⁵⁸

- 18) **Ibritumomab tiuxetan.** En individuos con LNH folicular refractario a esquemas que incluyeran rituximab, el ibritumomab tiuxetan como tratamiento de segunda línea logró 15% de RC y 59% de RP, con toxicidad hematológica en neutrófilos y plaquetas.⁵⁹ Otro estudio comparó la efectividad del ibritumomab contra la del rituximab en enfermos con LNH folicular o de células B transformado. El ibritumomab tiuxetan logró 34% de RC ($P=0.04$) y 45% de RP, y el rituximab 20% de RC y 36% de RP. Las toxicidades se dieron en neutrófilos y plaquetas, además de presentar astenia y náuseas.⁶⁰
- 19) **Tositumomab.** En enfermos con LNH de bajo grado o de células B transformados el tositumomab logró 65% de tasa de respuesta general, con toxicidades como astenia, neutropenia y plaquetopenia.⁶¹

PRONÓSTICO

Índices pronósticos

Índice pronóstico internacional (IPI)

Fue el primer índice pronóstico, elaborado en 1993, debido a la creciente necesidad de tener un parámetro pronóstico para los linfomas agresivos.⁶² En el IPI se incluyeron variables que atendían a:

- 1) Crecimiento del tumor y potencial de invasión (estadio clínico, deshidrogenasa láctica – DHL- y sitios extranodales).
- 2) Respuesta del enfermo al tumor (clasificación de bienestar de ECOG).
- 3) Potencial del enfermo de resistir la quimioterapia (edad).

Los puntos finales a valorar en el estudio original fueron: tasa libre de recaídas a 2 y 5 años y supervivencia general a 2 y 5 años. Las variables se dicotomizaron de la siguiente manera: edad (< 60 años Vs > 60 años), estadio clínico (I-II Vs III-IV), sitios extranodales (≤ 1 Vs > 1), ECOG (0-1 Vs ≥ 2) y DHL (normal Vs más de lo normal). Se obtuvieron para el IPI general 4 grupos de riesgo: bajo (0-1 factores de riesgo), intermedio bajo (2 factores), intermedio alto (3 factores) y alto (4-5 factores). Además del IPI general, en el mismo estudio se ajustó este índice pronóstico en relación a la edad, para menores y mayores de 60 años, incluyendo en ambos grupos solo 3 variables (estadio clínico, ECOG y DHL). Los grupos de riesgo fueron similares.

Índice pronóstico internacional para linfomas foliculares (FLIPI)

Debido a que la aplicación del IPI para linfomas foliculares era poco exacta, porque este índice pronóstico estaba elaborado para linfomas agresivos, es que surge el FLIPI en 2004.⁶³ Los puntos finales de evaluación del estudio original fueron: supervivencia general a 5 y 10 años. Las variables incluidas fueron: edad, estadio clínico, cifra de hemoglobina (<120 g/L Vs >120 g/L), DHL y sitios nodales (≤ 4 Vs > 4). Se elaboraron 3 grupos de riesgo: bajo (0-1 factores), intermedio (2) y alto (≥ 3).

Índice pronóstico internacional revisado (RIPI)

Debido al éxito del uso de la inmunoterapia con rituximab asociada a la quimioterapia estándar (CHOP) para el tratamiento de los LDCG B CD20+, se cuestionó la utilidad del IPI para dar el pronóstico de estas entidades.⁶⁴ En 2007 se crea este índice pronóstico respondiendo a tal necesidad. Los puntos finales a evaluar fueron: supervivencia libre de progresión a 4 años y supervivencia general a 4 años. Las variables fueron las mismas que en el IPI (5 en total), pero los grupos de riesgo cambiaron a: muy bueno (0 factores de riesgo), bueno (1-2 factores) y pobre (3-5 factores).

Índice pronóstico internacional para los linfomas de células del manto (MIPI)

El linfoma de células del manto tiene en general un pronóstico adverso y en 2008 se da origen a este índice.⁶⁵ El punto final a valorar fue: supervivencia general a 5 años. Incluyó 4 variables: edad, ECOG, DHL (normal Vs diez veces lo normal) y cuenta leucocitaria (normal Vs diez veces lo normal). Se formaron 3 grupos de riesgo: bajo (hasta 3 puntos), intermedio (4 a 5 puntos) y alto (> de 5 puntos). Los puntos se obtienen en base a la siguiente fórmula: $MIPI = [0.03535 \times \text{edad (años)}] + 0.6978 \text{ (si ECOG >1)} + [1.367 \times \log^{10}(\text{DHL})] + [0.9393 \times \log^{10}(\text{cuenta leucocitaria})]$.

Índice pronóstico internacional para linfomas de células T periféricas (IPI-T)

En el estudio original el punto final a evaluar fue la supervivencia general a 5 años.⁶⁶ Las variables incluidas fueron: edad, ECOG, infiltración medular (positiva Vs negativa) y DHL (normal Vs más de lo normal). Los pacientes se dividieron en 4 grupos de riesgo: bajo (0 factores), intermedio bajo (1 factor), intermedio alto (2 factores) y alto (≥ 3 factores).

Índice pronóstico internacional para linfomas primarios del SNC (IPI-SNC)

El punto final a evaluar en el estudio que dio lugar a este índice fue el de la supervivencia general a 2 años.⁶⁷ Las variables tomadas en cuenta fueron: edad, ECOG, DHL (normal Vs más de lo normal), proteinorraquia (normal Vs aumentada) y afección de regiones profundas (positiva Vs negativa). Los grupos de riesgo fueron: bajo (0 a 1 factores), intermedio (2 a 3 factores) y alto (4 a 5 factores).

Índice pronóstico internacional para segunda línea de tratamiento en LNH (s-IPI)

El s-IPI surge de la necesidad de generar un índice pronóstico para enfermos en recaída o refractarios para establecer parámetros que identificaran a aquellos pacientes con buen pronóstico (quimiosensibles) y que por lo tanto fueran candidatos a recibir tratamiento a altas dosis/autoTCPH, posterior a la segunda línea terapéutica. El s-IPI no solo se documentó que tiene implicación pronóstica en relación a la segunda línea de quimioterapia, sino también para el propio autoTCPH. En este índice se consideraron 5 variables: edad (< 60 años Vs > 60 años), estadio clínico (I-II Vs III-IV), sitios extranodales (≤ 1 Vs >1), Karnofski (< 80 Vs > 80) y DHL (normal Vs más de lo normal). Con las mismas se obtuvieron 4 grupos de riesgo: bajo (0-1 factores de riesgo), intermedio bajo (2 factores), intermedio alto (3 factores) y alto (4-5 factores). El punto final a evaluar fue la supervivencia libre de falla.⁶⁸

Existe, además, otro índice para la segunda línea de tratamiento de LNH DCG B ajustado a la edad (sAA-IPI). En este protocolo se incluyeron 150 enfermos. Las variables fueron: DHL (normal Vs aumentada), estadio clínico (I-II Vs III-IV) y Karnofsky (< 80% o >80%). Se realizaron 2 tipos de análisis: intención de tratamiento y en enfermos quimiosensibles. Para ambos grupos se estableció el sAA-IPI con tres grupos de riesgo: bajo (0 factores), intermedio (1 factor) y alto (2 a 3 factores). Los dos puntos finales a evaluar fueron: supervivencia libre de progresión a 4 años y supervivencia general a 4 años.⁶⁹

Segundas neoplasias

En un estudio italiano reciente en LNH indolentes, la incidencia de segundas neoplasias fue de 6.9% (39 casos de 563 enfermos tratados), a 39 meses de seguimiento promedio.^{69, 70} De los tipos de cáncer documentados 2.1% correspondieron a síndromes mielodisplásicos/leucemias mieloblásticas agudas (12 enfermos) y 27 fueron tumores sólidos, incluyendo cáncer pulmonar (1.4%, 8 pacientes), cáncer gastrointestinal (1.2%, 7 pacientes) y otros tipos (12 pacientes).

El tiempo promedio de diagnóstico para los tumores sólidos fue de 52 meses y el de síndromes mielodisplásicos/leucemias mieloblásticas agudas fue de 25 meses. Se documentó, además, que

la incidencia de las segundas neoplasias fue mayor en el género masculino, en enfermos > 65 años que recibieron tratamiento por primera vez y en quienes se trataron con fludarabina.

Otro estudio realizado por los mismos autores que el previo, documentó 3.8% de neoplasias secundarias (48 casos) en 1280 enfermos tratados por LNH DCG B. Ocho casos correspondieron a síndromes mielodisplásicos/leucemia mieloblástica aguda, 8 a cáncer pulmonar, 8 a carcinoma colorrectal, 4 a cáncer prostático y 19 a otros tipos.

El tiempo promedio para diagnosticar un tumor sólido fue de 71 meses, y de 43 para síndromes mielodisplásicos/leucemias mieloblásticas agudas. Los riesgos de padecer cáncer pulmonar, carcinoma colorrectal y prostático fueron mayores comparados con los de la población general. En este estudio se estableció, además, que solo los jóvenes presentaron mayor riesgo de segundas neoplasias.

5) OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- 1) Determinar la respuesta, la supervivencia general y la supervivencia libre de evento (progresión, recaída, muerte o última visita) asociadas a la aplicación de los esquemas de primera línea CHOP y de segunda línea DEP en pacientes con linfoma no Hodgkin del Hospital General de México de 1992 a 2009, en enfermos quienes hayan completado tratamiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1) Determinar datos demográficos básicos como: edad de presentación, frecuencia de pacientes menores y mayores de 60 años, género, estado civil, ocupación, escolaridad y lugar de residencia.
- 2) Determinar antecedentes clínicos de importancia, tales como: neoplasias en familiares, exposición a mielotóxicos, comorbilidades e infección previa por VIH.
- 3) En relación al diagnóstico de linfoma, determinar:
 - a) El tiempo de latencia desde el inicio del cuadro clínico hasta la primera consulta.
 - b) Las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia: infiltración ganglionar, sospecha clínica de infiltración extraganglionar, síntomas B, síndromes anémico, hemorrágico e infeccioso y otras.
 - c) Los hallazgos a la exploración física: ECOG, número y localización de regiones ganglionares, sospecha clínica de infiltración extraganglionar, hepatomegalia, esplenomegalia, púrpura seca y húmeda.
 - d) Las anormalidades cuantitativas de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, deshidrogenasa láctica, creatinina, bilirrubinas totales, AST y ALT antes de iniciar tratamiento.
 - e) La frecuencia de positividad a VHB, VHC y VIH por laboratorio.
 - f) Los estudios de imagen que se realizaron para la etapificación inicial.
 - g) Las frecuencias de las regiones ganglionares no accesibles a la exploración física identificadas por estudios de imagen.
 - h) El número de regiones ganglionares y extraganglionares resultado de la integración de la evaluación clínica y por imagen.
 - i) La frecuencia del síndrome de lisis tumoral y las variedades histológicas de linfoma asociadas al mismo.
 - j) La frecuencia de biopsias por aspiración con aguja fina.
 - k) La frecuencia de las variedades histológicas.
 - l) Las frecuencias de los sitios de biopsia.
 - m) Características generales de la inmunohistoquímica realizada.
 - n) La frecuencia de linfomas indolentes, agresivos y muy agresivos.
 - o) La frecuencia de biopsia de hueso, el porcentaje de infiltración linfomatosa y la variedad histológica que infiltra a la médula ósea.
 - p) La frecuencia con la que se realizó punción lumbar en estadificación y su infiltración linfomatosa.
 - q) La frecuencia de los estadios clínicos iniciales por Ann Arbor.
 - r) Los diferentes grupos de riesgo emanados de los índices pronósticos internacionalmente validados (IPI, FLIPI, RIPI, IPI-T, IPI-SNC, MIPI y s-IPI).

- 4) Determinar la supervivencia general asociada a la aplicación del esquema CHOP, por subgrupos de variedad histológica: linfomas difusos de células grandes, foliculares y otros, en enfermos quienes hayan completado tratamiento.
- 5) Determinar la supervivencia general asociada a la aplicación del esquema CHOP en relación a los grupos de riesgo derivados del IPI y FLIPI, en enfermos quienes hayan completado tratamiento.
- 6) Determinar la supervivencia general asociada a la aplicación del esquema DEP, por subgrupos de variedad histológica: linfomas difusos de células grandes, foliculares y otros, en enfermos quienes hayan completado tratamiento.
- 7) Determinar las principales toxicidades hematológicas y no hematológicas de los esquemas CHOP y DEP, tomando en cuenta a todos los pacientes a los que se les aplicó al menos un ciclo de quimioterapia.

6) HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

Las tasas de respuesta, de supervivencia general y de supervivencia libre de evento (progresión, recaída, muerte o última visita) asociadas a la aplicación de los esquemas de primera línea CHOP y de segunda línea DEP en pacientes con linfoma no Hodgkin del Hospital General de México de 1992 a 2009, en enfermos quienes hayan completado tratamiento, son similares a las publicadas internacionalmente.

Hipótesis nula

Las tasas de respuesta, de supervivencia general y de supervivencia libre de evento (progresión, recaída, muerte o última visita) asociadas a la aplicación de los esquemas de primera línea CHOP y de segunda línea DEP en pacientes con linfoma no Hodgkin del Hospital General de México de 1992 a 2009, en enfermos quienes hayan completado tratamiento, son diferentes a las publicadas internacionalmente.

7) JUSTIFICACIÓN

Como se ha planteado previamente en este documento, el linfoma no Hodgkin es la neoplasia que se diagnostica con mayor frecuencia en el servicio de Hematología (Unidad 103) del Hospital General de México.

A la fecha, para esta enfermedad, no se ha realizado un análisis completo de los casos con los que cuenta el archivo clínico.

Se requieren evaluar frecuencias y tipos de LNH, antecedentes de importancia en los enfermos, manifestaciones clínicas, hallazgos de la exploración física, de los estudios de laboratorio y gabinete, estudios histopatológicos, índices pronósticos y respuestas a tratamientos de primera (especialmente CHOP) y segunda línea (especialmente el que incluye dexametasona, etopósido y platino –DEP-).

Lo anterior con la finalidad de determinar los elementos coincidentes y divergentes de las publicaciones de referencia internacional y lo acontecido en nuestra población, esencialmente de escasos recursos económicos y con enfermedades derivadas de la pobreza.

8) MATERIALES Y MÉTODOS

Corresponde a un estudio no experimental, descriptivo, retrospectivo, basado en la revisión de los expedientes de pacientes con diagnóstico de LNH que se encuentran en el archivo clínico del servicio de Hematología (U. 103) del Hospital General de México, S.S., en el periodo de tiempo comprendido entre Enero y Mayo de 2009.

Pacientes

Criterios de inclusión

- 1) Enfermos con diagnóstico de linfoma no Hodgkin corroborado por medio de estudio histopatológico de una muestra obtenida por biopsia escisional o incisional.
- 2) Diagnóstico histopatológico efectuado o revisado en el servicio de Patología (unidad 310) del Hospital General de México.
- 3) Edad mayor de 16 años.
- 4) Diagnóstico a partir del año de 1992 y hasta 2009.
- 5) Expedientes con protocolo de estadificación completo o cercano a completarse.
- 6) Expedientes que incluyeran proceso de estadificación, aun cuando no hubieran recibido tratamiento (para las variables diferentes a la terapéutica).
- 7) Tratamientos prescritos y aplicados en el servicio de Hematología (unidad 103) del Hospital General de México.
- 8) Expedientes de enfermos con tratamientos completos, de primera o segunda línea según fuera el caso, a los que se les haya determinado la respuesta de acuerdo a los criterios de IWC, 1999 (para la parte de evaluación de tratamiento). (Para valorar el objetivo primario se toman en cuenta tratamientos completos para CHOP, los que incluyeran 6 ciclos para estadios clínicos I a II y 8 ciclos para aquellos que tuvieran estadios III o IV; y para DEP 4 ciclos).

Criterios de exclusión

- 1) Enfermos con diagnóstico no efectuado o no revisado por el servicio de Patología del Hospital.
- 2) Expedientes carentes de protocolo de estadificación cercano a completarse.
- 3) Tratamientos indicados en otras unidades médicas.

Con lo anterior se revisaron 632 expedientes que cumplieron con los criterios establecidos.

VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

- 1) Respuesta a tratamiento.
- 2) Supervivencia general.
- 3) Supervivencia libre de evento (progresión, recaída, muerte o última visita).

VARIABLE INDEPENDIENTE

- 1) Linfoma no Hodgkin.

Para las siguientes variables se hacen algunas aclaraciones:

- 1) Edad: expresada en años.
- 2) Tiempo en el que se perdió el peso: expresado en meses.
- 3) Hemoglobina: expresada en g/dL.

- 4) Leucocitos: expresados en valor x $10^3/\mu\text{L}$.
- 5) Neutrófilos: expresados en valor x $10^3/\mu\text{L}$.
- 6) Linfocitos: expresados en valor x $10^3/\mu\text{L}$.
- 7) Plaquetas: expresadas en valor x $10^3/\mu\text{L}$.
- 8) DHL: expresada en U/L.
- 9) Creatinina: expresada en mg/dL.
- 10) Bilirrubina total: expresada en mg/dL.
- 11) AST: expresada en U/L.
- 12) ALT: expresada en U/L.
- 13) Ki67: expresado en porcentaje.
- 14) Supervivencia general. Tomada desde la fecha de diagnóstico por biopsia hasta la fecha de muerte de quienes completaron ciclos de tratamiento de CHOP y DEP.
- 15) Supervivencia libre de evento. Tiempo que pasó desde la fecha de diagnóstico por biopsia hasta la fecha de recaída, progresión, muerte o última visita de quienes completaron CHOP o DEP.

Estudios de laboratorio

Se incluyeron solo los realizados en la unidad 204 (laboratorio de Hematología) o 205 (laboratorio central) de este hospital.

Estudios de imagen

Se incluyeron los efectuados en el servicio de Radiología del hospital, o los llevados a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología o en la unidad PET-CICLOTRÓN de la UNAM.

Programa de tratamiento

Se describen CHOP y DEP (tablas 2 y 3)

| TABLA 2. CHOP | | | | | |
|----------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------|------------------------|------------------------|
| Fármaco | Dosis (mg/m ² SC) | Vía de administración | Días del ciclo | Soluciones para diluir | Modo de uso |
| Ciclofosfamida | 750 | IV | 1 | SS 0.9% o SG 5% | Infusión 30 minutos |
| Doxorrubicina | 50 | IV | 1 | SG 5% o SG 5% | Infusión 30 minutos |
| Vincristina | 1.4 | IV | 1 | SS 0.9% o SG 5% | Bolo |
| Prednisona | 100 mg/día | VO cada 24h | 1 al 5 | | Con alimentos |
| Ondansetrón | 8 mg/día | IV | 1 | | 30 minutos previo a QT |
| Se dan ciclos cada 21 días | | | | | |

TABLA 3. DEP

| Fármaco | Dosis (mg/m ² SC) | Vía de administración | Días del ciclo | Soluciones para diluir | Modo de uso |
|--|------------------------------|-----------------------|----------------|------------------------|--|
| Dexametasona | 40 | IV cada 24h | 1 al 4 | SS 0.9% | Infusión 15 minutos |
| Etopósido | 300 | IV cada 24h | 1 al 2 | SS 0.9% o SG 5% | Infusión 60 minutos |
| Platino | 100 | IV | 1 | SS 0.9% o SG 5% | Infusión 4h |
| Manitol | 125 mL | IV | 1 | | Infusión 30 minutos inmediatamente antes y después del platino |
| Manitol | 250 mL | IV | 1 | | Infusión 30 minutos a las 6h después de haber terminado el platino |
| Ondansetrón | 8 mg | IV cada 8h | 1 al 2 | | |
| Se dan ciclos cada 21 días | | | | | |
| Requiere hiperhidratación 24 horas previas a iniciar QT (alternar SS 0.9% y SG 5%) (en cada litro de solución 20 mEq KCl y 1 ampula de MgSO ₄) | | | | | |
| Mantener uresis 100 mL/h | | | | | |
| Clonazepam 4 gotas al iniciar la administración del platino | | | | | |
| Modificación dosis de platino en base a creatinina (mg/dL) | | | | | |
| 1-5 a 2: 75% de dosis | | | | | |
| 2.1 a 3: 50% de dosis | | | | | |
| > 3: NO administrar | | | | | |

Toxicidad

Los criterios de toxicidad se establecieron en base a lo establecido en: Guide to grading and coding adverse events. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v3.0. Agosto 6, 2006.

Método estadístico

Se utilizó el software SPSS versión 17 para efectuar el análisis estadístico.

Se utilizaron las medidas de tendencia central media y mediana; además de las pruebas Chi-cuadrada y curvas de supervivencia de Kaplan Meier.

