



**HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**Tesis de Posgrado**

**MEDICINA INTERNA**

**Características Epidemiológicas Del Linfoma De Hodgkin Y  
Linfoma No Hodgkin En El Hospital Español De México**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**Dr. Alfredo Sierra**

**TUTOR DE TESIS**

**Dr. Eduardo Edmundo Reynoso Gómez**

**INVESTIGADOR**

**Dra. Claudia B. Hübbe Tena**



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

Por medio de estas líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento por todo el apoyo recibido para la realización de este proyecto que culmina en la elaboración de mi tesis de especialidad médica.

Quisiera nombrar de manera especial al Dr. Eduardo Reynoso por su invaluable asesoría y por su constante ayuda en todas las etapas del protocolo.

Al Dr. Pablo León, quien con gran paciencia, profesionalismo y una gran calidad humana me asesora todos los días de mi vida.

## INDICE

1. ANTECEDENTES \_\_\_\_\_
2. OBJETIVO \_\_\_\_\_
3. METODO \_\_\_\_\_
4. RESULTADOS \_\_\_\_\_
5. DISCUSIÓN \_\_\_\_\_
6. CONCLUSIONES \_\_\_\_\_
7. BIBLIOGRAFÍA \_\_\_\_\_

## ANTECEDENTES

### LINFOMA DE HODGKIN

#### INTRODUCCIÓN

En el escrito histórico titulado “On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen,” Thomas Hodgkin<sup>i</sup> en 1832 presentó la historia clínica y los hallazgos post-mortem de 7 pacientes con esplenomegalia y nódulos linfáticos hipertróficos<sup>ii</sup>. Hodgkin asumió que estos hallazgos patológicos representaban un proceso linfático autónomo que había iniciado en los nódulos linfáticos localizados en los vasos sanguíneos del cuello, tórax o abdomen, descartando una patología inflamatoria o infecciosa como sífilis o tuberculosis.

En 1865, Sir Samuel Wilks por primera vez relacionó el nombre de Thomas Hodgkin con la enfermedad en un escrito titulado “Cases of the Enlargement of the Lymphatic Glands and Spleen (or Hodgkin's Disease)”<sup>iii</sup>. Él describió los síntomas B asociados al Linfoma de Hodgkin (LH) como anemia, pérdida de peso, y fiebre. En 1878, Greenfield fue el primero en publicar esquemas de las células gigantes, patognomónicas de la enfermedad, que luego fueron nombradas como células de Reed-Stenberg por Carl Stenberg (1898) y Dorothy Reed (1902) quienes contribuyeron a la descripción microscópica del LH<sup>iv,v</sup>.

Como el LH frecuentemente estaba asociado a tuberculosis, por un tiempo se consideró que era una forma peculiar de enfermedad granulomatosa. A pesar que desde el siglo pasado se evidenció el comportamiento maligno que presenta el LH, es hasta nuestros tiempos que se ha demostrado que las células de Hodgkin y Reed-Sternberg son una expansión clonal de linfocitos B, derivados de centro germinal, por lo tanto son células malignas.

#### EPIDEMIOLOGÍA

##### **Incidencia y Edad de Inicio**

El LH es el 10% de todos los linfomas, y aproximadamente se presenta en el 0-6% de todos los cánceres diagnosticados anualmente en países desarrollados<sup>vi</sup>. Es una enfermedad con una incidencia anual de 2 a 3 casos por 100000 personas en Europa y en Estados Unidos<sup>vii</sup>. Por lo tanto hay aproximadamente 8510 nuevos casos cada año y alrededor de 1290 muertes por LH al año en Estados Unidos.

El LH tiene una curva de distribución bimodal. La incidencia específica de edad difiere de la localización geográfica y el nivel de desarrollo que tienen las diferentes zonas:

- a) En países industrializados, el primer pico que se presenta en adultos jóvenes, en la segunda década de la vida y un segundo pico que ocurre después de los 50 años de edad (aproximadamente a los 65 años)<sup>viii</sup>. Como los estudios moleculares, citológicos e inmunohistológicos han mejorado, siendo más sensibles en la discriminación entre los subtipos de LH y linfomas No Hodgkin (LNH), el segundo pico parece que ha desaparecido principalmente porque en lugar de diagnosticar LH subtipo depleción linfocitaria se está reconociendo más frecuentemente linfomas de células grandes B<sup>ix</sup>. Existe un ligero predominio en hombres sobre mujeres (1.4:1), especialmente en niños y en adultos mayores<sup>x</sup>.
- b) En zonas no industrializadas, hay un pico inicial en la infancia (especialmente en hombres), hay baja incidencia en adultos jóvenes y un pico tardío en adultos mayores<sup>x</sup>.
- c) Existe un patrón intermedio en países con economías en transición en donde existe un pico tanto en niños como en la segunda década de la vida<sup>x,xi,xii</sup>.