9) RESULTADOS

Durante el periodo que abarcó el estudio (1992-2009) se incluyeron 632 individuos con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin, en los cuales se documentaron los siguientes datos:

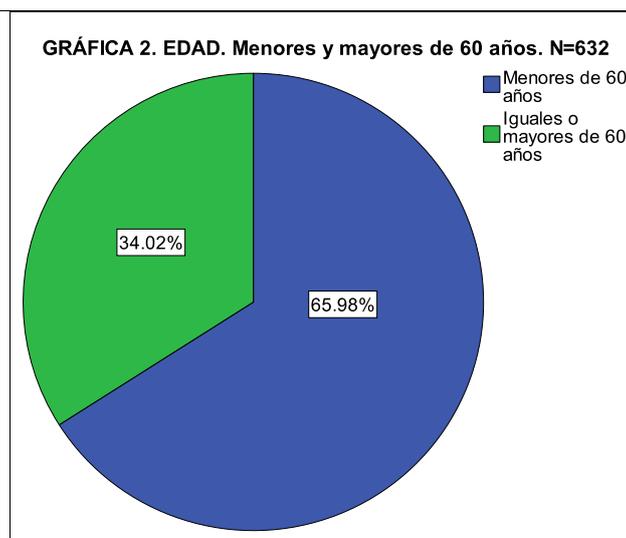
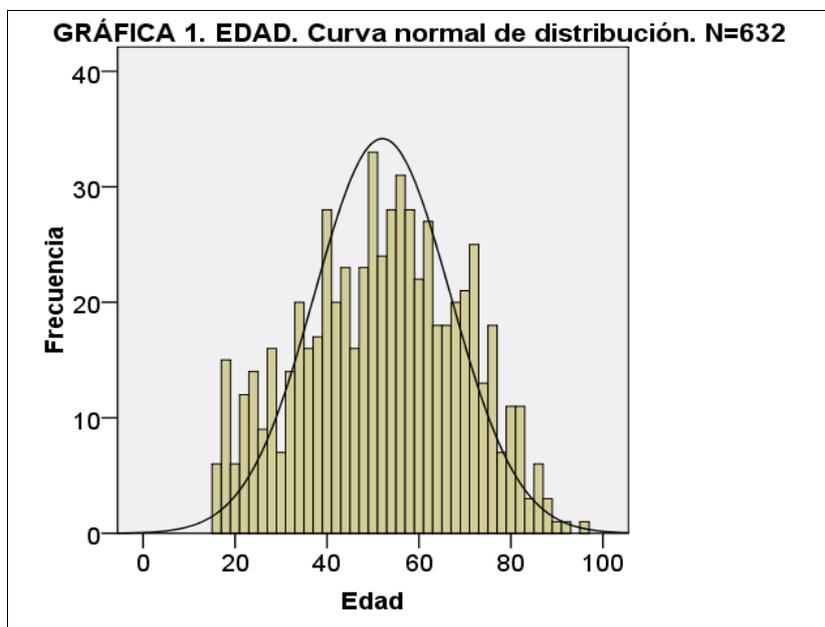
ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

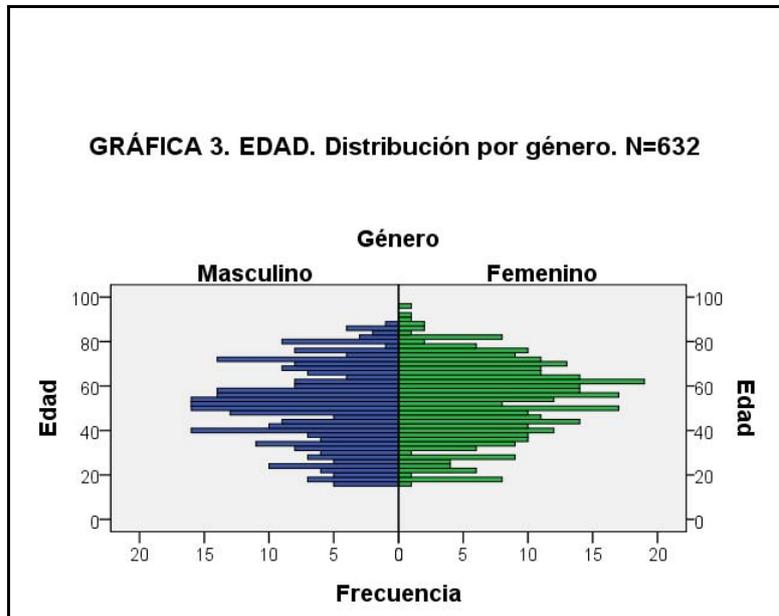
EDAD

La mediana de presentación fue de 52 años, con rango de 16 a 95. La curva de distribución de la edad presentó al 66% de los enfermos entre los 34 y 69 años (gráfica 1).

Treinta y cuatro por ciento de los pacientes tuvieron 60 años o más y 66% fueron menores de esta edad (gráfica 2).

La distribución de frecuencias en base al género documentó que para los varones la tendencia es presentar el linfoma a menor edad con respecto a las mujeres (gráfica 3).





GÉNERO

No se observó diferencia con respecto al género cuando se analizó la población en su totalidad (relación H:M 1 : 1.1) (gráfica 4).

La proporción de pacientes se modificó discretamente cuando se dividieron por grupos de edad (tabla 4).

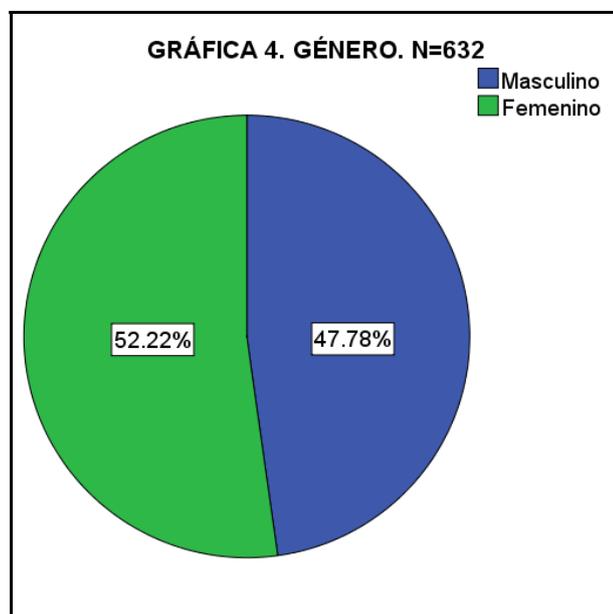


TABLA 4. FRECUENCIA DE LINFOMA DE ACUERDO A EDAD Y GÉNERO. N=632

| Grupo de edad | Hombres (%) | Mujeres (%) | Proporción (H:M) |
|---------------|-------------|-------------|------------------|
| < 60 años | 73 | 63 | 1.15 : 1 |
| > 60 años | 27 | 37 | 1 : 1.37 |
| | 100% | 100% | |

ESTADO CIVIL

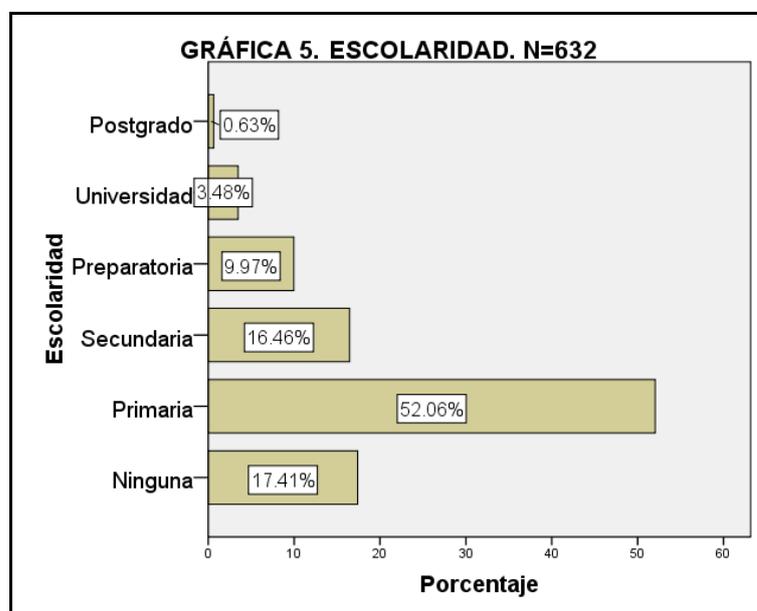
El 81% de los individuos tenían o tuvieron pareja (61% casados, 12% viudos, 6% unión libre, 2% divorciados) y 19% eran solteros.

OCUPACIÓN

El 39% de los individuos estaban dedicados al hogar. Los que se encontraban desocupados alcanzaron el 9%. El resto de las ocupaciones con mayor frecuencia fueron: agricultores (16%), comerciantes (13%), obreros (4%), albañiles y estudiantes (3%, cada una).

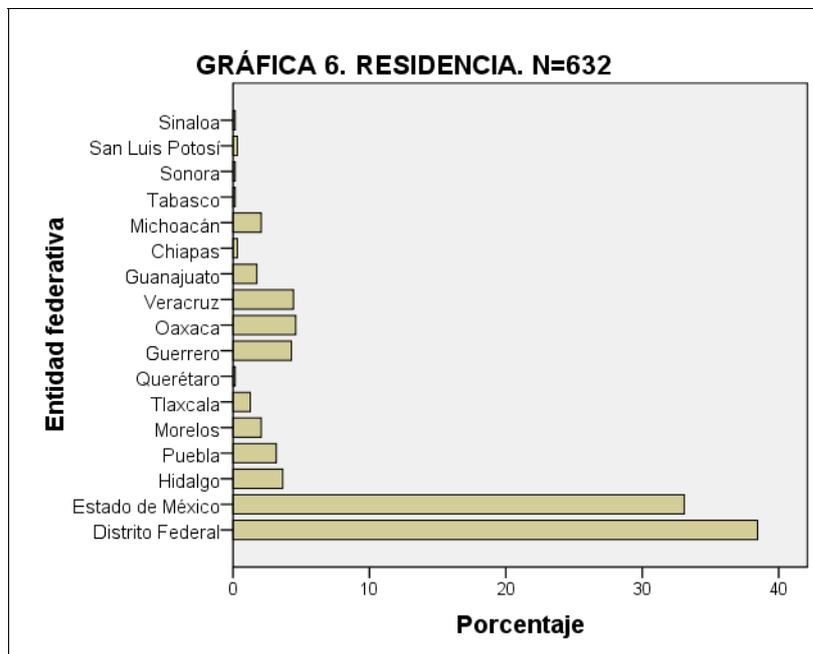
ESCOLARIDAD

El 17% de los pacientes fueron analfabetas, y más la mitad (68%) solo poseían la educación básica (primaria 52% y secundaria 16%). Catorce por ciento tuvieron instrucción media superior, superior o postgrado (gráfica 5).



LUGAR DE RESIDENCIA

El 71% de los pacientes vivían en la zona metropolitana de la Ciudad de México (Distrito Federal y Estado de México). En estados vecinos (como Hidalgo, Puebla, Tlaxcala, Morelos y Querétaro) vivía el 11% de los afectados. En otros estados del centro y sur de la República residían 17% de los enfermos (Michoacán, Guanajuato, San Luis Potosí, Guerrero, Oaxaca y Veracruz) y finalmente solo el 1% de la población provenía de estados más alejados (Tabasco, Chiapas, Sonora, Sinaloa) (gráfica 6).

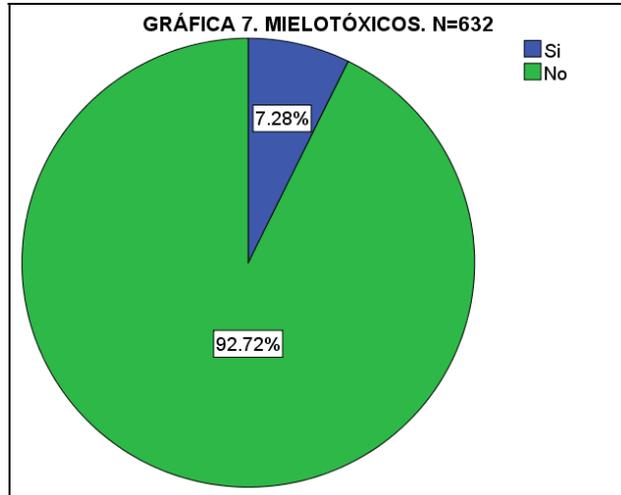


ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS EN FAMILIARES

Solo el 10% de la serie de pacientes presentó historia de neoplasias en familiares.

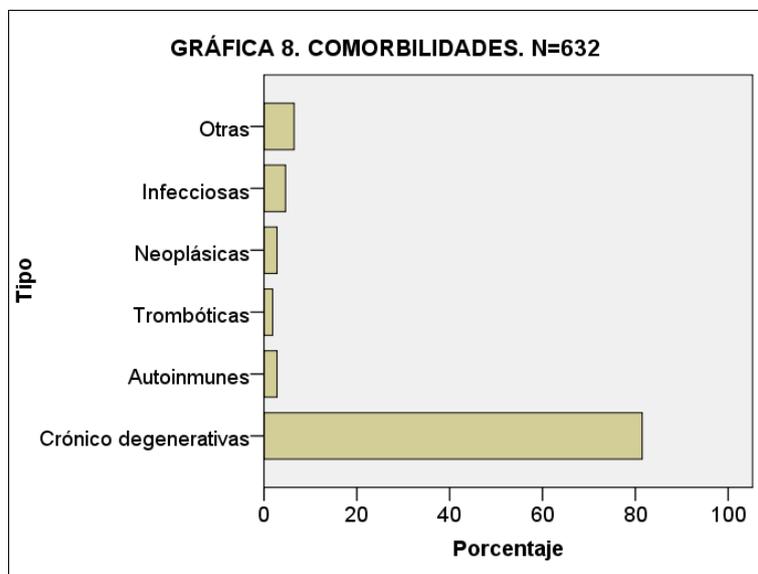
MIELOTÓXICOS

La exposición a mielotóxicos conocidos se dio en 7% de los enfermos (gráfica 7).



COMORBILIDADES

El 17% tuvo alguna enfermedad concomitante (exceptuando VIH, que se aborda en otro apartado). Divididas por grupos de interés tenemos: crónico degenerativas 82%, infecciosas 5%, neoplásicas y autoinmunes 3%, trombóticas 2%, otras 5% (gráfica 8).



VIH/SIDA

El 3% de los enfermos ya se conocían previamente infectados.

TIEMPO DE LATENCIA ENTRE INICIO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRIMERA CONSULTA EN EL SERVICIO

El promedio fue de 6 meses, con rangos desde menos de un mes y hasta 168 meses (en el caso de un enfermo con micosis fungoides). El 90% de los individuos acudieron a consulta en los primeros 18 meses desde el inicio de las manifestaciones clínicas y la mitad dentro de los primeros 6.

Por grupos, los linfomas indolentes tardaron en promedio 6 meses, los agresivos 5 y los muy agresivos 4.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS POR INTERROGATORIO **ADENOMEGALIAS**

El 56% de los enfermos refirió tener alguna adenomegalia no dolorosa en el padecimiento actual.

SOSPECHA CLÍNICA DE INFILTRACIÓN EXTRAGANGLIONAR

A su vez el 53% de población, independientemente de la referencia de adenomegalias al interrogatorio, comentó haber tenido manifestaciones clínicas sugestivas de infiltración extranodal en su padecimiento actual.

SINTOMATOLOGÍA B

El 51% presentó manifestaciones B.

SÍNTOMAS B

Los síntomas B más frecuentes fueron (tabla 5):

| TABLA 5. SÍNTOMAS B (N=322) | |
|------------------------------------|-----|
| Diaforesis profusa | 71% |
| Fiebre | 52% |
| Pérdida de peso | 24% |

Los enfermos perdieron en promedio 6 kilogramos en un tiempo de 6 meses.

SÍNDROMES ANÉMICO, HEMORRÁGICO E INFECCIOSO

En esta triada sindrómica, destacó el síndrome anémico, con mínima expresión de los otros dos (tabla 6):

| TABLA 6. SÍNDROMES ANÉMICO, HEMORRÁGICO E INFECCIOSO (N=632) | |
|---|-----|
| Síndrome anémico | 15% |
| Síndrome hemorrágico | 1% |
| Síndrome infeccioso | 1% |

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DIFERENTES DE LOS SÍNDROMES ANÉMICO, HEMORRÁGICO E INFECCIOSO

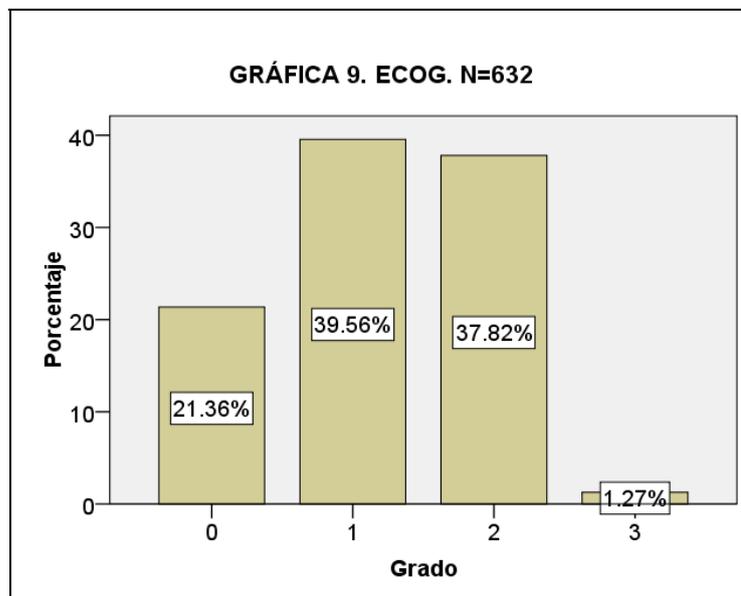
Una tercera parte de los enfermos presentó masa tumoral, la quinta parte manifestaciones de infiltración nasal, mientras que en el 50% restante las manifestaciones fueron muy diversas (tabla 7):

| | |
|---|------|
| Tumor | 32% |
| Obstrucción nasal/rinorrea purulenta | 21% |
| Dolor abdominal | 15% |
| Lesión dérmica | 9% |
| Dispepsia | 6% |
| Disnea | 5% |
| Síndrome de vena cava superior | 2% |
| Incontinencia urinaria/fecal/paresia de miembros inferiores | 2% |
| Dolor lumbar | 2% |
| Cefalea/parálisis facial/síndrome piramidal | 1% |
| Dolor rectal | 1% |
| Mastalgia | 1% |
| Estreñimiento | 1% |
| Dolor abdominal/diarrea | 1% |
| Otras | 1% |
| | 100% |

PRINCIPALES HALLAZGOS A LA EXPLORACIÓN FÍSICA

ECOG

Más de la mitad de los enfermos no tuvo repercusión funcional importante (ECOG < 2) (gráfica 9):



NÚMERO DE REGIONES GANGLIONARES

El 65% de los enfermos (N=410) presentó adenomegalias. Por número de regiones los datos son los siguientes (tabla 8):

| | |
|---|------|
| 0 | 35% |
| 1 | 33% |
| 2 | 15% |
| 3 | 12% |
| 4 | 3% |
| 5 | 1% |
| 6 | 1% |
| | 100% |

LOCALIZACIÓN DE REGIONES GANGLIONARES

Más de las tres cuartas partes correspondieron a adenomegalias cervicales, como se describe en la siguiente tabla (9):

| TABLA 9. LOCALIZACIÓN DE REGIONES GANGLIONARES. N=632 | |
|---|------|
| Cervical | 77% |
| Axilar | 12% |
| Inguinofemoral | 8% |
| Supraclavicular | 2% |
| Infraclavicular | 1% |
| | 100% |

SOSPECHA CLÍNICA DE INFILTRACIÓN EXTRAGANGLIONAR

Se documentó que en 58% de los enfermos (5% más que por interrogatorio) había alguna forma de sospecha de infiltración extranodal.

HEPATOMEGALIA Y ESPLENOMEGALIA

La hepatomegalia se reportó en 12% de los individuos y la esplenomegalia en 9%.

PÚRPURA SECA O HÚMEDA

Se presentó en menos del 1% de todos los casos (0.6%).

ESTUDIOS DE LABORATORIO + BIOMETRÍA HEMÁTICA

Alrededor de la tercera parte de los pacientes presentaron niveles de hemoglobina menores de 12 g/dL. Los leucocitos se encontraron en rangos normales en 63%, al igual que los neutrófilos (94%) y linfocitos (68%); 12% presentó trombocitopenia. El análisis de cada uno de los parámetros de forma individual se presenta en las siguientes tablas.