##### **Variabilidad del Subtipo Histológico**

El subtipo histológico predominante también difiere según la localización geográfica y el desarrollo económico. En países desarrollados, el LH subtipo esclerosis nodular, es el subtipo histológico predominante, especialmente se presenta en adulto jóvenes. En países en vías de desarrollo, el LH

subtipo celularidad mixta es el más frecuente, y predomina en niños y adultos mayores. En países con economías transicionales se presentan el LH de celularidad mixta y el LH esclerosis nodular con la misma frecuencia<sup>x,xii</sup>. En Estados Unidos y en Europa, la frecuencia de subtipos es la siguiente: Esclerosis nodular (70%), Celularidad Mixta (20 a 25%), Predominio Linfocítico (5%) y Depleción linfocitaria (menos de 1%)<sup>xiii</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

### Estado Socioeconómico y Medio Ambiente

En países económicamente avanzados, el riesgo que tiene un adulto joven de desarrollar LH está asociado consistentemente a un alto estándar de vida durante la niñez, siendo f familias pequeñas no hacinadas. Estas asociaciones parecen ser específicas para el subtipo esclerosis nodular<sup>xiv,xv</sup>. En contraste el riesgo de presentar subtipo de celularidad mixta es inversamente proporcional con estado socioeconómico<sup>xvi</sup>. En los grupos que presentan un estado socioeconómico más bajo, a pesar de estar en poblaciones con economías avanzadas, los subtipos de LH que predominan son los de celularidad mixta y depleción linfocitaria, así como la serología positiva para virus de Epstein Barr<sup>xvii</sup>.

Se ha documentado que existe riesgo en presentar LH en pacientes con antecedente de mononucleosis infecciosa causado por virus de Epstein Barr<sup>xviii,xix,xx</sup>. Otras infecciones que se presentan en la infancia como varicela, sarampión, rubeola, pertusis no se han asociado a LH<sup>xx</sup>. No existe evidencia que el Citomegalovirus, virus del herpes humano 6,7 o 8, polioma virus JC, adenovirus tipo 5 y 12, virus linfotrópico de células T 1 o 2, o el retrovirus humano 5 estén presentes en las células tumorales del LH<sup>xxi,xxii</sup>. Un factor protector es la alimentación con leche materna, el cual se ha demostrado en múltiples estudios, pero se desconoce si la protección es por la transmisión de anticuerpos maternos<sup>xxiii,xxiv</sup>. Estudios caso-control basados en la población han propuesto que la aspirina puede proteger contra el desarrollo de LH, mientras que el tabaquismo aumenta el riesgo<sup>xxv,xxvi</sup>.

### Inmunosupresión

La incidencia del LH ha aumentado en varias patologías asociadas con inmunosupresión, los cuales incluyen trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, drogas inmunosupresoras e infección por VIH<sup>xxvii,xxviii,xxix,xxx</sup>. Como ejemplo, en los pacientes infectados con VIH, el riesgo relativo para presentar LH ha multiplicado de 5 a 25 veces en varios estudios<sup>xxxi,xxxii,xxxiii,xxxiv,xxxv</sup>.

El riesgo que tienen las poblaciones con inmunosupresión de presentar LH es menor que el riesgo que tienen de padecer LNH, también el tiempo de presentación entre ambas patologías difiere<sup>xxxvi,xxxvii</sup>. El pico de incidencia del LH es de cuatro o más años después del trasplante. En contraste, el LNH comúnmente se presenta después del primer año del trasplante. El LNH se asocia con una grave inmunodepresión, mientras que pacientes con cuentas de CD4 casi en la normalidad pueden desarrollar LH.

### Enfermedades Autoinmunes

La asociación entre pacientes con LH que tengan antecedentes personales y familiares para enfermedades autoinmunes fue evaluado en un estudio controlado realizado en Suecia y Dinamarca<sup>xxxviii</sup>. En este estudio se encontró que los pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y sarcoidosis, así como los pacientes con antecedentes familiares de sarcoidosis y colitis ulcerativa presentan mayor predisposición de presentar LH.

### Riesgo familiar

Es mayor el riesgo que tienen los familiares de un paciente con LH de presentar la enfermedad, gracias a que tienen la misma susceptibilidad genética y comparten la exposición al medio ambiente. Ante esto, se aumenta de tres a cinco veces el riesgo de presentar LH<sup>xxxix,xl</sup>. Hay información en la literatura que indica que hay siete veces más de riesgo en los hermanos si el paciente es adulto joven<sup>xli</sup>, y el riesgo en gemelos monocigóticos aumenta 100 veces<sup>xlii</sup>. Hay una constante asociación entre ciertos haplotipos de HLA, especialmente el HLA-A1, y en menor importancia HLA-B5, HLA-B8 y HLA-B18<sup>xliii,xliv,xlv,xlvi</sup>.

## PRESENTACION CLINICA

En la mayoría de los pacientes el LH se manifiesta con adenomegalia asintomática o con una masa en la radiografía de tórax. Los signos y síntomas pueden ser inespecíficos y compatibles con una infección.