HEMOGLOBINA

Los resultados se muestran en la tabla 10:

| TABLA 10. HEMOGLOBINA (g/dL). N=631 | |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| Mínimo: 4 | |
| Máximo: 19 | |
| Media: 12.7 | |
| Mediana: 13.1 | |
| Menor de 12 g/dL | Mayor o igual a 12 g/dL |
| 34% | 66% |

LEUCOCITOS

Se consideró leucopenia con cifras menores o iguales a 4.99, normales entre 5 y 10, y leucocitosis a niveles mayores de 10.01 x 10³/μL. Los resultados se muestran en la tabla 11:

| TABLA 11. LEUCOCITOS (valor x 10 ³ /μL). N=631 | | |
|---|----------|--------------|
| Mínimo: 0.8 | | |
| Máximo: 52.8 | | |
| Media: 7.65 | | |
| Mediana: 6.8 | | |
| Leucopenia | Normales | Leucocitosis |
| 22% | 63% | 15% |

NEUTRÓFILOS

Se consideró neutropenia con cifras menores de 1.49 x 10³/μL y normales con 1.5 x 10³/μL o más. Los resultados se muestran en la tabla 12:

| TABLA 12. NEUTRÓFILOS (valor x 10 ³ /μL). N=631 | |
|--|----------|
| Mínimo: 0 | |
| Máximo: 32 | |
| Media: 4.1 | |
| Mediana: 4.8 | |
| Neutropenia | Normales |
| 6% | 94% |

LINFOCITOS

Se consideró linfopenia con niveles menores de 1000 x 10³/μL, cifras normales entre 1000 y 4200 y linfocitosis por arriba de 4200 x 10³/μL. Los resultados se exhiben en la tabla 13:

| TABLA 13. LINFOCITOS (valor x 10 ³ /μL). N=631 | | |
|---|----------|--------------|
| Mínimo: 0.2 | | |
| Máximo: 82 | | |
| Media: 2.19 | | |
| Mediana: 1.5 | | |
| Linfopenia | Normales | Linfocitosis |
| 28% | 68% | 4% |

PLAQUETAS

Se consideró plaquetopenia a cifras menores de $150000 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombocitosis a cifras mayores de $450000 \times 10^3/\mu\text{L}$ y al bloque intermedio niveles normales. Los resultados se presentan en tabla 14:

| TABLA 14. PLAQUETAS (valor $\times 10^3/\mu\text{L}$). N=631 | | |
|---|-----------------|----------------------|
| Mínimo: 2 | | |
| Máximo: 2055 | | |
| Media: 303.54 | | |
| Mediana: 278 | | |
| Trombocitopenia | Normales | Trombocitosis |
| 12% | 75% | 13% |

+ QUÍMICA SANGUÍNEA

Se seleccionaron los parámetros más importantes para evaluar: actividad tumoral (DHL), función renal (creatinina) y función hepática (bilirrubinas totales y transaminasas). Destacó la elevación de DHL en 46% de los casos.

DHL

Los valores normales fueron menores de 192 U/L, entre 193 y 384 se consideró elevación una vez por arriba de lo normal, entre 385 y 576 dos veces, entre 577 y 768 tres veces y todo lo mayor de 768 más de tres veces lo normal. Se presentan los datos en la tabla 15:

| TABLA 15. DHL (U/L). N=603 | | | | |
|----------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Mínimo: 22 | | | | |
| Máximo: 4621 | | | | |
| Media: 180 | | | | |
| Mediana: 338 | | | | |
| Normal | Elevada 1 vez | Elevada 2 veces | Elevada 3 veces | Elevada más de 3 veces |
| 54% | 20% | 13% | 5% | 8% |

CREATININA

Los valores considerados normales fueron iguales o menores de 1 mg/dL, lo que se encontrara por arriba de este punto se catalogó como elevado. Los resultados son: (tabla 16)

| TABLA 16. CREATININA (mg/dL). N=605 | |
|-------------------------------------|----------------|
| Mínimo: 0.21 | |
| Máximo: 15.9 | |
| Media: 0.86 | |
| Mediana: 0.93 | |
| Normal | Elevada |
| 80% | 20% |

BILLIRRUBINA TOTAL

Los niveles considerados normales fueron iguales o menores de 1.2 mg/dL; los resultados que se obtuvieron se muestran en tabla 17:

| TABLA 17. BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL). N=626 | |
|--|----------------|
| Mínimo: 0.11 | |
| Máximo: 26.1 | |
| Media: 0.61 | |
| Mediana: 0.85 | |
| Normal | Elevada |
| 93% | 7% |

ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST)

Se catalogaron niveles normales iguales o menores de 41 U/L. Los resultados se expresan en tabla 18:

| TABLA 18. AST (U/L). N=624 | |
|----------------------------|----------------|
| Mínimo: 6 | |
| Máximo: 398 | |
| Media: 25 | |
| Mediana: 32.74 | |
| Normal | Elevada |
| 84% | 16% |

ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT)

Se catalogaron valores normales los que estuvieran por debajo o fueran iguales de 54 U/L. Los resultados se exhiben en tabla 19:

| TABLA 19. ALT (U/L). N=626 | |
|----------------------------|----------------|
| Mínimo: 5 | |
| Máximo: 298 | |
| Media: 20 | |
| Mediana: 30 | |
| Normal | Elevada |
| 85% | 15% |

+ PERFIL VIRAL

Por el rango de tiempo que abarcó este estudio a la mayoría de enfermos no se les realizó la determinación de VHB y VHC y solo en 402 pacientes se contó con ELISA para VIH.

VIRUS DE HEPATITIS B

Los resultados son los siguientes (tabla 20):

| TABLA 20. VIRUS DE HEPATITIS B. N=41 | |
|--------------------------------------|------------------|
| Positivos | Negativos |
| 2% | 98% |

VIRUS DE HEPATITIS C

Al igual que el parámetro previo, en la mayoría de casos no se obtuvo el estudio (tabla 21):

| TABLA 21. VIRUS DE HEPATITIS C. N=41 | |
|--------------------------------------|-----------|
| Positivos | Negativos |
| 0% | 100% |

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Destaca sobremanera la incidencia de linfomas difusos de células grandes asociados a VIH, así como la falta en esta categoría de los linfomas Burkitt y primarios de derrame, además de la baja asociación con linfomas plasmablasticos. Los resultados se presentan en tablas 22, 23 y 24:

| TABLA 22. VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA. N=402 | |
|--|-----------|
| Positivos | Negativos |
| 5% (21 pacientes) | 95% |

| TABLA 23. TIPOS DE LNH ASOCIADOS A VIH. N=21 B= 81%, T=19% | |
|---|------|
| Difuso de células grandes | 61% |
| De células T periféricas | 14% |
| Linfoplasmacítico | 10% |
| Folicular grado III | 5% |
| De células grandes anaplásico ALK negativo | 5% |
| Plasmablastico | 5% |
| | 100% |

| TABLA 24. LOCALIZACIÓN DE LINFOMAS ASOCIADOS A VIH. N=21 B= 81%, T=19% | |
|---|------|
| Cuello | 33% |
| Ano/Recto | 12% |
| Axila | 10% |
| Nariz | 10% |
| Cavidad oral | 10% |
| Región inguino femoral | 5% |
| Encía | 5% |
| Estómago | 5% |
| Íleon | 5% |
| Retroperitoneo | 5% |
| | 100% |

ESTUDIOS DE GABINETE

TAC

Se efectuó en 86% de todos los enfermos como estudio de imagen inicial para estadificación.

PET/CT

Se realizó en 7% de los pacientes como estudio inicial de etapificación. Siete por ciento de los individuos no tuvieron estudio de imagen inicial.

PET/CT DE INTERVALO

Se llevó a cabo solo en 0.3% (2 pacientes).

REGIONES GANGLIONARES NO ACCESIBLES A LA EXPLORACIÓN FÍSICA, IDENTIFICADAS POR ESTUDIOS DE IMAGEN.

Los estudios de imagen permitieron identificar masas ganglionares principalmente retroperitoneales y mediastinales. Los resultados se exhiben en la tabla 25:

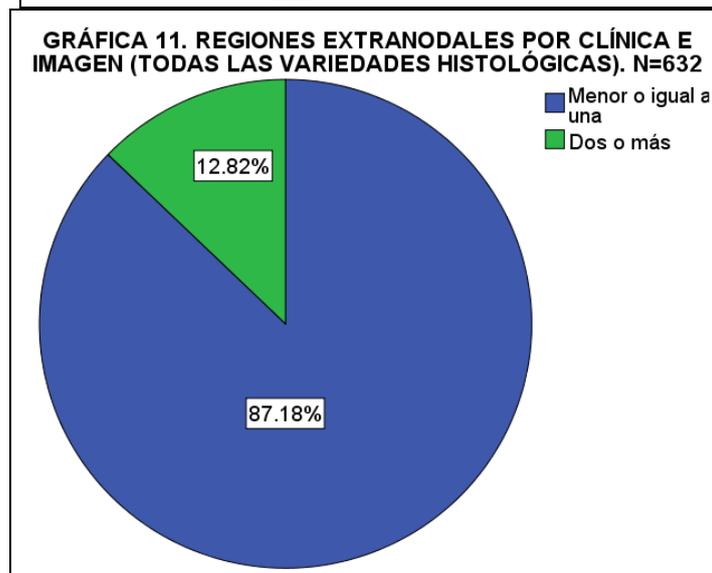
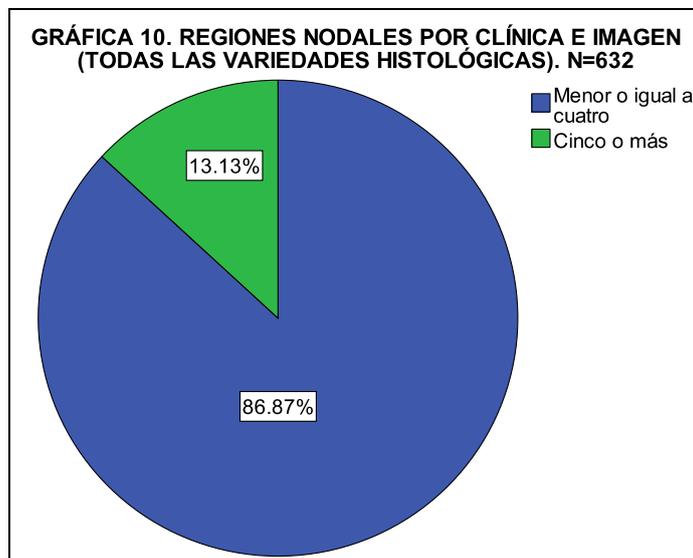
| TABLA 25. REGIONES GANGLIONARES NO ACCESIBLES A LA EXPLORACIÓN FÍSICA, IDENTIFICADAS POR ESTUDIOS DE IMAGEN. N=588 | |
|---|-----|
| Retroperitoneales | 26% |
| Mediastinales | 18% |
| Pélvicas | 11% |
| Mesentéricas | 9% |
| Hiliares pulmonares | 7% |
| Paraaórticas | 6% |

EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE IMAGEN DE LA ENFERMEDAD

Al integrar los hallazgos de los estudios de imagen a los encontrados en la exploración física se documentó que solo en el 13% de los pacientes había involucro igual o mayor a 5 áreas ganglionares mientras que una proporción parecida de enfermos tuvo componente extraganglionar igual o mayor a dos regiones (gráficas 10 y 11).

Al considerar únicamente a los linfomas foliculares, de los cuales para el FLIPI nos interesan las regiones ganglionares, las proporciones fueron similares a las de la generalidad (85 y 15%, respectivamente para los grupos de 4 o menos y 5 o más regiones ganglionares).

Si tomamos en cuenta a los linfomas difusos de células grandes y verificamos el número de regiones extraganglionares menor o igual a una y dos o más, los porcentajes son muy parecidos a los del grupo que incluye a todos los enfermos (respectivamente 86 y 14%).



SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Se presentó en 1% de todos los enfermos. Los datos de los tipos de linfoma asociados a lisis tumoral se presentan en la tabla 26:

| | |
|--|------------|
| Difuso de células grandes B | 3/6 (50%) |
| Burkitt | 2/6 (33%) |
| De células grandes anaplásico ALK negativo | 1/6 (17%) |
| | 6/6 (100%) |

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA

En 3% de los individuos se sospechó de linfoma a través de BAAF realizada en otros servicios, sin embargo, en nuestra unidad el diagnóstico se corroboró por biopsia escisional.

VARIEDAD HISTOLÓGICA DE LINFOMA

La mayor parte de los linfomas correspondieron linfomas de células B, predominando el linfoma difuso de células grandes, seguido de linfomas indolentes. En el caso de linfomas de células T, los más frecuentes fueron: de células T periféricas y de células NK/T extranodal, de tipo nasal.

Los resultados completos se muestran en la tabla 27:

| TABLA 27. TIPOS DE LINFOMA NO HODGKIN. N=632. | | | |
|--|-------|--|-------|
| LINFOMAS DE CÉLULAS B | | LINFOMAS DE CÉLULAS T | |
| Difuso de células grandes B | 53.1% | Células T periféricas | 8.2% |
| Linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica | 10.8% | Células NK/T extranodal, tipo nasal | 5.1% |
| Folicular | 9.3% | Células grandes anaplásico ALK negativo | 2.4% |
| Folicular grado I | 1.4% | | |
| Folicular grado II | 2.5% | | |
| Folicular grado III | 5.4% | | |
| MALT | 4.3% | Células grandes anaplásico ALK positivo | 1.1% |
| Linfoplasmacítico | 1.9% | Micosis fungoides | 0.5% |
| Burkitt | 0.8% | Células T, tipo paniculitis subcutánea | 0.2% |
| Células del manto | 0.5% | Linfoblástico T | 0.2% |
| Difuso de células grandes B, rico en linfocitos T e histiocitos | 0.3% | Primario cutáneo de células grandes anaplásico T | 0.2% |
| Zona marginal nodal | 0.3% | | |
| Difuso de células grandes B, primario mediastinal | 0.2% | | |
| Células B, inclasificable, con características intermedias entre el LDCG B y el linfoma de Hodgkin clásico | 0.2% | | |
| Plasmablástico | 0.2% | | |
| Linfoblástico B | 0.2% | | |
| Subtotal | 82.1% | | 17.9% |
| Gran total 100% | | | |

SITIO DE BIOPSIA DEL LINFOMA

La región cervical fue la localización del sitio de biopsia más frecuente, seguida de nariz y amígdala, lo que ubica al 55% de linfomas en la zona de cabeza y cuello. En el aparato digestivo se encontraron 8.8%. En 45% las biopsias tomadas pertenecieron a alguna región ganglionar y en el 55% restante el diagnóstico se estableció en un tejido extraganglionar (tabla 28).

| TABLA 28. SITIO DE BIOPSIA DEL LINFOMA. N=632. | |
|--|------------------|
| Cuello | 36% |
| Nariz | 12% |
| Amígdala | 7% |
| Inguinofemoral | 6.5% |
| Estómago | 5.5% |
| Piel | 5.4% |
| Axila | 3.3% |
| Órbita | 2.5% |
| Médula ósea | 2.4% |
| Retroperitoneo | 2.1% |
| Supraclavicular | 2.1% |
| Parótida | 1.6% |
| SNC | 1.4% |
| Mediastino | 1.3% |
| Colon | 1.1% |
| Paladar duro | 0.9% |
| Pared torácica anterior | 0.8% |
| Recto | 0.6% |
| Mesenterio | 0.5% |
| Glándula mamaria | 0.5% |
| Duodeno | 0.5% |
| Íleon | 0.5% |
| Encía | 0.5% |
| Trompa de Falopio | 0.3% |
| Muslo | 0.3% |
| Bazo | 0.3% |
| Riñón | 0.3% |
| Base de lengua | 0.3% |
| Yeyuno | 0.3% |
| Vértebra lumbar | 0.3% |
| Ano | 0.3% |
| Epicraneo, antro maxilar, carrillo, epitroclear, pulmón, pleura, epiglotis, laringe, hígado, rodilla, testículo, cérvix uterino, glúteo. | 0.2% Cada uno |
| | 100% |

INMUNOHISTOQUÍMICA

No fue posible identificar un panel diagnóstico de inmunohistoquímica para nuestros pacientes, el número y tipo de marcadores aplicados tuvieron una enorme variabilidad, lo que en muchos casos retrasó el diagnóstico.

De los 632 enfermos, el marcador de células B que con mayor frecuencia se realizó fue el CD 20 (61% de casos) (tabla 29):

| TABLA 29. CD20. N=385 | |
|-----------------------|------|
| Positivo | 81% |
| Negativo | 19% |
| | 100% |

Otros marcadores B que se efectuaron fueron: CD 79a (11% de casos), CD10 (9%), CD 23 (3%) y CD19 (0.2%).

El marcador celular T que con mayor frecuencia se aplicó fue el CD3 en 31% de los pacientes (tabla 30). Otros marcadores T realizados fueron CD2 (22%), CD 45RO (14%), CD5 (4%) y CD7 (0.2%).

| TABLA 30. CD3. N=198 | |
|----------------------|------|
| Positivo | 25% |
| Negativo | 75% |
| | 100% |

El CD45 (antígeno leucocitario común) se realizó en 13% de los enfermos y la TdT (desoxinucleotidil transferasa terminal) en 0.6%. En relación a las cadenas ligeras kappa o lambda, solo se pudieron efectuar en 5% de casos cada una.

Los marcadores CD15 y CD30 se aplicaron en 8 y 13%, respectivamente (tabla 31). CD56 se llevó a cabo en 8% y CD57 en 0.3% (tabla 32).

| TABLA 31. CD15. N=50 CD30. N=81 | |
|------------------------------------|------|
| CD15 | |
| Positivo | 4% |
| Negativo | 96% |
| | 100% |
| CD30 | |
| Positivo | 32% |
| Negativo | 68% |
| | 100% |

| TABLA 32. CD56. N=52 CD57. N=2 | |
|-----------------------------------|------|
| CD56 | |
| Positivo | 98% |
| Negativo | 2% |
| | 100% |
| CD57 | |
| Positivo | 100% |
| Negativo | 0% |
| | 100% |

EMA se realizó en 5% y ALK en 6% de los individuos (tabla 33). BCL2 se efectuó en 20% de los afectados y BCL6 en 12% (tabla 34). Ciclina D1 se aplicó en 2%, CD68 en 0.5%, EBER en 5% y citoqueratinas en 4%.

| TABLA 33. EMA. N=29 ALK. N=36 | |
|----------------------------------|------|
| EMA | |
| Positivo | 14% |
| Negativo | 86% |
| | 100% |
| ALK | |
| Positivo | 19% |
| Negativo | 81% |
| | 100% |

| TABLA 34. BCL2. N=126 BCL6. N=75 | |
|-------------------------------------|------|
| BCL2 | |
| Positivo | 73% |
| Negativo | 27% |
| | 100% |
| BCL6 | |
| Positivo | 21% |
| Negativo | 79% |
| | 100% |

El índice de proliferación Ki67 se pudo tener en 4% de los enfermos (tabla 35):

| TABLA 35. Ki67 (%). N=25 |
|--------------------------|
| Mínimo: 5 |
| Máximo: 100 |
| Media: 56 |
| Valores de 50 a 100: 60% |

AGRESIVIDAD DEL LINFOMA

De los 632 enfermos, 27% presentaron linfomas indolentes, 72% agresivos y 1% muy agresivos.

BIOPSIA DE HUESO

Se efectuó como estudio de estadificación inicial en 91% de los pacientes.

INFILTRACIÓN DE BIOPSIA DE HUESO

Se documentó en 22% de los casos.

VARIEDAD HISTOLÓGICA DE INFILTRACIÓN A MÉDULA ÓSEA

El número de individuos con biopsia de hueso infiltrada ascendió a 124. Los tipos de linfomas que infiltraron la médula ósea son los siguientes (tabla 36):

| Variedad Histológica | Porcentaje |
|--|------------|
| Difuso de células grandes | 48% |
| Linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica | 24% |
| Folicular | 11% |
| De células T periféricas | 7% |
| Linfoplasmacítico | 3% |
| De células del manto | 2% |
| De células NK/T, extranodal, tipo nasal | 1% |
| De células grandes anaplásico ALK positivo | 1% |
| De células grandes anaplásico ALK negativo | 1% |
| MALT | 1% |
| De la zona marginal nodal | 1% |
| | 100% |

PUNCIÓN LUMBAR

Se realizó solo en 8% de los casos. La infiltración se dio en 12% de los enfermos (6/51).

ESTADIO CLÍNICO

La mayor parte de los enfermos se encontraban en estadio clínico avanzado (Ann Arbor). Se concentran los resultados en la tabla 37:

| Estadio Clínico | Porcentaje |
|-----------------|------------|
| I | 21% |
| II | 24% |
| III | 18% |
| IV | 37% |
| | 100% |

ESTADIO CLÍNICO POR LUGANO (LINFOMAS GÁSTROINTESTINALES)

Los resultados se presentan en la siguiente tabla (38):

| TABLA 38. ESTADIO CLÍNICO POR LUGANO. N=56 | |
|---|------|
| I | 29% |
| II₁ | 32% |
| II₂ | 3% |
| III | 0% |
| IV | 36% |
| | 100% |

ÍNDICES PRONÓSTICOS

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI)

Predominaron los linfomas con IPI bajo o intermedio bajo (60% del total). Los resultados se muestran en la tabla 39. Además en la tabla 39 A se documentan los resultados de los diferentes parámetros que conforman este índice pronóstico aplicados a linfomas difusos de células grandes y plasmablastos.

| TABLA 39. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI). N=341 | |
|---|-------------------|
| Grupos de riesgo | Frecuencia |
| Bajo | 32% |
| Intermedio bajo | 28% |
| Intermedio alto | 23% |
| Alto | 12% |
| No se pudo obtener | 5% |
| | 100% |

| TABLA 39 A. PARÁMETROS DEL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI). | |
|--|-------------------|
| Factor de riesgo | Frecuencia |
| Estadio clínico Ann Arbor (III-IV). N=341 | 55% |
| DHL (> normal). N=322 | 52% |
| ECOG (2-4). N=341 | 45% |
| Edad (> 60 años). N=341 | 40% |
| Número de sitios extraganglionares (2 o >). N=341 | 14% |

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS FOLICULARES (FLIPI)

Por FLIPI el 71% de los enfermos se encontró en grupos de riesgo bajo o intermedio. Los resultados se muestran en tabla 40. En la tabla 40 A se exhiben los resultados de cada uno de los parámetros que integran al FLIPI.

| TABLA 40. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS FOLICULARES (FLIPI). N=59 | |
|---|------------|
| Grupos de riesgo | Frecuencia |
| Bajo | 34% |
| Intermedio | 37% |
| Alto | 26% |
| No se pudo obtener | 3% |
| | 100% |

| TABLA 40 A. PARÁMETROS DEL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS FOLICULARES (FLIPI). | |
|---|------------|
| Factor de riesgo | Frecuencia |
| Estadio clínico Ann Arbor (III-IV). N=59 | 56% |
| DHL (> normal). N=55 | 31% |
| Edad (> 60 años). N=59 | 24% |
| Número de sitios ganglionares (5 o >). N=59 | 15% |
| Hemoglobina (< 120 g/L). N=59 | 12% |

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL REVISADO (RIPI)

Más de la mitad de enfermos se encontraron en los grupos de riesgo muy bueno y bueno. Los resultados se exhiben en la tabla 41:

| TABLA 41. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL REVISADO (RIPI). N=23 | |
|---|------------|
| Grupos de riesgo | Frecuencia |
| Muy bueno | 26% |
| Bueno | 26% |
| Pobre | 48% |
| | 100% |

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DE CÉLULAS T (IPI-T)

Casi dos terceras partes presentaron IPI-T bajo o intermedio bajo. En la tabla 42 se documentan los resultados:

| TABLA 42. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DE CÉLULAS T (IPI-T). N=112 | |
|---|------------|
| Grupo de riesgo | Frecuencia |
| Bajo | 38% |
| Intermedio bajo | 22% |
| Intermedio alto | 25% |
| Alto | 9% |
| No se pudo obtener | 6% |
| | 100% |

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (IPI-SNC)

En general los resultados de este índice fueron adversos (tabla 43):

| TABLA 43. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (IPI-SNC). N=9 | |
|---|------------|
| Grupos de riesgo | Frecuencia |
| Bajo | 0% |
| Intermedio | 57% |
| Alto | 43% |
| No se pudo obtener | 0% |
| | 100% |

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DE CÉLULAS DEL MANTO (MIPI)

De los pocos casos que hubo los resultados se muestran en la tabla 44:

| TABLA 44. ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DE CÉLULAS DEL MANTO. N=3 | |
|---|------|
| Bajo | 100% |
| Intermedio | 0% |
| Alto | 0% |
| No se pudo obtener | 0% |
| | 100% |

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN LNH (s-IPI)

Antes de iniciar la segunda línea de tratamiento se calculó el s-IPI, poco menos de la mitad se encontraron con riesgo alto. En la tabla 45 se consignan los resultados:

| | |
|--------------------|------|
| Bajo | 10% |
| Intermedio bajo | 17% |
| Intermedio alto | 31% |
| Alto | 40% |
| No se pudo obtener | 2% |
| | 100% |

RESPUESTA AL TRATAMIENTO: CHOP DE PRIMERA LÍNEA + TIPO DE RESPUESTA CON CHOP

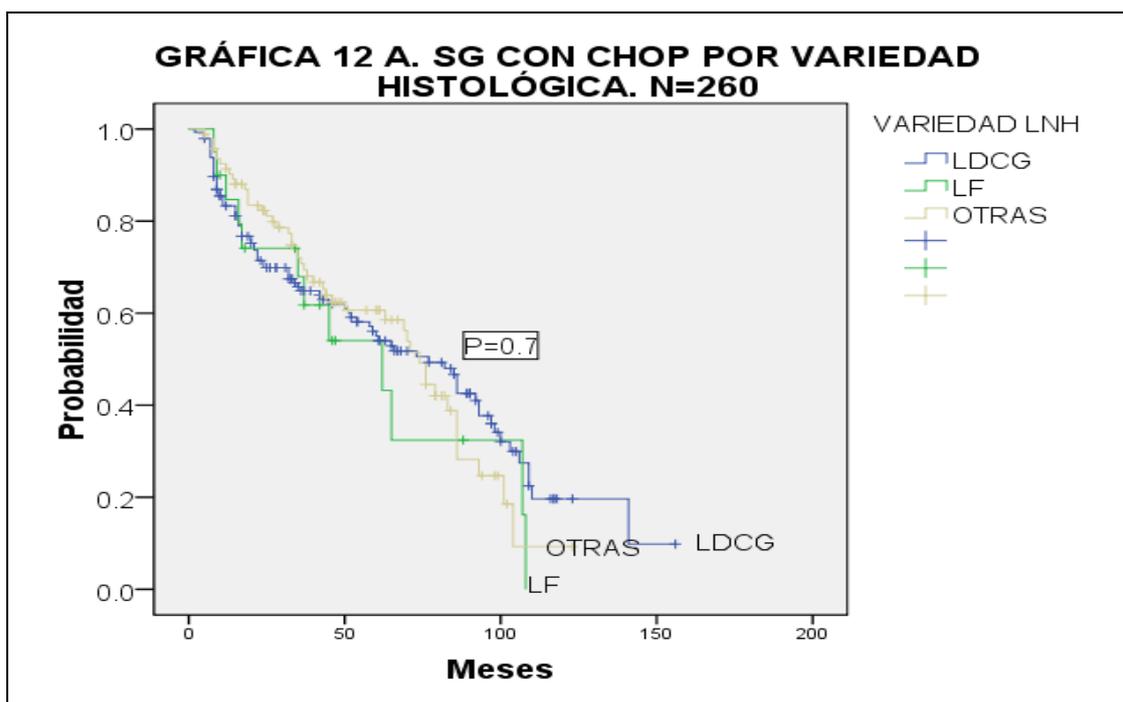
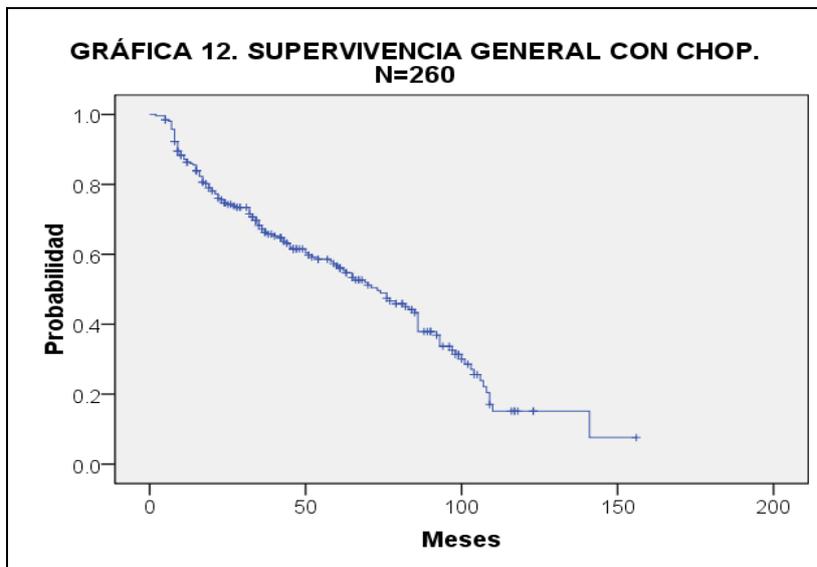
Tras la quimioterapia de primera línea con CHOP (para todas las variedades histológicas que la recibieron), la mayor parte de las respuestas fueron completas (tabla 46).

| | |
|---------------------------------|------|
| Remisión completa | 60% |
| Remisión completa no confirmada | 5% |
| Remisión parcial | 25% |
| Enfermedad progresiva | 10% |
| | 100% |

+ CHOP: SUPERVIVENCIA GENERAL (SG) Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO (SLE) SUPERVIVENCIA GENERAL

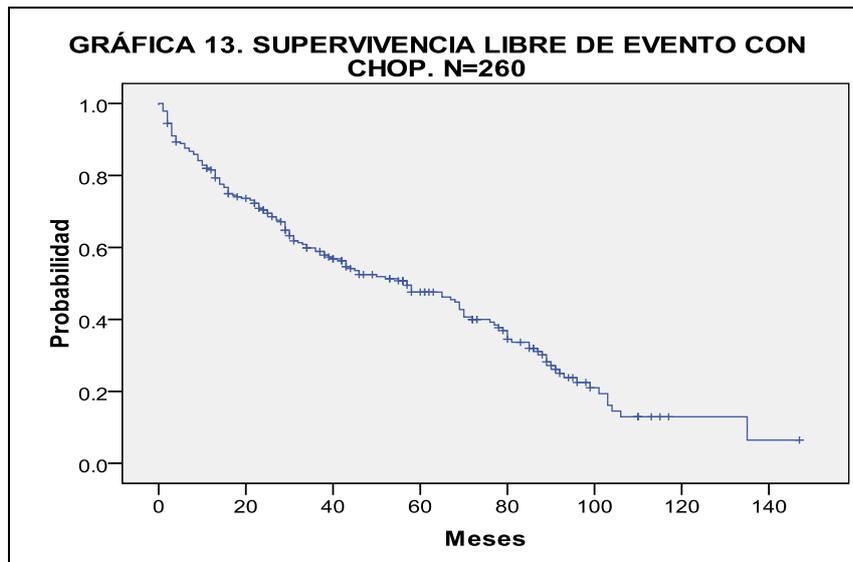
Solo 260 enfermos terminaron los ciclos planeados de quimioterapia. La SG fue de 66% a 36 meses y de 56% a 60 meses, con una mediana de 73 meses (gráfica 12).

Cuando se compararon las medianas de SG por medio de Chi-cuadrada para LDCG, foliculares y otras variedades histológicas (respectivamente, 77, 62 y 74 meses) no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.4$) (gráfica 12 A). En el grupo de otros se incluyeron las siguientes variedades de linfomas: células T periféricas, células del manto, células NK/T, linfocitos pequeños, DCG primario mediastinal, MALT, células grandes anaplásico ALK positivo, células grandes anaplásico ALK negativo, linfoplasmacítico, zona marginal nodal y primario cutáneo de células grandes anaplásico T.



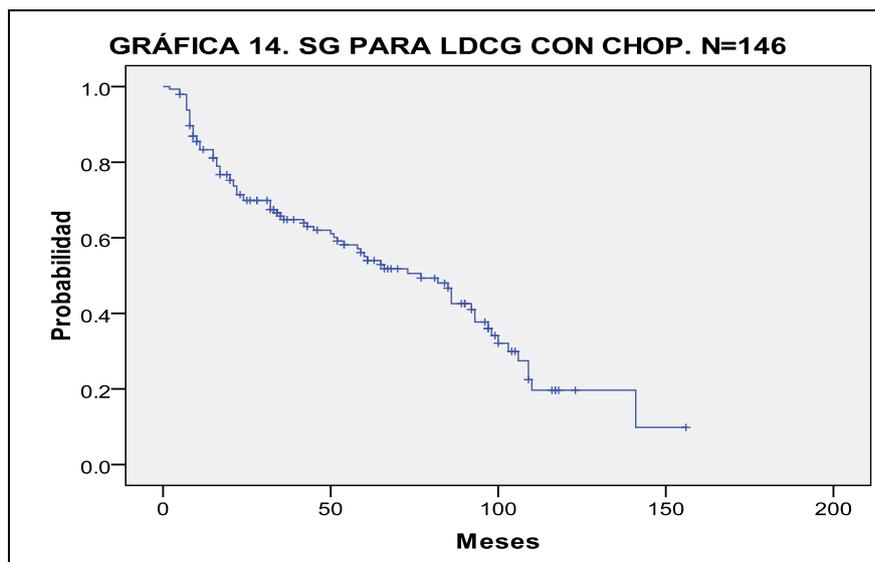
SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO

Se valoraron 260 enfermos, los cuales presentaron SLE de 59% y 46% a 36 y 60 meses, respectivamente, con mediana de 57 meses (gráfica 13).

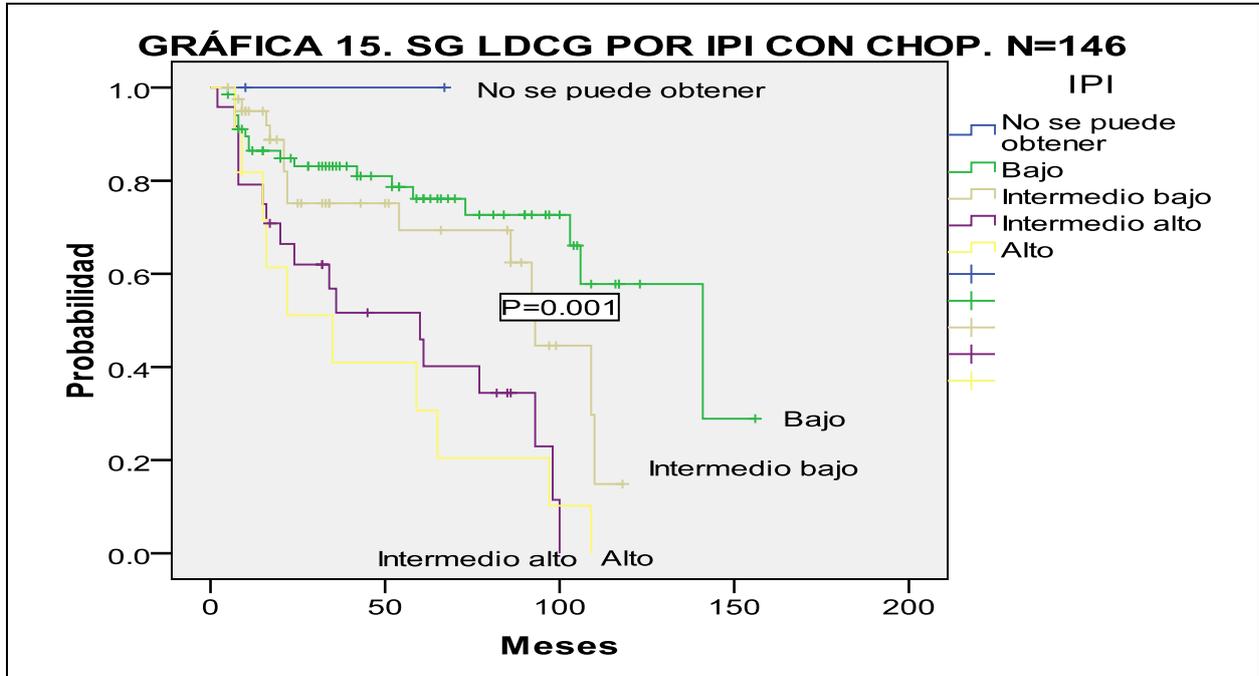


+ CHOP: SG PARA LINFOMAS DIFUSOS DE CÉLULAS GRANDES

Ciento cuarenta y seis de doscientos sesenta pacientes tuvieron LDCG y recibieron CHOP completo. La SG a 36 y 60 meses fue: 65% y 55%, respectivamente, con una mediana de 77 meses (gráfica 14).

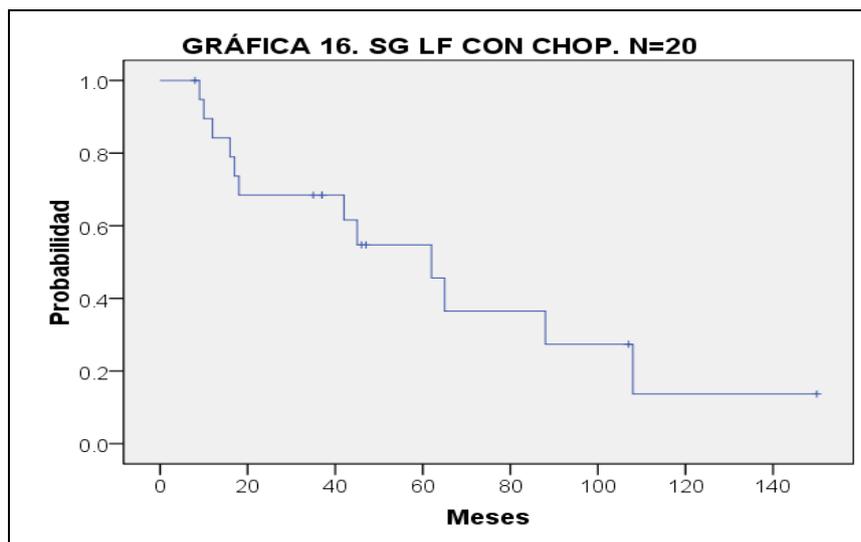


En base a los grupos de riesgo establecidos por el IPI, en el presente estudio se documentó claramente la capacidad discriminadora de este índice pronóstico aplicado a la supervivencia, con $p=0.001$ (gráfica 15).

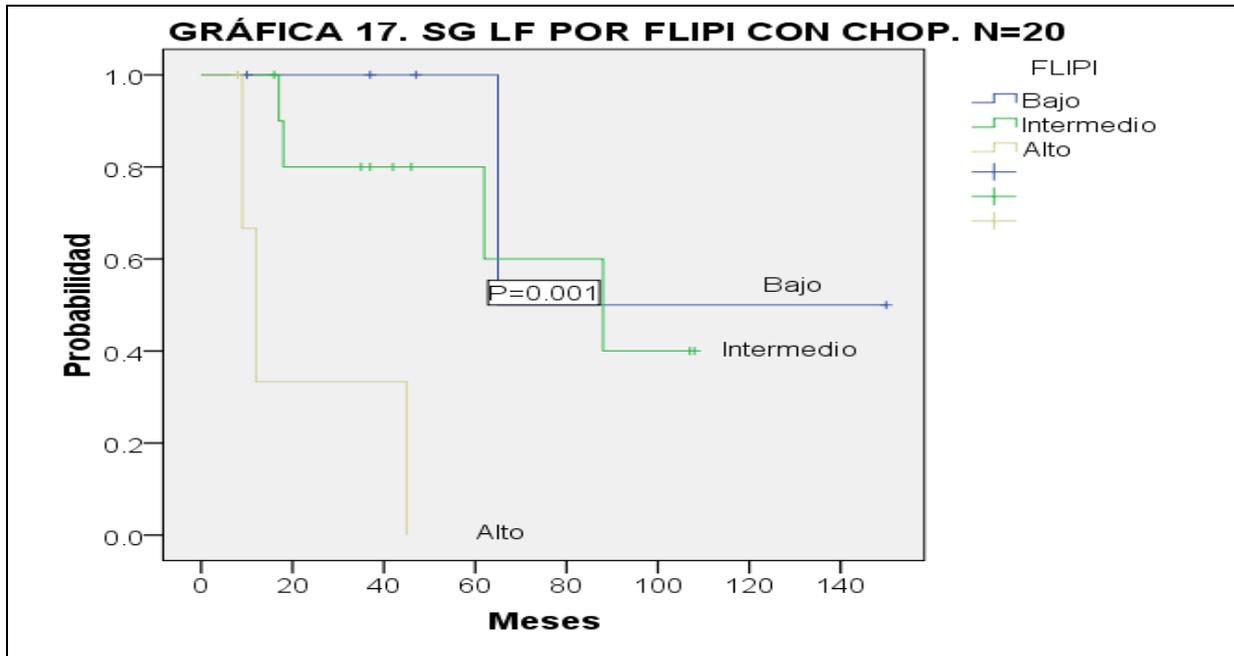


+ CHOP: SG PARA LINFOMAS FOLICULARES

Se valoraron 20 pacientes, teniendo como resultado una SG de 68% a 36 meses y de 45% a 60 meses, con una mediana de 62 meses (gráfica 16).

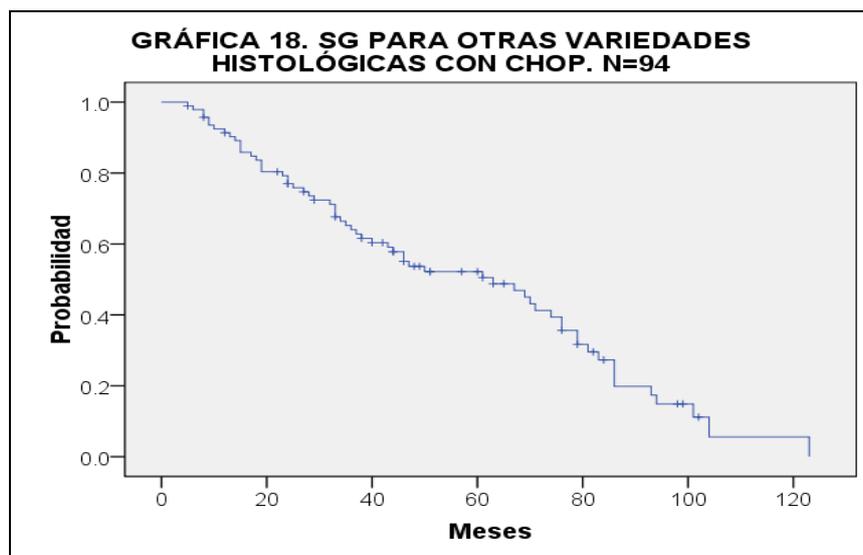


Cuando se valoró la SG de los linfomas foliculares en base al FLIPI, se observó en este estudio que los grupos de riesgo se encuentran bien definidos, de forma estadísticamente significativa, con $p=0.001$ (gráfica 17).

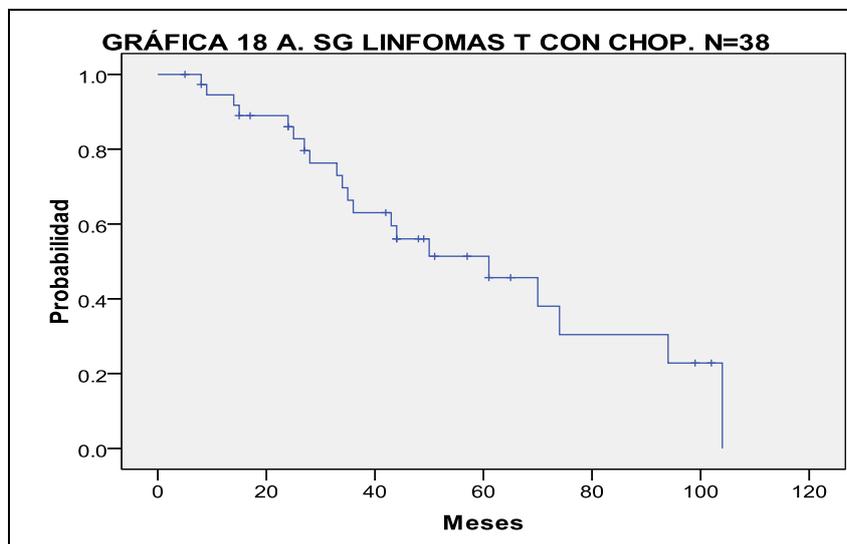


+ CHOP: SG PARA OTRAS VARIEDADES HISTOLÓGICAS DE LINFOMA

Se evaluaron 94 individuos con variedades histológicas diferentes de linfoma difuso de células grandes y folicular, quienes recibieron CHOP como primera línea de tratamiento. Los resultados fueron SG a 36 meses de 67% y a 60 meses de 52%, con una mediana de 74 meses (gráfica 18).



Considerando solo a los linfomas T (38 enfermos), la SG fue de 63% a 36 meses y de 45% a 60 meses, con una mediana de 61 meses (gráfica 18 A).



RESPUESTA AL TRATAMIENTO: DEP DE SEGUNDA LÍNEA + TIPO DE RESPUESTA CON DEP

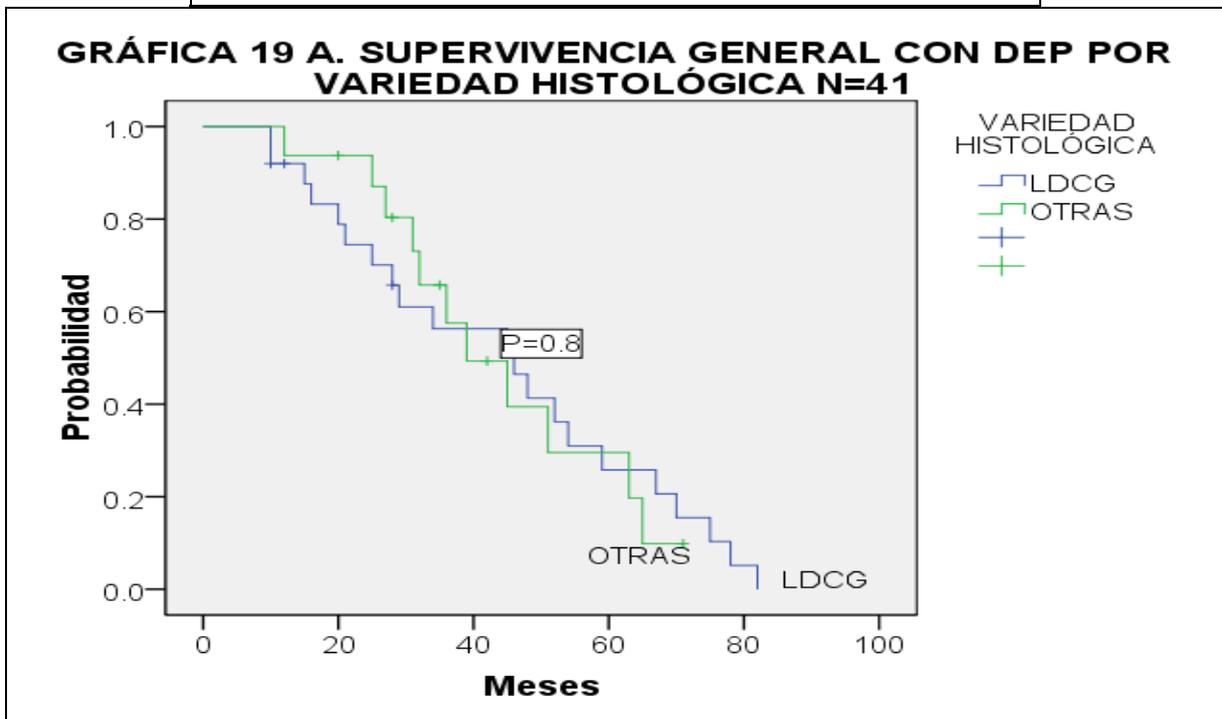
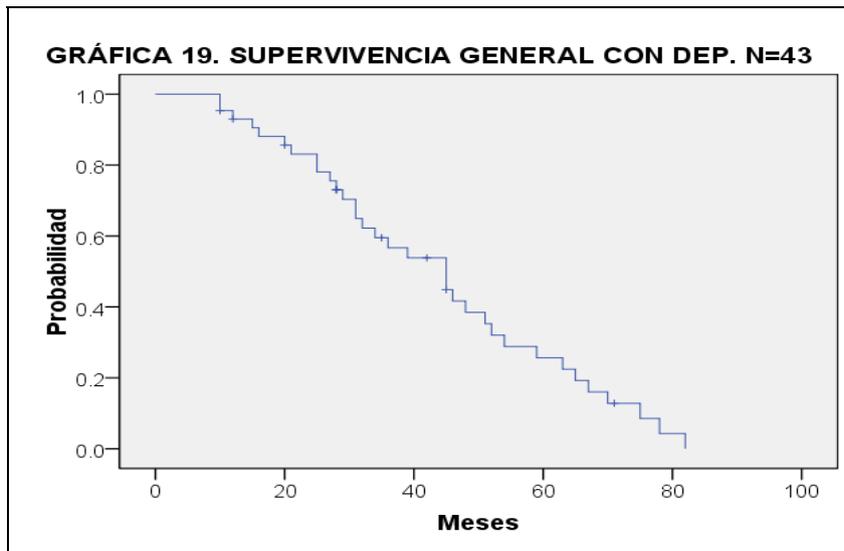
Casi la mitad de los pacientes, a pesar de que DEP es un tratamiento de segunda línea presentaron remisiones completas. Sin embargo, una quinta parte de los enfermos tuvieron enfermedad progresiva (tabla 47).

| TABLA 47. RESPUESTA A DEP DE SEGUNDA LÍNEA PARA TODAS LAS VARIETADES HISTOLÓGICAS. N=43 | |
|--|------|
| Remisión completa | 47% |
| Remisión completa no confirmada | 10% |
| Remisión parcial | 20% |
| Enfermedad estable | 2% |
| Enfermedad progresiva | 21% |
| | 100% |

+ DEP: SUPERVIVENCIA GENERAL (SG) Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO (SLE)

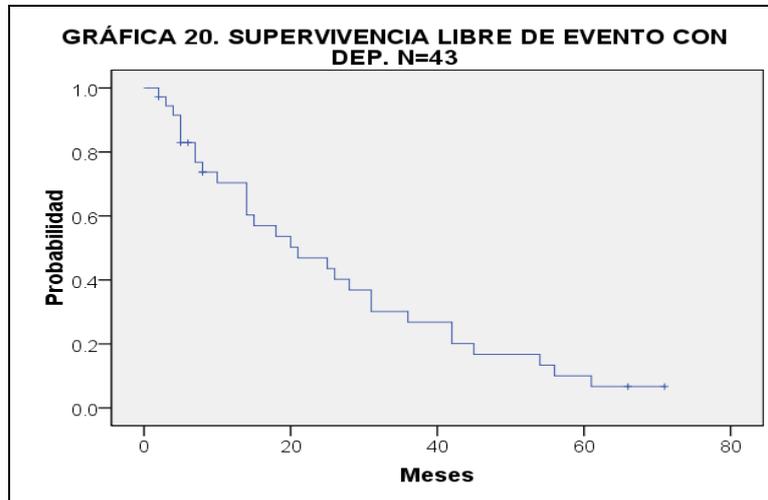
SUPERVIVENCIA GENERAL

Se valoró en 43 pacientes. La SG a 36 meses fue de 56% y de solo 24% a 5 años (gráfica 19), con una mediana de 45 meses. Al compararse la SG por variedad histológica (no incluyendo a LF de los que solo hubo 2 casos), no hubo diferencia estadística ($p=0.7$), con medianas de 46 y 39 meses para LDCG y otros linfomas, respectivamente (gráfica 19 A). En el grupo de otros se incluyeron; linfomas de células T periféricas, de células NK/T, de linfocitos pequeños, de células grandes anaplásico ALK negativo, linfoplasmaicítico y plasmablástico.



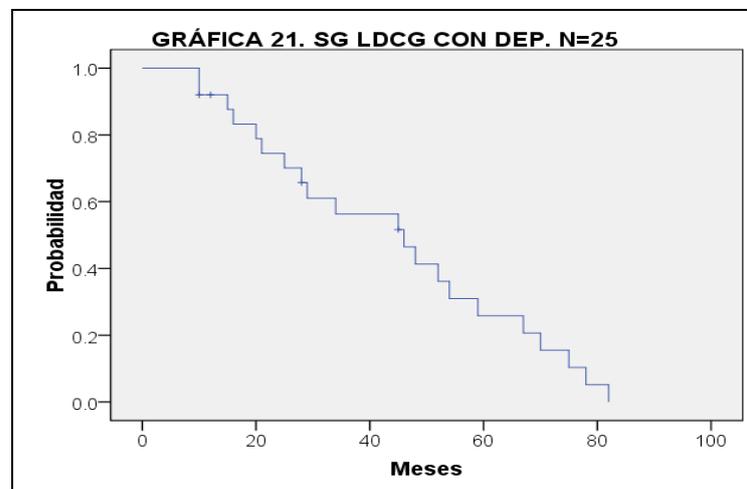
SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO

Se analizaron datos de 43 enfermos. La SLE fue de 27% y 7%, a 36 y 60 meses, respectivamente. La mediana fue de 21 meses (gráfica 20).



+ DEP: SG PARA LINFOMAS DIFUSOS DE CÉLULAS GRANDES

Se evaluaron 25 pacientes, los que a 36 meses presentaron SG de 55% y a 60 meses 25% y una mediana de 46 meses (gráfica 21).

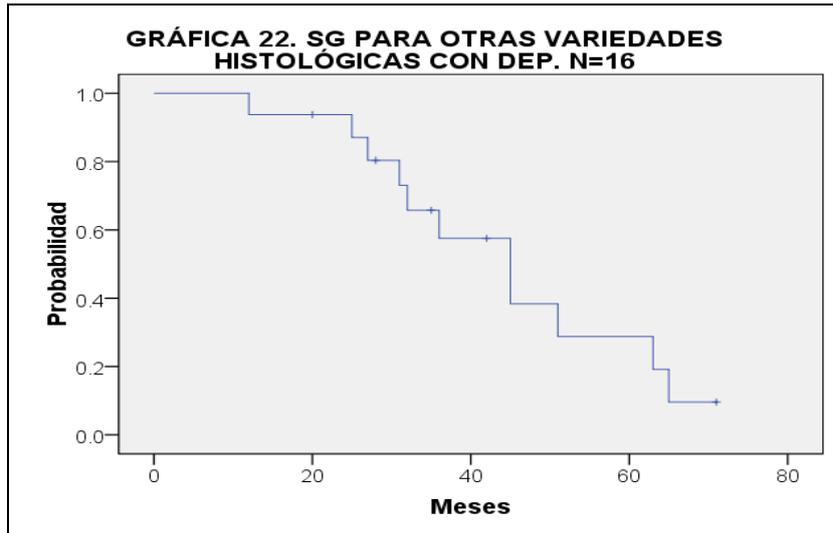


+ DEP: SG PARA LINFOMAS FOLICULARES

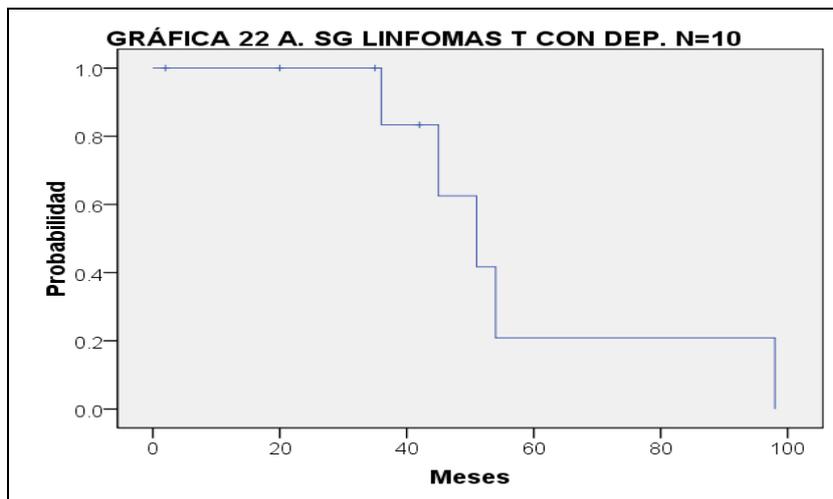
Únicamente 2 pacientes recibieron DEP. Los dos fallecieron, uno a los 31 y otro a los 39 meses.

+ DEP: SG PARA OTRAS VARIEDADES HISTOLÓGICAS DE LINFOMA

En esta categoría se incluyeron 5 variedades histológicas de linfoma con un total de 16 individuos. A pesar de la heterogeneidad del grupo se trató de obtener el resultado del tratamiento: SG de 57% a 36 meses y de 20% a 60 meses (gráfica 22), ligeramente menor de lo obtenido para linfomas difusos de células grandes. La mediana que se estableció fue de 39 meses.



Del grupo anterior, se separaron los linfomas de células T (10 pacientes), obteniéndose SG a 36 meses de 70%, y a 60 meses de 23%, con una mediana de 45 meses (gráfica 22 A).



TOXICIDAD CON CHOP
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La toxicidad en la hemoglobina fue en la mayor parte de casos grado 3, la que se documentó en leucocitos y plaquetas grado 4 (tabla 48). Para valorar este parámetro se tomaron en cuenta todos los enfermos que recibieron al menos un ciclo de CHOP.

| TABLA 48. CHOP: TOXICIDAD HEMATOLÓGICA. N=429 | | | |
|--|--------------------|-------------------|------------------|
| Grado | Hemoglobina | Leucocitos | Plaquetas |
| 1 | 0.9% | 0.7% | 0.7% |
| 2 | 3% | 1.2% | 1.9% |
| 3 | 4% | 1.6% | 1.9% |
| 4 | 1.2% | 5.4% | 3.7% |

La toxicidad no hematológica más frecuente fue la infecciosa (tabla 49). De los eventos infecciosos, el más frecuente correspondió a fiebre y neutropenia (tabla 50).

| TABLA 49. CHOP: TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA. N=35 | |
|--|------|
| Infecciosa | 94% |
| Falla orgánica | 3% |
| Extravasación | 3% |
| | 100% |

| TABLA 50. CHOP: SITIO DE TOXICIDAD INFECCIOSA. N=33 | |
|--|------|
| Foco no identificado (fiebre y neutropenia) | 63% |
| Pulmón (neumonía) | 16% |
| Piel (herpes) | 9% |
| Aparato digestivo (candidiasis oral y/o esofágica) | 9% |
| Meninges (meningitis) | 3% |
| | 100% |

TOXICIDAD CON DEP

La toxicidad grado 3-4 fue más frecuente para leucocitos y plaquetas (tabla 51).

| TABLA 51. DEP: TOXICIDAD HEMATOLÓGICA. N=90 | | | |
|--|--------------------|-------------------|------------------|
| Grado | Hemoglobina | Leucocitos | Plaquetas |
| 1 | 0.7% | 1% | 0.9% |
| 2 | 1.9% | 2.7% | 3% |
| 3 | 3.2% | 4.2% | 5.1% |
| 4 | 10% | 15.8% | 17% |

De la toxicidad no hematológica, la mayoría correspondió a infecciones (tabla 52). Los eventos infecciosos más frecuentes correspondieron a fiebre y neutropenia, seguidos de las neumonías (tabla 53).

| TABLA 52. DEP: TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA. N=14 | |
|---|------|
| Infecciosa | 93% |
| Náusea/vómito grado 4 | 6% |
| Falla orgánica | 1% |
| | 100% |

| TABLA 53. DEP: SITIO DE TOXICIDAD INFECCIOSA. N=13 | |
|---|------|
| Foco no identificado (fiebre y neutropenia) | 64% |
| Pulmón (neumonía) | 14% |
| Aparato digestivo (candidiasis oral y/o esofágica) | 14% |
| Riñón | 8% |
| | 100% |

10) DISCUSIÓN

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

EDAD

La población de enfermos con LNH en el Hospital General de México tiene una mediana de edad y una edad promedio al diagnóstico similares a lo que se puede observar en la literatura mundial.¹ Sin embargo, las dos terceras partes de los pacientes son menores de 60 años, lo que no corresponde a lo establecido internacionalmente para individuos hispanicos¹; ya que en las publicaciones se ha determinado una incidencia creciente a mayor edad. En nuestro medio lo anterior pudiera estar influido por la menor cantidad de población anciana comparada con la de los países de los que proviene la mayoría de las referencias. Además otra condición pudiera ser la escasa educación que muestra este segmento de personas en nuestro país que hace que la atención médica se retrase o no se verifique.

Resalto que haciendo diferenciación en géneros, el LNH se presenta a edad más temprana en los hombres con respecto a las mujeres.

Por la frecuencia de mayores de 60 años, este parámetro no representa un elemento determinante como factor de riesgo para la población a la que se le aplica el IPI, pero si para la evaluable por FLIPI.

GÉNERO

Contrasta el hecho de que la incidencia en el género femenino supere en 4% a la incidencia en hombres, en la población general. Hasta el momento el estudio Globocan 2002, señala que tanto en países desarrollados, como en desarrollo, las tasas de incidencia son mayores en varones.⁶ No hay algún elemento que se identifique como el responsable de esta variación. En este estudio, cuando se relacionó el género con la edad, se observó predominio de linfomas en varones menores de 60 años y mujeres mayores de 60.

ESTADO CIVIL

El hecho de que la mayoría tuviera pareja o en algún momento la hubiera tenido, documenta la dinámica poblacional para la edad en la que se presenta el LNH.

OCUPACIÓN

La situación de que el 51% de los enfermos (39% dedicados al hogar, 9% desocupados y 3% estudiantes) se encontrara sin un empleo remunerado implica el bajo perfil económico que tiene la población que atendemos. Además, de los que tenían una ocupación, las más frecuentes (agricultores, obreros y albañiles) no requieren educación formal y presentan bajos ingresos. Esto traduce la realidad de nuestros pacientes: gente pobre y de escaso nivel de estudios. A lo anterior, le agregamos los recursos limitados del Hospital y la necesidad de cubrir cuotas de recuperación (establecidas por estudio socioeconómico) que disminuyen las posibilidades de dar tratamientos completos y de calidad.

ESCOLARIDAD

El analfabetismo superó la media nacional y la instrucción básica fue la que predominó (68% de casos). Lo previo constituye un elemento determinante para entender la escasa capacidad de los enfermos para lograr la comprensión de su enfermedad, el apego al tratamiento y los cuidados dietéticos e higiénicos básicos en el hogar. La pobreza de nuestra población aunada a la baja o nula educación son dos elementos importantes que influyen, sin lugar a duda, restando éxito a las medidas terapéuticas establecidas. La primera no permite la compra de quimioterapia, medicamentos y materiales de tratamiento; la segunda hace que los cuidados y el uso de los escasos recursos que tenemos no sean óptimos.

LUGAR DE RESIDENCIA

Casi tres cuartas partes de los individuos afectados residían relativamente cerca del Hospital (Zona Metropolitana de la Ciudad de México), esto es un factor benéfico en relación a la accesibilidad hospitalaria y a que no cubrían costos de estancia en una casa rentada, hotel o albergue. A ellos les sumamos 11% de enfermos que vivían en estados vecinos, que posiblemente no pagaran estancia, pero si hacían un gasto mayor de tiempo y de dinero para su traslado al hospital. Pero el resto (18%), por su lugar de residencia alejado del Distrito Federal, realizaban egresos extraordinarios de transporte y estancia en esta capital, restringiendo los recursos para el tratamiento y gastos hospitalarios propiamente dichos.

ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS EN FAMILIARES

Una décima parte de los enfermos tuvieron este antecedente positivo. Actualmente no existen en la literatura datos que correlacionen a algún tipo de neoplasia en familiares como factor de riesgo para la génesis de linfoma no Hodgkin.

MIELOTÓXICOS

Se ha establecido que existe riesgo dos a tres veces mayor de presentar LNH en agricultores y albañiles; entre otras ocupaciones.^{1,3}

Para todos nuestros pacientes, la exposición a dichos agentes fue menor a 10%. Sin embargo, no podemos desestimar que la suma de enfermos con alguno de estos dos oficios alcanzó el 19% del total, con los riesgos comentados.

COMORBILIDADES

El hecho de que casi la quinta parte de individuos tuviera alguna otra enfermedad agrega dificultades terapéuticas sobremanera. Por la mediana de edad concuerdan las enfermedades crónico degenerativas como las más frecuentes. El resto de los grupos de patologías presentaron de forma individual cifras iguales o menores de 5%. Cabe destacar que en 3% de los casos hubo otra neoplasia de forma concomitante.

Las enfermedades crónico degenerativas que más se presentaron fueron: Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemias. Los corticoesteroides que se aplican en muchos de los esquemas de tratamiento descontrolaron de forma importante a las patologías comentadas, y a su vez las comorbilidades complicaron (retrasos, diferimientos, ajuste de dosis), en ocasiones, la forma en como se administraron los ciclos de quimioterapia.

Cabe destacar que el 6% de la población pudo haber tenido la influencia del uso de quimioterapia para otras neoplasias o de fármacos como el metotrexate para las colagenopatías, en la génesis del LNH.

VIH/SIDA

El riesgo de presentar linfoma cuando se está infectado por VIH es de 60 a 200 veces mayor que en la población general.^{1, 3, 20} Este riesgo se tradujo en linfoma en 17 enfermos que ya se sabían portadores de VIH (3% de todos los individuos). Si bien, esta cifra de infectados que desarrolló LNH no es espectacular; se corrobora en nuestro medio la asociación entre estas dos enfermedades, como lo sucedido en el plano internacional.

En parte, el porcentaje fue bajo debido a que la mayoría de infectados por VIH y con LNH consecutivo, ya tenían tratamiento antiretroviral. Recordemos que el LNH tiene mayor frecuencia cuando se presenta inmunodepresión grave y poco habitual cuando el defecto inmune es moderado; como cuando el enfermo se somete a tratamiento antiretroviral.

TIEMPO DE LATENCIA ENTRE INICIO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRIMERA CONSULTA EN EL SERVICIO

Es determinante y a la vez triste documentar que existe mucho tiempo de latencia entre el inicio del padecimiento actual y la consulta de primera vez en Hematología. Inclusive por grupos (linfomas indolentes, agresivos y muy agresivos) para destacar, los linfomas muy agresivos tardaron 4 meses para llegar a la consulta, cifra muy tardía si tomamos en cuenta el comportamiento clínico.

Lo anterior traduce muchos elementos: escasa capacidad del médico de primer contacto para sospechar la patología, tiempos largos para toma y resultado definitivo del estudio histopatológico (con inmunohistoquímica) y lentitud en las referencias al servicio. Hago mención que el diferimiento de consultas de primera vez en nuestra unidad es mínimo. Pero independientemente de todo el tiempo transcurrido hasta aquí, le tenemos que agregar el que pasa para lograr la estadificación y llegar al tratamiento. Este retraso disminuye el éxito terapéutico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS POR INTERROGATORIO ADENOMEGALIAS

Desde el interrogatorio se corroboró el menor comportamiento nodal del LNH (alrededor de la mitad de pacientes) con respecto del linfoma de Hodgkin (60 a 70% de casos).

SOSPECHA CLÍNICA DE INFILTRACIÓN EXTRAGANGLIONAR

Al igual que los datos recopilados en revisiones internacionales el componente extranodal es frecuente en este tipo de linfoma (en el Hospital General de México 53% al interrogatorio)

SINTOMATOLOGÍA B

Destaca que las manifestaciones sistémicas de la enfermedad alcanzaron el 51% de los casos. En las publicaciones mundiales esta cifra es de alrededor del 25%. Uno de los factores influyentes es el largo tiempo que toma hacer el diagnóstico y dar quimioterapia. Lo anterior da lugar a mayor deterioro clínico, más síntomas y probablemente hasta un estadio clínico más avanzado, con la subsecuente disminución de la eficacia del tratamiento.

SINTOMAS B

Los síntomas B de forma general son más frecuentes en linfomas de Hodgkin; pero en este estudio se presentaron de forma importante, probablemente en relación al tiempo prolongado que pasó para que recibieran atención médica.

El síntoma B más frecuente fue la diaforesis profusa, seguida de fiebre en un poco más de la mitad de los pacientes, mientras que solo una cuarta parte presentaron pérdida de peso.

SÍNDROMES ANÉMICO, HEMORRÁGICO E INFECCIOSO

Pocos enfermos presentaron estas manifestaciones clínicas, por debajo del porcentaje de infiltración del linfoma a hueso (22%). Esto traduce que en estas entidades patológicas, muy diferente a lo observado en las leucemias agudas, la infiltración medular confirmada por estudio histopatológico, no siempre desplaza por completo la hematopoyesis, dejando una reserva medular suficiente para no tener representación clínica ostensible.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DIFERENTES DE LOS SÍNDROMES ANÉMICO, HEMORRÁGICO E INFECCIOSO

La tercera parte de las manifestaciones clínicas correspondieron al componente extranodal (tumor en algún sitio), lo que documenta el comportamiento típico de esta patología.

De forma interesante nuestra población a diferencia de la norteamericana y europea, y en concordancia con la asiática presentó en 12% lesiones a nivel nasal (linfoma de estirpe NK/T).

En la literatura internacional se menciona que el tracto gastrointestinal y el anillo de Waldeyer son las dos localizaciones extranodales más frecuentes, seguidas de la piel.¹ En nuestra población estas tres localizaciones ocuparon 8.8%, 8.7% y 5.1%, respectivamente, aunque la frecuencia de linfomas cutáneos corresponde únicamente a etapas clínicas avanzadas, ya que los estadios tempranos son atendidos en Dermatología.

En un menor número de casos hay síntomas correspondientes al aparato respiratorio y al sistema nervioso, como lo documentado en publicaciones mundiales.

PRINCIPALES HALLAZGOS A LA EXPLORACIÓN FÍSICA

ECOG

Las diferentes publicaciones de otros países han documentado para sus poblaciones ECOG de 2 o mayor en alrededor de 40% de casos de linfomas agresivos. En los de células del manto esta cifra es de 9%.^{62, 64, 65} Los resultados que arroja el presente estudio (45% con ECOG de 2 o mayor en linfomas agresivos) son compatibles con lo comentado previamente. Esto presupone que al menos desde este punto de vista nuestros enfermos pueden compararse con los de las publicaciones comentadas.

Debido al porcentaje de ECOG igual o mayor de dos, en buena parte de los enfermos de linfomas agresivos, este rubro se convirtió en uno de los tres factores de riesgo más frecuentes para la determinación del IPI.

REGIONES GANGLIONARES

Por medio de la exploración física (en comparación con los datos obtenidos en el interrogatorio), la presencia de adenomegalias se corroboró en 9% más (65% Vs 56%). De los que presentaron adenomegalias la mitad solo tuvo una y el 98% tuvo 4 o menos.

LOCALIZACIÓN DE REGIONES GANGLIONARES

Los resultados obtenidos de este estudio son equiparables a lo previamente establecido en cuanto a las localizaciones ganglionares, en orden de frecuencia: cervicales, axilares, inguinofemorales, supra e infraclaviculares.

SOSPECHA CLÍNICA DE INFILTRACIÓN EXTRAGANGLIONAR

Al igual que en el interrogatorio, la exploración física documenta (con un porcentaje mayor por obvias razones) el comportamiento clínico de esta neoplasia con un claro componente extranodal.

HEPATOMEGALIA Y ESPLENOMEGALIA

Estas dos organomegalias habitualmente se presentan en los linfomas indolentes de células B. En este reporte la incidencia de dichos linfomas no fue de la magnitud que alcanza en otras poblaciones. Debido a lo anterior, quizá estas condiciones fueron poco comunes.

PÚRPURA SECA O HÚMEDA

No es habitual encontrarla en el contexto de estas enfermedades. Cuando se presenta puede traducir plaquetopenia por infiltración medular, autoinmunidad, secuestro esplénico, trombocitopatía, principalmente.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

+ BIOMETRÍA HEMÁTICA

HEMOGLOBINA

Casi las dos terceras partes de los enfermos tuvieron cifras de hemoglobina por arriba del nivel considerado como bajo. Esto habla de que aun teniendo un padecimiento que puede dar lugar a anemia de la enfermedad crónica y además infiltrar a la médula ósea interfiriendo con la eritropoyesis, los enfermos tuvieron por hemoglobina un elemento aceptable para sus condiciones generales y para iniciar la quimioterapia.

La media se situó por arriba del nivel mínimo para mujeres y ligeramente por debajo del mismo nivel establecido para los hombres.

Destaco, que alrededor de 50% de los enfermos que presentaron cifras de hemoglobina menores de 12 g/dL manifestaron síndrome anémico.

Para los individuos con linfoma folicular, la cifra de hemoglobina solo en 12% de los casos representó un factor de riesgo para el FLIPI.

LEUCOCITOS

Más de la mitad de los enfermos los presentaron en cifras normales. De los que presentaron alteraciones, la mayor parte correspondió a leucopenia (22%) y el 15% a leucocitosis. Lo encontrado confirma que las alteraciones cuantitativas en esta variable secundarias principalmente a infiltración medular o infecciones (en base a la literatura mundial) no son muy frecuentes para linfoma. Los casos de leucocitosis correspondieron en buena parte a linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica.

El promedio se situó dentro de los niveles normales.

NEUTRÓFILOS

En el tenor de lo que sucede con la cantidad de leucocitos, la neutropenia solo se verificó en una pequeña proporción de los enfermos al inicio del proceso de estadificación. Lo previo nos da la libertad, en la mayoría de casos, de elegir los esquemas de quimioterapia de la intensidad que se requiera, además de que corrobora desde el punto de vista de laboratorio, las bajas posibilidades de presentar manifestaciones de síndrome infeccioso (1%) que se documentaron por interrogatorio.

La media se ubicó dentro de parámetros normales.

LINFOCITOS

La mayor parte de los enfermos tuvieron cifras de linfocitos normales. Solo cerca del 30% presentó linfopenia y el 4% linfocitosis relacionada en gran parte a linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica.

El valor medio se encontró dentro de la normalidad.

PLAQUETAS

Tres cuartas partes de la población presentaron plaquetas cuantitativamente normales. El resto de enfermos, en proporciones similares, tuvieron trombocitopenia o trombocitosis.

Solo el 0.6% presentó plaquetopenia menor de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$, y el 6% cifras de 21 a $100 \times 10^3/\mu\text{L}$. Lo previo documenta que únicamente una pequeña cantidad de individuos presentaron riesgo de hemorragia concomitante al linfoma. Los casos de trombocitopenia estuvieron asociados frecuentemente a mecanismos de destrucción autoinmune e infiltración medular. La trombocitosis fue de tipo reactiva cuando se documentó.

El valor promedio de plaquetas fue normal.

DHL

La mitad de los enfermos presentaron niveles normales. De la otra mitad, la mayor parte correspondieron a elevaciones una a dos veces las cifras normales. El valor promedio se situó dentro del límite normal alto.

Es evidente que la DHL elevada en nuestra población es muy importante (mitad de los pacientes), esto se traduce en índices pronósticos elevados, disminución del éxito de la quimioterapia y sobrevida limitada.

Cuando se analizó el valor de DHL como factor de riesgo tanto para el IPI como para el FLIPI (en las subpoblaciones correspondientes) se pudo documentar que fue para ambos casos el segundo parámetro más frecuente.

+ QUÍMICA SANGUÍNEA CREATININA

Solo el 20% de nuestros pacientes presentaron elevación de este elemento. La media se encontró dentro del nivel normal. El incremento de la creatinina fue moderado, ya que el 90% de los valores aumentados correspondieron a niveles entre 1 y 2 veces lo normal (hasta 3 mg/dL).

La elevación del presente parámetro (por deshidratación, infiltración, infecciones) tuvo un impacto moderado sobre las medidas de tratamiento (principalmente ajustes de dosis de quimioterapia; retraso en la misma; ajuste de dosis de antibióticos y otros fármacos; en general mayor morbilidad).

BILIRRUBINA TOTAL

A diferencia de la creatinina, esta se encontró elevada en un menor número de ocasiones (7%); además los valores medios estuvieron dentro de límites establecidos. Solo el 2.6% de casos tuvieron incrementos tan significativos como 3 o más veces lo normal. La alteración de este parámetro se asoció con la sospecha de infiltración hepática (no corroborada por biopsia en algún paciente) y significó, al igual que lo establecido para la creatinina, ajuste de dosis de fármacos, retraso en la aplicación de los mismos y mayor morbilidad. Si tomamos el nivel de 2.5 mg/dL solo el 2% de enfermos tuvieron cifras iguales o mayores a la misma, lo que concuerda con la ictericia documentada en 2% de la población. La hiperbilirrubinemia fue menor a los casos que se tuvieron con hepatomegalia (12%), haciendo la inferencia de que por este parámetro no se logra sospechar un mayor número de casos de infiltración a este órgano.

ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST)

La elevación de la misma se presentó con mayor frecuencia que la hiperbilirrubinemia; sin embargo el valor promedio se encontró en niveles normales. El incremento enzimático se documentó en 4% más pacientes que la hepatomegalia, lo que permite deducir que este parámetro tiene valor para la sospecha de un número mayor de casos de infiltración.

ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT)

Los resultados fueron similares a lo encontrado con AST. Por lo anterior, hago las mismas consideraciones. El valor promedio cayó dentro de la normalidad.

+ PERFIL VIRAL

VIRUS DE HEPATITIS B

Realmente fue muy escasa la población que se muestreo (7% de total) y solo el 2% resultó positivo (1 paciente). Los datos que aporta este elemento no son valorables.

VIRUS DE HEPATITIS C

Al igual que la serología para virus de hepatitis B, este estudio se realizó en el 7% de los enfermos. Ninguno resultó positivo.

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Se efectuó esta serología en casi las dos terceras partes de los individuos. Este estudio se repitió en todos aquellos que por interrogatorio afirmaban tener la enfermedad, para corroborar tal dato. La positividad de las 402 muestras fue de 5%, lo que corresponde a 4 pacientes extras a los previamente diagnosticados. Estos enfermos, realmente tuvieron como primera manifestación de VIH/SIDA al linfoma.

Por línea celular lo obtenido en este estudio corresponde a lo que se ha visto en otros países: predominio de linfomas de células B. En cuanto al tipo de linfoma las publicaciones han documentado al linfoma de Burkitt y al difuso de células grandes, como los más frecuentes. En el análisis de nuestros pacientes con LNH y VIH, 61% presentaron linfoma difuso de células grandes (25 a 30% en la literatura), y no encontramos casos de linfoma Burkitt. Otro linfoma que se presenta en VIH y estuvo presente fue el plasmablasto.^{3, 13}

A nivel mundial la incidencia de linfoma de células T periféricas y VIH es rara, pero en el estudio ocupó el segundo lugar.

Otros tipos que se presentaron son poco frecuentes: folicular, linfoplasmacítico y de células grandes ALK negativo.^{3, 13}

En relación a la localización del linfoma, las zonas nodales más frecuentes (cuello, axila e inguino femoral) se mantienen en ese orden con respecto a la población con LNH pero sin VIH. De forma interesante entre las previas se intercalan las regiones extranodales: ano/recto, nariz y cavidad oral, sumando un 32%. En general, el comportamiento extranodal del linfoma en VIH en nuestros pacientes fue de 47%, con un componente digestivo de 32% del total. Lo previo concuerda a lo descrito en las publicaciones internacionales, donde el linfoma en VIH tiene alto componente extranodal, con tropismo por el aparato digestivo.²⁰

ESTUDIOS DE GABINETE

TAC, PET/CT y PET/CT DE INTERVALO

Por razones obvias la TAC fue el estudio de imagen que preferentemente se utilizó para el proceso de estadificación inicial: menor costo y disponibilidad en el hospital. A pesar de lo previo, PET/CT comienza a ganar espacio en este rubro. Su implementación es de fecha reciente (alrededor de 3 años), su costo moderadamente mayor que la TAC y para efectuarse se tiene que acudir al Instituto Nacional de Cancerología. Cabe destacar que la evidencia sobre que estudio es mejor en estadificación (TAC Vs PET/CT), aún no es contundente.²² Es de escasa utilidad la información con la que se cuenta sobre PET/CT de intervalo en nuestro centro, ya que solo dos pacientes contaron con esta modalidad de imagen.

REGIONES GANGLIONARES NO ACCESIBLES A LA EXPLORACIÓN FÍSICA, IDENTIFICADAS POR ESTUDIOS DE IMAGEN.

Es evidente que los enfermos tuvieron mayor componente nodal intraabdominal (52%) que intratorácico (25%). Podemos además establecer que la imagen detectó adenomegalias, aún cuando no existieran manifestaciones clínicas; lo anterior en base a que solo en 24% de los pacientes se presentaron síntomas sugerentes de componente neoplásico abdominal y la imagen duplicó las cifras alcanzadas por la clínica. Lo previo también sucedió, y con mayores diferencias, con el componente intratorácico: las manifestaciones clínicas alcanzaron 7% y el estudio de imagen documentó adenomegalias en 25%.

Por lo anterior se corrobora la necesidad de la búsqueda intencionada de adenomegalias en sitios no accesibles a la exploración física, a través de estudios de imagen, con la finalidad de lograr una estadificación y tratamientos adecuados.

EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE IMAGEN DE LA ENFERMEDAD

Al integrar la exploración física y los estudios de imagen para determinar el número de regiones ganglionares o extraganglionares se documenta que la mayor parte de enfermos cursaron con componente tumoral limitado (solo el 13% presentó 5 o más áreas ganglionares afectadas y también el 13%, dos o más extraganglionares).

Como se verá más adelante, los porcentajes de las zonas nodales y extranodales para la población a la que se le aplica el FLIPI e IPI, respectivamente, resultaron equiparables a los del grupo general.

Incluso ambos parámetros fueron los factores de riesgo menos frecuentes para el FLIPI (regiones ganglionares) e IPI (regiones extraganglionares).

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Gracias a las medidas profilácticas adoptadas (hiperhidratación, alcalinización urinaria e inhibidor de xantino oxidasa) solo se presentó en el 1% de los enfermos. Como era de esperarse, los pocos casos que se documentaron, se produjeron en el contexto de linfomas con tasa de crecimiento rápida o muy rápida: linfomas de células grandes y de Burkitt.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA

Se realizó en pocos casos, debido al entendimiento que el resto de los Médicos han tenido sobre su nulo valor para diagnosticar esta enfermedad.

VARIEDAD HISTOLÓGICA DE LINFOMA

El tipo más frecuente de linfoma no Hodgkin en nuestra población fue el difuso de células grandes B, lo que concuerda con lo observado a nivel mundial. Sin embargo; las cifras en la literatura internacional, marcan su incidencia entre 25 y 45% de todos los linfomas.^{3, 20} La incidencia en este estudio fue ligeramente mayor (53.1%).

En el segundo lugar se ubicó el linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica. Para la Organización Mundial de la Salud en la clasificación de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides de 2008, este tipo de linfoma ocupa el tercer lugar y el segundo lugar en frecuencia lo representa el linfoma folicular, el cual fue tercero en el presente estudio. Cabe destacar que para el linfoma folicular la incidencia se incrementó en función del grado histológico.

El cuarto tipo más frecuente correspondió al linfoma de células T periféricas (8.2%), con esta incidencia superó a lo documentado en otros países (5%).

Destaco que la quinta posición la ocupó el linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal con 5.1% de los casos, mientras que la literatura internacional lo marca con solo 1%. Está descrito que este linfoma tiene mayor prevalencia en asiáticos y en indígenas de México, Centro y Sudamérica.

En sexto peldaño se ubicó el linfoma MALT (4.3%), por debajo de lo establecido a nivel mundial (7-8%). El séptimo y octavo sitios correspondieron a los linfomas de células grandes anaplásico ALK negativo (2.4%, OMS: 0.5%) y linfoplasmacítico (1.9%, OMS: 1.4%), respectivamente.

El noveno puesto lo obtuvo el linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo con 1.1% (OMS: 0.6%).

El linfoma de Burkitt ocupó el décimo lugar con 0.8% de todos los casos, cifra igual a la establecida por la OMS.

El resto de los linfomas sumó el 3% y fueron de 11 diferentes tipos; por lo que la contribución individual es mínima.

SITIO DE BIOPSIA DEL LINFOMA

Se corroboró que el cuello, al igual que lo establecido en la literatura, es el lugar más frecuente de afectación. Llama la atención que en segundo lugar encontremos la presentación nasal, lo que habla del gran número de linfomas que encontramos en ese sitio.

En el estudio se corroboró, además, que las áreas extranodales de infiltración más frecuente son: aparato digestivo 8.8%, anillo de Waldeyer 8.7% (OMS 5-10%) y piel 5.4%.

Otros linfomas extranodales destacados fueron: órbita 2% (OMS 2%), parótida 1.6% (OMS 1%), SNC 1.4% (OMS 2%), mediastino 1.3% (OMS 2.5%), glándula mamaria 0.5% (OMS 2%), bazo 0.3% (OMS 2%) y testículo 0.2% (OMS 1%).

INMUNOHISTOQUÍMICA

Es evidente por la irregularidad de los resultados obtenidos en este parámetro, que nuestro hospital no cuenta con un panel diagnóstico establecido. Tenemos que sujetarnos a la disponibilidad de los marcadores, en función de los recursos económicos del paciente y de la disponibilidad de la unidad de Patología. Los marcadores más utilizados, en base a la frecuencia de los linfomas, por supuesto fueron los de células B, seguidos por los de células T.

Resalto que el marcador B que más se aplicó y del cual hubo una positividad del 81% de casos (310 enfermos) fue el CD20. Se tiene documentado que para los linfomas CD20+ el uso de quimioterapia e inmunoterapia con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab eleva de forma significativa el éxito del tratamiento⁷². La introducción reciente de este medicamento justifica la carencia del mismo en el tratamiento en los primeros años de este estudio; pero actualmente la falta de este fármaco se debe a su alto costo.

El TdT se ocupó poco por la baja incidencia de linfomas linfoblásticos.

Cabe destacar que a pesar de que las cadenas ligeras kappa y lambda se utilizan, en base a la literatura internacional, como elementos básicos para poder determinar el origen neoplásico o no en linfomas de linfocitos pequeños,¹⁵ estas solo se realizaron en 5% de los casos. Si tomamos en cuenta que el linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica fue el segundo más frecuente y tuvo una incidencia de 10.8%, los marcadores anteriores se encuentran subutilizados.

CD56 y CD57 se aplicaron en un número similar de casos (8.3%) en los que se diagnosticó el linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal (8.2%).

BCL2 y BCL6 se efectuaron solo en 32% de los enfermos. Si tomamos en cuenta la incidencia de los dos tipos de linfoma donde tienen mayor significado pronóstico: difuso de células grandes y folicular (en conjunto 62.4%) solo a la mitad de piezas histológicas se les aplicó alguno de los dos marcadores.

En base a que la ciclina D1 se realizó en solo 2% de las biopsias, es muy probable que la incidencia de linfomas de células del manto encontrada en esta serie este subestimada.

El índice de proliferación, evaluado en pocos casos (4%) predominó con porcentajes elevados. Hay que resaltar que la mayor parte de los casos de linfoma en nuestra población son de alto grado y este parámetro corrobora lo anteriormente citado.

AGRESIVIDAD DEL LINFOMA

La mayoría de nuestros pacientes tuvieron linfomas agresivos; lo previo se dió en función del predominio, entre otros del linfoma difuso de células grandes. En el segundo sitio se ubicaron los indolentes, seguidos de una pequeña porción de linfomas muy agresivos. Lo anterior es similar a lo descrito en la literatura.

Si tomamos en cuenta que la mayoría de los linfomas en el servicio son de alto grado y el tiempo promedio desde el inicio del padecimiento actual hasta la primera consulta es de 5 meses, la disminución de este último parámetro es condición forzosa para mejorar las tasas de remisión, supervivencia general y supervivencia libre de evento con los tratamientos aplicados.

Es probable que la cifra de linfomas muy agresivos se este subestimando, en base a que la confirmación diagnóstica por la inmunohistoquímica no es la ideal.

BIOPSIA DE HUESO

A pesar de ser un elemento insustituible en la etapificación del linfoma, solo se realizó en 91% de los enfermos. Indudablemente, un punto a mejorar en el servicio.

INFILTRACIÓN DE BIOPSIA DE HUESO

Una quinta parte de los enfermos a los que se les biopsió el hueso mostraron infiltración por linfoma. Esto se encuentra por debajo de lo reportado a nivel mundial donde el porcentaje promedio es alrededor de 30%. En parte se debió a la gran incidencia de linfomas agresivos, los cuales en general tienden a infiltrar la médula ósea, en menor proporción que los indolentes y a que no se realiza en este hospital biopsia de dos sitios lo cual es bien sabido, incrementa la sensibilidad hasta en un 26%.

VARIEDAD DE INFILTRACIÓN A MÉDULA ÓSEA

En el caso de los linfomas de linfocitos pequeños y folicular, las publicaciones internacionales documentan que la infiltración medular que producen es mucho mayor que la debida al difuso de células grandes. Pero en el presente estudio los tres primeros lugares correspondieron en ese orden a los tipos de linfoma más frecuentes (difuso de células grandes, de linfocitos pequeños y folicular). Podemos atribuir lo anterior, más a la incidencia que a las características clínicas de cada linfoma.

Después vinieron otros donde el lugar que ocuparon se debió más al tipo particular de comportamiento de cada uno, que a su frecuencia: los de células T, linfoplasmacítico y de células del manto, de conocido potencial de infiltración medular.²⁰

Los últimos cinco puestos se constituyeron de linfomas con bajo potencial infiltrativo (OMS)²⁰: extranodal de células NK/T tipo nasal, de células grandes anaplásico ALK positivo y negativo, MALT y de la zona margina nodal.

PUNCIÓN LUMBAR

La proporción de infiltración a SNC en el estudio fue menor de la reportada internacionalmente (30%).³¹

Lo anterior se debió principalmente a que hubo predominio de linfomas difusos de células grandes e indolentes, que infiltran poco al SNC (5%) y a que la incidencia de linfomas con alta tasa de infiltración fue escasa (linfoblástico, Burkitt, asociado a VIH y de células del manto).

ESTADIO CLÍNICO

En esta revisión claramente se puede observar que los enfermos tuvieron estadios clínicos elevados: I-II (45%) contra III-IV (55%).

Lo anterior se repitió al analizar las subpoblaciones tributarias de aplicación del IPI o FLIPI. De tanta importancia es el estadio clínico que correspondió al factor de riesgo más frecuente para ambos esquemas pronósticos.

Es muy amplio el significado que puede aportar esta variable, pero en general se traduce en tasas de respuesta, supervivencia general y libre de evento limitadas.

ESTADIO CLÍNICO POR LUGANO

Aplicado para los linfomas gastrointestinales, tenemos estadios clínicos I-II 64% y III-IV 36%. Ciertamente, mejor que el estadio clínico general.

ÍNDICES PRONÓSTICOS INTERNACIONALES

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI)

Los porcentajes de pacientes asignados a cada uno de los 4 grupos (32%, 28%, 23%, 12%)⁶² son similares a lo que se presentó en el estudio inicial del IPI (35%, 27%, 22%, 16%).

Las diferencias más importantes se documentaron en los extremos: grupos de riesgo bajo y alto, en los cuales hubo menos casos en cada uno de ellos para nuestra población.

Lo anterior significa que nuestros enfermos tuvieron características similares a los evaluados en el protocolo original.

Cabe destacar, que a pesar de todos los elementos adversos de los individuos que acuden al servicio (escasa educación, bajo nivel económico, retraso en la atención médica, entre otros), el IPI encontrado no fue mayor a lo descrito internacionalmente.

Al hacer un análisis de los diferentes parámetros que conforman el IPI de los pacientes con LDCG y plasmablastos, se documentó que los que más frecuentemente constituyeron factores de riesgo fueron: estadio clínico, DHL y ECOG. En parte el estadio clínico elevado puede asociarse a los largos periodos para que accedan (por múltiples razones comentadas) al diagnóstico y tratamiento.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS FOLICULARES (FLIPI)

En el mismo sentido de lo que ocurrió con el índice pronóstico previo, el FLIPI de nuestro servicio fue similar a lo obtenido en el estudio original: 34% Vs 37%, 37% Vs 37% y 26% Vs 27%, para los grupos bajo, intermedio y alto, respectivamente.⁶³

Los parámetros del FLIPI que en la población estudiada constituyeron con mayor frecuencia factores de riesgo fueron: estadio clínico, DHL y edad.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL REVISADO (RIPI)

Las diferencias notorias fueron en los grupos muy bueno y bueno. En la población estudiada se presentaron más casos en el primer grupo (26% Vs 10%) con respecto del protocolo original y menos en el segundo (26% Vs 45%). En este sentido, solo se documentó movilización de los individuos del grupo bueno al muy bueno. La proporción de enfermos en el grupo pobre fue parecida (48% Vs 45%).⁶⁴ Sin embargo, no se debe perder de atención que el número de pacientes fue reducido (N=23)

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DE CÉLULAS T (IPI-T)

El protocolo del cual emanó el IPI-T no hace mención a la proporción de pacientes en cada uno de sus grupos.⁶⁶

En nuestro servicio tenemos más enfermos con IPI-T bajo e intermedio alto.

Los resultados dan cuenta que los pacientes del hospital tienen pronósticos que en su mayoría son relativamente buenos.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (IPI-SNC)

Se valoraron pocos casos, pero los pacientes que cursan con linfoma en este sitio, tienen pronóstico de regular a malo: 57% en grupo intermedio y 43% en grupo alto.

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DE CÉLULAS DEL MANTO (MIPI)

Es poco valorable por el número de pacientes que presentaron este tipo de linfoma (N=3). Los 3 correspondieron a grupo bajo. En el artículo original se tuvieron 44% en el grupo bajo, 35% en el intermedio y 21% en el alto.⁶⁵

ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN LNH (s-IPI)

Es evidente que este índice pronóstico, en general, marca condiciones mucho más sombrías que cualquiera de los anteriores, con tendencia gradual hacia el aumento del porcentaje de pacientes en función de las categorías más adversas. Justamente lo contrario que se obtuvo con el IPI.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO: CHOP DE PRIMERA LÍNEA

+ TIPO DE RESPUESTA CON CHOP

Habitualmente las respuestas en la literatura se miden en enfermos menores y mayores de 60 años. Dentro de las publicaciones que no hacen esta separación,^{73, 74} las tasas de remisiones completas y parciales (RC: 64-71% y RP: 21 a 36%) son semejantes a lo encontrado en este estudio (RC: 60% y RP: 25%).

La tasa de respuesta objetiva con CHOP fue de 90% (RC, RCNC, RP).

+ CHOP: SUPERVIVENCIA GENERAL (SG) Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO (SLE)

SUPERVIVENCIA GENERAL

Esta variable se midió desde la fecha del diagnóstico por biopsia hasta la muerte del enfermo por cualquier causa.

La literatura internacional documenta porcentajes de supervivencia general a 3 años que van desde 50% hasta 65%.^{72, 73, 74, 75} Estos porcentajes son reproducibles en nuestra población (en este estudio 66% y 56% a 3 y 5 años, respectivamente).

Lo encontrado en relación a los índices pronósticos es determinante para que se logren estas tasas de supervivencia.

Lo previo establece de forma objetiva, que a pesar de los elementos adversos que presentan nuestros pacientes, la efectividad del tratamiento CHOP medida a través de la sobrevida es equiparable a lo que se ha establecido en otros centros.

Cuando se compararon las medianas de SG de los tres grupos (DCG, foliculares y otras variedades), no se encontraron diferencias significativas, lo que muy probablemente se haya debido a que el número evaluable de enfermos con linfoma folicular fue reducido.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO

Este parámetro estableció el tiempo que paso desde el diagnóstico por biopsia de la enfermedad hasta que se presentara algún evento (recaída, progresión, muerte o última visita). Lo documentado se compara con las tasas de protocolos de otros países (59% a 3 años).^{75, 76}

+ CHOP: SG PARA LINFOMAS DIFUSOS DE CÉLULAS GRANDES

La probabilidad de que un enfermo con LDCG se encontrara vivo a 3 años fue de 65%. En uno de los primeros artículos de los que se habló del esquema CHOP, este porcentaje fue de 70%.⁷³

Al aplicar el IPI, su poder discriminatorio sobre los diferentes grupos de riesgo fue reproducible.

Los resultados de sobrevida a 2 y 5 años por IPI fueron similares a los del estudio original: grupo de riesgo bajo (83-81% Vs 84-73% del protocolo original), grupo intermedio bajo (70-63% Vs 66-51%), intermedio alto (62-46% Vs 54-43%) y alto (40-22% Vs 34-26%).⁶²

+ CHOP: SG PARA LINFOMAS FOLICULARES

Esta tasa ascendió a 68% a 36 meses. Lo anterior fue similar a lo encontrado en un artículo clásico: 75% a 3 años⁷³ y se ubica entre los rangos establecidos (55% en el presente protocolo) en el artículo original del FLIPI (52 a 90% a 5 años),⁶³ pero con tendencia a encontrarse en el límite bajo.

Al evaluar el FLIPI, en el mismo sentido de lo sucedido con el IPI para los LDCG, el poder discriminatorio de grupos de riesgo se mantuvo estadísticamente significativo y los porcentajes de SG a 5 años fueron equiparables: grupo de riesgo bajo (95% Vs 90% del estudio original), riesgo intermedio (80% Vs 77%) y alto (52% Vs 38%).⁶³

+ CHOP: SG PARA OTRAS VARIETADES HISTOLÓGICAS DE LINFOMA

Lo encontrado no difirió de los parámetros previos (SG para LDCG y linfomas foliculares). Cuando se separaron los linfomas de células T los resultados comparados contra los del grupo general fueron similares en la SG a 36 y 60 meses, a diferencia de lo establecido en otros centros, en donde los linfomas T tienen menor sobrevida.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO: DEP DE SEGUNDA LÍNEA

+ TIPO DE RESPUESTA CON DEP

El esquema de tratamiento DEP de forma general al compararse contra otros tratamientos de segunda línea para LNH logra equipararse en remisiones completas y parciales (RC: 44% y RP: 20%).

Los esquemas ESHAP³⁴, MINE³⁵, DHAP³⁷, ICE³⁹ y DICE⁴⁴ muestran resultados similares, en orden son: (RC: 37%, RP: 27%), (RC: 48%, RP: 21%), (RC: 34%, RP: 27%), (RC: 53%, RP: 27%) y (RC: 32%, RP: 32%). Además es superior a GDP⁴⁵ (RC: 22%, RP: 21%).

La respuesta objetiva con DEP fue de 77%, destacando que más de la mitad de los que respondieron tuvieron RC.

+ DEP: SUPERVIVENCIA GENERAL (SG) Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO (SLE) SUPERVIVENCIA GENERAL

La supervivencia general a 3 y 5 años fue de 56% y 24%, respectivamente. La supervivencia libre de evento a 3 y 5 años fue de 27% y 7%.

Esquemas como ESHAP³⁴ y DHAP³⁷ documentan SG a 36 meses de 31% y 25%, por lo que en este punto DEP es superior. En relación a ICE⁴¹ la SLE a 2 años es equiparable (43% DEP Vs 42%), pero la SG a 2 años es superior con DEP (78 Vs 65%), probablemente debido a que ICE es un régimen de mayor intensidad y por ende, toxicidad.

Si se compara contra mini-BEAM⁴² y DICE⁴⁴, los resultados de DEP son alentadores. La SG a 4 años de miniBEAM es de 22% Vs 38% de DEP, la SG a 3 años de DICE es de 43% Vs 56%.

En cuanto al EPOCH-R⁵⁵, la SLE a 3 años es igual (26% Vs 26%), pero a menor costo. Y si lo comparamos contra CEPPB⁵⁶ la SG a 5 años de DEP es menor (24% Vs 30%).

Tomando en cuenta la SG y la SLE podemos decir que DEP ofrece resultados aceptables en nuestra población.

Al compararse la SG de los LDCG con la de linfomas de otras variedades histológicas, no se obtuvieron diferencias significativas. No se incluyeron a los linfomas foliculares en la comparación, ya solo se presentaron 2 casos.

+ DEP: SG PARA LINFOMAS DIFUSOS DE CÉLULAS GRANDES

+ DEP: SG PARA LINFOMAS FOLICULARES

+ DEP: SG PARA OTRAS VARIEDADES HISTOLÓGICAS DE LINFOMA

Los resultados para las tres variables previas no difirieron mucho de lo establecido de forma general para DEP. SG a 3 y 5 años para LDCG: 55% y 25%, SG a 3 años para linfomas foliculares: 50% y SG a 3 y 5 años para otras variedades histológicas: 57% y 20%.

Cuando se valoraron los linfomas de células T, DEP mostró SG aceptable a 36 meses, inclusive superior a la del grupo general, algo prometedor, sin embargo, a los 60 meses la sobrevida para el grupo de linfomas T y para el general fueron similares.

TOXICIDAD CON CHOP

En general CHOP se toleró bien. La toxicidad hematológica no rebasó el 6% de los casos, siendo las alteraciones más frecuentes, en orden de presentación, similares a las reportadas con este esquema de tratamiento: leucopenia, anemia y trombocitopenia.^{73, 74}

De la toxicidad no hematológica, predominantemente fue infecciosa y de ella la neutropenia y fiebre la más común.

TOXICIDAD CON DEP

Como era de esperarse por la situación clínica de los enfermos a los que se les aplicó DEP, la toxicidad hematológica fue mayor que con CHOP: hasta 17%. Las alteraciones más recurrentes fueron: plaquetopenia, leucopenia y anemia grado 4 tributarias de transfusiones o de internamientos por infección.

La toxicidad no hematológica que dominó fue la infecciosa (en la mayoría de enfermos neutropenia y fiebre). En general la toxicidad fue menor que con otros esquemas de segunda línea.^{34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46}

11) CONCLUSIONES

- 1) La población de enfermos con LNH en el Hospital General de México tiene una mediana de edad y una edad promedio al diagnóstico similares a lo que se puede observar en la literatura mundial.¹ Sin embargo, las dos terceras partes de los pacientes son menores de 60 años, lo que no corresponde a lo establecido internacionalmente para individuos hispánicos¹; ya que en las publicaciones se ha determinado una incidencia creciente a mayor edad. Por la frecuencia de mayores de 60 años, este parámetro no representa un elemento determinante como factor de riesgo para la población a la que se le aplica el IPI, pero sí para la evaluable por FLIPI. Contrasta el hecho de que la incidencia en el género femenino supere en 4% a la incidencia en hombres, en la población general. Hasta el momento el estudio Globocan 2002, señala que tanto en países desarrollados, como en desarrollo, las tasas de incidencia son mayores en varones.
- 2) La situación de que el 51% de los enfermos (39% dedicados al hogar, 9% desocupados y 3% estudiantes) se encontrara sin un empleo remunerado implica el bajo perfil económico que tiene la población que atendemos.
- 3) El analfabetismo superó la media nacional y la instrucción básica fue la que predominó (68% de casos).
- 4) Casi tres cuartas partes de los individuos afectados residían relativamente cerca del Hospital (Zona Metropolitana de la Ciudad de México), esto es un factor benéfico en relación a la accesibilidad hospitalaria y a que no cubrían costos de estancia en una casa rentada, hotel o albergue.
- 5) El hecho de que casi la quinta parte de individuos tuviera alguna otra enfermedad agrega dificultades terapéuticas sobremanera.
- 6) El riesgo de presentar linfoma cuando se está infectado por VIH es de 60 a 200 veces mayor que en la población general.^{1, 3, 20} Este riesgo se tradujo en linfoma en 17 enfermos que ya se sabían portadores de VIH (3% de todos los individuos).
- 7) Es determinante y a la vez triste documentar que existe mucho tiempo de latencia entre el inicio del padecimiento actual y la consulta de primera vez en Hematología. Inclusive por grupos (linfomas indolentes, agresivos y muy agresivos) para destacar, los linfomas muy agresivos tardaron 4 meses para llegar a la consulta, cifra muy tardía si tomamos en cuenta el comportamiento clínico.
- 8) Destaca que las manifestaciones sistémicas de la enfermedad alcanzaron el 51% de los casos. En las publicaciones mundiales esta cifra es de alrededor del 25%. Uno de los factores influyentes es el largo tiempo que toma hacer el diagnóstico y dar quimioterapia.
- 9) El síntoma B más frecuente fue la diaforesis profusa, seguida de fiebre en un poco más de la mitad de los pacientes, mientras que solo una cuarta parte presentaron pérdida de peso.
- 10) La tercera parte de las manifestaciones clínicas correspondieron al componente extranodal (tumor en algún sitio), lo que documenta el comportamiento típico de esta patología. De forma interesante nuestra población a diferencia de la norteamericana y europea, y en concordancia con la asiática presentó en 12% lesiones a nivel nasal (linfoma de estirpe NK/T). En la literatura internacional se menciona que el tracto gastrointestinal y el anillo de Waldeyer son las dos localizaciones extranodales más frecuentes, seguidas de la piel.¹ En nuestra población estas tres localizaciones ocuparon 8.8%, 8.7% y 5.4%, respectivamente, aunque la frecuencia de linfomas cutáneos corresponde únicamente a etapas clínicas avanzadas, ya que los estadios tempranos son atendidos en Dermatología. En un menor número de casos hay síntomas correspondientes al aparato respiratorio y al sistema nervioso, como lo documentado en protocolos mundiales.

- 11) Las diferentes publicaciones de otros países han documentado para sus poblaciones ECOG de 2 o mayor en alrededor de 40% de casos de linfomas agresivos. En los de células del manto esta cifra es de 9%.^{62, 64, 65} Los resultados que arroja el presente estudio (45% con ECOG de 2 o mayor en linfomas agresivos) son compatibles con lo comentado.
- 12) Los resultados de este trabajo son equiparables a lo previamente establecido en cuanto a las localizaciones ganglionares, en orden de frecuencia: cervicales, axilares, inguinofemorales, supra e infraclaviculares.
- 13) Casi las dos terceras partes de los enfermos tuvieron cifras de hemoglobina por arriba del nivel considerado como bajo. Para los individuos con linfoma folicular, la cifra de hemoglobina solo en 12% de los casos representó un factor de riesgo para el FLIPI.
- 14) La mitad de los pacientes presentaron niveles normales de DHL. De la otra mitad, la mayor parte correspondieron a elevaciones una a dos veces las cifras normales. El valor promedio se situó dentro del límite normal alto. Cuando se analizó el valor de DHL como factor de riesgo tanto para el IPI como para el FLIPI (en las subpoblaciones correspondientes) se pudo documentar que fue para ambos casos el segundo parámetro más frecuente.
- 15) Se efectuó la serología para VIH en casi las dos terceras partes de los individuos. Este estudio se repitió en todos aquellos que por interrogatorio afirmaban tener la enfermedad, para corroborar tal dato. La positividad de las 402 muestras fue de 5%, lo que corresponde a 4 pacientes extras a los previamente diagnosticados. Estos enfermos, realmente tuvieron como primera manifestación de VIH/SIDA al linfoma. Por línea celular lo obtenido en este estudio corresponde a lo que se ha visto en otros países: predominio de linfomas de células B. De nuestros pacientes con LNH y VIH, 61% presentaron linfoma difuso de células grandes (25 a 30% en la literatura), y no encontramos casos de linfoma Burkitt. Otro linfoma que se presenta en VIH y estuvo presente fue el plasmablastico.
- 16) Por razones obvias la TAC fue el estudio de imagen que preferentemente se utilizó para el proceso de estadificación inicial: menor costo y disponibilidad en el hospital. A pesar de lo previo, PET/CT comienza a ganar espacio en este rubro.
- 17) Al integrar la exploración física y los estudios de imagen para determinar el número de regiones ganglionares o extraganglionares se documenta que la mayor parte de pacientes cursaron con componente tumoral limitado (solo el 13% presentó 5 o más áreas ganglionares afectadas y también el 13%, dos o más extraganglionares). Los porcentajes de las zonas nodales y extranodales para la población a la que se le aplica el FLIPI e IPI, respectivamente, resultaron equiparables a los del grupo general. Incluso ambos parámetros fueron los factores de riesgo menos frecuentes para el FLIPI (regiones ganglionares) e IPI (regiones extraganglionares).
- 18) Se corroboró el predominio de los linfomas B en esta población (82.1%). Este dato se suponía, pero no se había confirmado.
- 19) El tipo más frecuente de linfoma no Hodgkin en nuestra población fue el difuso de células grandes B, lo que concuerda con lo observado a nivel mundial, pero llama la atención que el segundo lugar lo ocupó el linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica. Para la Organización Mundial de la Salud en la clasificación de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides de 2008, este tipo de linfoma ocupa el tercer lugar y el segundo lugar en frecuencia lo representa el linfoma folicular, el cual fue tercero en el presente estudio. El cuarto tipo más frecuente correspondió al linfoma de células T periféricas (8.2%), con esta incidencia superó a lo documentado en otros países (5%). Destaco que la quinta posición la ocupó el linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal con 5.1% de los casos, mientras que la literatura internacional lo marca con solo 1%. En sexto peldaño se ubicó el linfoma MALT (4.3%), por debajo de lo establecido a nivel mundial (7-8%). El séptimo y octavo sitios correspondieron a los linfomas de células grandes anaplásico ALK

- negativo (2.4%, OMS: 0.5%) y linfoplasmacítico (1.9%, OMS: 1.4%), respectivamente. El noveno puesto lo obtuvo el linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo con 1.1% (OMS: 0.6%). El linfoma de Burkitt ocupó el décimo lugar con 0.8% de todos los casos, cifra igual a la establecida por la OMS. El resto de los linfomas sumó el 3% y fueron de 11 diferentes tipos.
- 20) Se corroboró que el cuello, al igual que lo establecido en la literatura, es el lugar más frecuente de afectación. Llama la atención que en segundo lugar encontremos la presentación nasal, lo que habla del gran número de linfomas que documentamos en ese sitio. En el estudio se corroboró, además, que las áreas extranodales de infiltración más frecuente son: aparato digestivo 8.8%, anillo de Waldeyer 8.7% (OMS 5-10%) y piel 5.4%.
 - 21) En cuanto a la inmunohistoquímica es evidente por la irregularidad de los resultados obtenidos, que nuestro hospital no cuenta con un panel diagnóstico establecido. Tenemos que sujetarnos a la disponibilidad de los marcadores, en función de los recursos económicos del paciente y de la disponibilidad de la unidad de Patología. Los marcadores más utilizados, en base a la frecuencia de los linfomas, por supuesto fueron los de células B, seguidos por los de células T, pero fue prácticamente imposible establecer diagnósticos más finos.
 - 22) La mayoría de nuestros pacientes tuvieron linfomas agresivos; a expensas del predominio del linfoma difuso de células grandes. En el segundo sitio se ubicaron los indolentes, seguidos de una pequeña porción de linfomas muy agresivos.
 - 23) Una quinta parte de los enfermos a los que se les biopsió el hueso mostraron infiltración por linfoma. Esto se encuentra por debajo de lo reportado a nivel mundial donde el porcentaje promedio es alrededor de 30%. En parte se debió a la gran incidencia de linfomas agresivos, los cuales en general tienden a infiltrar la médula ósea, en menor proporción que los indolentes y a que no se realiza en este hospital biopsia de dos sitios lo cual es bien sabido, incrementa la sensibilidad hasta en un 26%.
 - 24) La proporción de infiltración linfomatosa en sistema nervioso central, al igual que linfomas primarios de este sitio fue menor de la reportada internacionalmente; en muchas ocasiones por falta de recursos diagnósticos adecuados y oportunos (desde agujas para punción lumbar, tomografía, resonancia magnética, limitación de horario para realizar procedimientos y procesamiento de muestras).
 - 25) En esta revisión claramente se puede observar que los pacientes tuvieron estadios clínicos elevados: I-II (45%) contra III-IV (55%). Lo anterior se repitió al analizar las subpoblaciones tributarias de aplicación del IPI o FLIPI. De tanta importancia es el estadio clínico que correspondió al factor de riesgo más frecuente para ambos esquemas pronósticos.
 - 26) Los índices pronósticos para linfomas difusos (IPI) y foliculares (FLIPI) fueron reproducibles en la población en estudio.
 - 27) Los factores de riesgo de mayor peso para el IPI fueron: estadio clínico, DHL y ECOG, mientras que para el FLIPI fueron: estadio clínico, DHL y edad.
 - 28) Las tasas de respuesta objetiva (RC, RCNC y RP) con CHOP en este grupo no mostraron diferencias con las reportadas, sucediendo lo mismo con la toxicidad observada a pesar de las limitaciones propias del hospital y de condiciones inherentes al paciente.
 - 29) Las tasas de supervivencia general y supervivencia libre de evento con CHOP a 3 y 5 años fueron reproducibles y similares a las documentadas en protocolos de otros países.
 - 30) Sin embargo, aunque nuestros resultados son comparables con aquellos reportados para CHOP, no hay que dejar pasar por alto que este esquema terapéutico surgió desde los años 70 y que actualmente el estándar de oro para el tratamiento de linfomas B CD20+ incluye al anticuerpo monoclonal rituximab.

- 31) En aquellos pacientes refractarios o en recaída que recibieron DEP como segunda línea de tratamiento las tasas de respuesta objetiva, supervivencia global y supervivencia libre de evento fueron similares a las reportadas con otros esquemas de tratamiento más agresivos, costosos y tóxicos. Llamó la atención la baja incidencia de toxicidad renal en estos pacientes.
- 32) Finalmente, este estudio logró hacer un diagnóstico situacional de los linfomas no Hodgkin en el Hospital General de México, con resultados hasta cierto punto satisfactorios, pero susceptibles de mejorar, ya que actualmente nos encontramos en una etapa donde el diagnóstico incluye el estudio molecular, citogenético, inmunohistoquímico, por citometría de flujo para la correcta caracterización de los linfomas y su tratamiento presenta como elementos básicos a las terapias blanco moleculares, que no tenemos en este hospital y que forman parte ya del armamento terapéutico (anticuerpos monoclonales, inhibidores de proteasomas, inhibidores de la desacetilación de histonas, inhibidores de tirosin cinasas, antiangiogénicos, interferones) en conjunción con esquemas novedosos de quimioterapia y factores estimulantes de colonias. **Mi mejor deseo, es que toda la información recopilada sirva para tener las bases para que los tomadores de decisiones incluyan la tecnología y las herramientas actuales para diagnosticar y tratar correctamente a estos enfermos.**

12) GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- 1) EUA: Estados Unidos de América
- 2) LNH: Linfoma no Hodgkin
- 3) REAL: *Revised European American Lymphoma Classification*.
- 4) OMS: Organización Mundial de la Salud
- 5) RHNM: Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas
- 6) SSA: Secretaría de Salud
- 7) DGE: Dirección General de Epidemiología
- 8) LDCG: Linfoma difuso de células grandes
- 9) CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad
- 10) TNF: Factor de necrosis tumoral
- 11) IL: Interleucina
- 12) HTLV-1: Virus humano linfotrópico de leucemia de células T
- 13) EBV: Virus Epstein-Barr
- 14) HHV-8: Herpes virus tipo 8
- 15) HHV-6: Herpes virus tipo 6
- 16) VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
- 17) MALT: Tejido linfoide asociado a mucosa
- 18) RC: Remisión completa
- 19) SLE: Supervivencia libre de enfermedad
- 20) LDCG. Linfoma difuso de células grandes
- 21) c-IAP: Inhibidor celular de la apoptosis
- 22) TRAF1: Factor 1 asociado al receptor de TNF
- 23) NEOC: No especificado en otra categoría
- 24) LLA: Leucemia linfoblástica aguda
- 25) LL: Linfoma linfoblástico
- 26) IPI: Índice pronóstico internacional
- 27) CLA: Antígeno linfocitario cutáneo
- 28) TCR: Receptor de células T
- 29) VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
- 30) SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- 31) CT: Tomografía computada
- 32) FDG-PET: Tomografía por emisión de positrones, ¹⁸F-fluoro-2-desoxiglucosa
- 33) FDG-PET/CT: Tomografía por emisión de positrones, ¹⁸F-fluoro-2-desoxiglucosa/Tomografía computada
- 34) SNC: Sistema nervioso central
- 35) IPI: Índice pronóstico internacional
- 36) DHL: Deshidrogenasa láctica
- 37) ECOG. *Eastern Cooperative Oncology Group*
- 38) FLIPI: Índice pronóstico internacional para linfomas foliculares
- 39) RIPI: Índice pronóstico internacional revisado
- 40) MIPI: Índice pronóstico internacional para los linfomas de células del manto
- 41) IPI-T: Índice pronóstico internacional para linfomas de células T periféricos
- 42) IPI-SNC: Índice pronóstico internacional para linfomas primarios del SNC
- 43) RC: Respuesta o remisión completa
- 44) RCNC: Respuesta o remisión completa no confirmada
- 45) RP: Respuesta o remisión parcial
- 46) SPDM: Suma de productos de diámetros mayores

- 47) EE: Enfermedad estable
- 48) EP: Enfermedad progresiva
- 49) EE: Enfermedad en recaída
- 50) RG: Respuesta general
- 51) SG: Supervivencia general
- 52) TCPH: Transplante de células progenitoras hematopoyéticas
- 53) SLE: Supervivencia libre de eventos
- 54) DEP. Dexametasona, etopósido y platino

13) BIBLIOGRAFÍA

1. Greer JP. Non-Hodgkin lymphomas in adults. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 4th Ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2003:2363-2410.
2. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005;55:368-376.
3. Willett EV, Roman E. Epidemiology. En Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME (eds). *Lymphoma. Pathology, Diagnosis and Treatment*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2007:3-11.
4. Hartge P, Devesa SS. Quantification of the impact of known risk factors on time trends in non-Hodgkin's lymphoma incidence. *Cancer Res* 1992;52:5666s-5569s.
5. Skibola CF, Curry JD, Nieters A. Genetic susceptibility to lymphoma. *Haematologica* 2007;92:960-969
6. Globocan 2002. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. www-dep.iarc.fr
7. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2001. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología.
8. Berrios Rueda R. Frecuencia de enfermedades onco-hematológicas en el servicio de Hematología del Hospital General de México revisión de 6 años. Tesis de postgrado. México, D.F, 2007:32-57.
9. Drénou B, Le Friec G, Bernard M, et al. Major histocompatibility complex abnormalities in non-Hodgkin lymphomas. *Br J Hematol* 2002;119:417-424.
10. Beà S, Campo E. Secondary genomic alterations in non-Hodgkin lymphomas: tumor-specific profiles with impact on clinical behavior. *Haematologica* 2008;93:641-645.
11. Tran H, Nourse J, Hall S, et al. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Reviews* 2008;22:261-281.
12. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthema subitum. *Lancet* 1988;1:1065-1067.
13. Navarro HW, Kaplan LD. AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood* 2006;107:13-20.
14. Hachem Ali, Gartenhaus RB. Oncogenes as molecular targets in lymphoma. *Blood* 2005;106:1911-1923.
15. Lee Harris N, Stein H, Coupland SE, et al. *New Approaches to Lymphoma Diagnosis*. Hematology 2001. ASH Education Program Book:194-220.
16. Abramson JS, Shipp MA. Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood* 2005;106:1164-1174.
17. Sánchez-Beato M, Sánchez-Aguilera A, Piris MA. Cell cycle deregulation en B-cell lymphomas. *Blood* 2003;101:1220-1235.
18. Pals ST, de Gorter DJJ, Spaargaren M. Lymphoma dissemination: the other face of lymphocyte homing. *Blood* 2007;110:3102-3111.
19. Drillenburt P, Pals ST. Cell adhesion receptors in lymphoma dissemination. *Blood* 2000;95:1900-1910.
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC: Lyon, 2008:167-351.
21. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RAJ. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood* 2008;111:504-516.
22. Seam P, Juweid ME, Chenson BD. The role of FDG/PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007;110:3507-3516.

23. Jerusalem B, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2000;85:613-618.
24. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:1356-1363.
25. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, et al. FDG/PET after two or three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16:1514-1523.
26. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease. *JCO* 1989;7:1630-1636.
27. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphoma. *JCO* 1999;17:1244-1253.
28. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *JCO* 2005;23:4652-4661.
29. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO* 2007;25:579-586.
30. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas.V.2.2009. 21/04/09. www.nccn.org
31. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: Who to target and what therapy to use. *Blood Reviews* 2006;20:319-332.
32. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007;92:1230-1237.
33. Velasques WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *JCO* 1994;12:1169-1176.
34. Martín A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 2008;12:1829-1836.
35. Rodriguez MA, Cabanillas FC, and Velasques W. Results of salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *JCO* 1995;13:1734-1741.
36. Velasques WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage treatment for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1998;71:117-122.
37. Mey UJM, Dimitri F, Kleinschmidt, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin (DHAP) in combination with rituximab as salvage treatment for patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.
38. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 2003;14 (supplement 1):i5-i10.
39. Kewalramani, Zelenetz AD, Mimer SD. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-3688.
40. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 2006; 17 (supplement 4):iv25-iv30.

41. Hagberg H, Gisselbrecht. Randomized phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomization to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Annals of Oncology* 2006;17 (supplement 4):iv31-iv32.
42. Girouard C, Dufresne J, Imrie K, et al. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma prior to autologous bone marrow transplantation. *Annals of Oncology* 1997;8:675-680.
43. Haim N, Ben-Shahar M, Faraggi D, et al. Dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and cisplatin as second-line therapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1997;80:1989-96.
44. Biagi JJ, Herbert KE, Smith C, et al. A phase II study of dexamethasone, ifosfamide, cisplatin and etoposide (DICE) as salvage chemotherapy for patients with relapsed and refractory lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2005;10:-197-206.
45. Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2004;101:1835-1842.
46. López A, Gutiérrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *European Journal of Haematology* 2007;80:127-132.
47. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Annals of Oncology* 2007;18:1363-1368.
48. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2001;5:1015-1022.
49. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071.
50. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108:4003-4008.
51. Rummel MJ, Chow KU, Jäger E, et al. Treatment of mantle-cell lymphomas with intermittent two-hour infusion of cladribine as first-line therapy or in first relapse. *Annals of Oncology* 1999;10:115-117.
52. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *JCO* 2006;24:4867-4874.
53. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *JCO* 2008;26:204-210.
54. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *JCO* 2005;23:3383-3389.
55. Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Annals of Oncology* 2004;15:511-516.

56. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP (B): and effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:1293-1298.
57. Coleman M, Ruan J, Furman RR, et al. Oral combination chemotherapy for refractory/relapsed lymphoma with the PEP-C (C3) regimen (daily prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide): low-dose continuous metronomic multidrug therapy. *JCO* 2007;25 (June 20 supplement):8064.
58. Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:2269-2271.
59. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *JCO* 2002;20:3262-3269.
60. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *JCO* 2002;20:2453-2463.
61. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *JCO* 2001;19:3918-3928.
62. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
63. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
64. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised international prognostic index (R-IPI) is better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109:1857-1861.
65. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558-565.
66. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103:2474-2479.
67. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *JCO* 2003;21:266-272.
68. Moskowitz CH, Nimer SD, Glassman JR, et al. The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 1999;6:561-567.
69. Hamlin PA, Zelenetz A, Kewalramani T, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;102:1989-1996.
70. Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, et al. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study. *Haematologica* 2008;93:398-404.
71. Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, et al. Secondary malignancies after treatment of diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a GISL cohort study. *Haematologica* 2008;93:1335-1342.
72. Coiffier B, Lepage E, Briere J; et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL). *New England Journal of Medicine*. 2003;346:235-242.
73. McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson H; et al. Hydroxyldaunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer*. 1976;38:1484-1493.

74. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S; et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1993;328:1002-1006.
75. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M; et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *JCO*. 2005;23:5027-5033.
76. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2007;110:29-36.