**Linfadenopatía asintomática:** El LH puede presentarse como una masa no dolorosa en el 70% de los casos aproximadamente. El nódulo linfático involucrado es usualmente no doloroso y con una consistencia ahulada. El sitio corporal donde usualmente se presentan es en cuello, entre 60 al 80% de los casos tienen adenomegalias cervicales y/o supraclaviculares, del 10 al 20 % tienen nódulos en las axilas y del 6 al 12 % en la región inguinal<sup>xlvii,xlviii</sup>. Aunque no son detectables en el examen físico, los nódulos mediastinales están presentes de inicio en el 60% de los casos, y 25% tienen nódulos retroperitoneales. Linfadenopatía infradiaphragmática aislada es infrecuente, ocurriendo en menos del 10% de los pacientes. Otras manifestaciones abdominales son la esplenomegalia y hepatomegalia, que se encuentran en un 30% y 5%, respectivamente<sup>xlvii,xlviii</sup>.

**Masa Mediastinal:** Una segunda forma de presentación es el descubrimiento de una masa mediastinal en la radiografía de tórax de rutina. En la mayoría de los casos el paciente se encuentra asintomático, a pesar del tamaño de la masa. Menos frecuentemente la masa produce síntomas inespecíficos, como dolor torácico retroesternal, tos o disnea. Derrame pericárdico o pleural son raros excepto en pacientes con enfermedad mediastinal voluminosa. Tampoco es común el síndrome de vena cava superior.

**Síntomas Sistémicos:** Una importante cantidad de pacientes con LH presentan síntomas sistémicos antes de descubrir la linfadenopatía. Los síntomas típicos son llamados Síntomas B, los cuales incluyen fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso. Fatiga y prurito también pueden manifestarse.

La fiebre puede ser similar a la expresada en una infección, pero es más notable en las tardes, y se convierte más severa y continua conforme pasa el tiempo. La fiebre de Pel-Ebstein es la fiebre característica del LH, aunque es poco común. Se presenta de forma intermitente, con intervalos variables de varios días a semanas y dura de una a dos semanas antes de desaparecer<sup>xlix</sup>. La fiebre de bajo grado y las diaforesis nocturnas se encuentran en el 25% de los pacientes aproximadamente.

Los síntomas B son ocurren hasta en el 50% de los casos en enfermedad avanzada, pero también tienen un papel pronóstico en pacientes que se detectan con estadio temprano (estadio I-II). Los pacientes que presentan diaforesis nocturna, fiebre y pérdida de peso, tienen una sobrevida reducida a pesar de tratamiento<sup>i</sup>.

El prurito no es un síntoma B, pero puede ser un síntoma temprano que aparezca meses o años antes del diagnóstico del LH. Prurito temprano ocurre en el 10 al 15% de los pacientes, pero la mayoría lo presentan en algún momento del curso de la enfermedad. Usualmente el prurito es generalizado, y en algunas ocasiones es suficientemente severo para causar un intenso rascado y excoriaciones. El prurito severo es un signo de mal pronóstico<sup>ii</sup>.

**Enfermedad intraabdominal:** La linfadenopatía retroperitoneal puede producir malestar y dolor en la región paravertebral, particularmente con una posición supina. Otros pacientes presentan distensión abdominal por la esplenomegalia y la hepatomegalia, en raras ocasiones tienen ascitis. La enfermedad intraabdominal avanzada puede producir obstrucción ureteral o compresión de la vena renal.

**Colestasis Intrahepática:** La ictericia o la insuficiencia hepática con un patrón colestásico es una presentación del LH poco común<sup>lii,liiii</sup>. En una serie de 421 pacientes, 6 pacientes (1.4%) presentaron anomalías hepáticas, se les hizo una biopsia hepática, y se diagnosticó LH<sup>lii</sup>. Todos tenían fiebre, cuatro presentaron ictericia con o sin elevaciones de las transaminasas séricas, uno tenía falla hepática y nadie tuvo prurito. La falla hepática fulminante puede ocurrir como una manifestación paraneoplásica sin infiltración hepática<sup>liv</sup>.

**Dolor Inducido por Alcohol:** Los pacientes con LH se pueden quejar de dolor severo después de la ingesta de alcohol, aunque es poco usual<sup>lv,lvii</sup>. El dolor ocurre pocos minutos después de la ingesta de alcohol (aunque sea una pequeña cantidad) y se localiza en las áreas invadidas por el linfoma. De forma frecuente se manifiesta en zonas donde hay involucro óseo, pero también regiones donde hay linfadenopatía. En una serie de 35 pacientes con LH y dolor inducido por alcohol, la esclerosis nodular fue la histología predominante<sup>lv</sup>. El mecanismo de acción es desconocido. Este síntoma se presenta en

menos del 10% de los pacientes, no tiene un valor pronóstico, pero es altamente específico para el diagnóstico de LH.

**Lesiones Dérmicas:** Una variedad de lesiones han sido asociadas al LH, dentro de las cuales se incluyen: ictiosis, acroqueratosis (Síndrome de Bazex), urticaria, eritema multiforme, eritema nodoso, lesiones necrotizantes, hiperpigmentación, e infiltración a piel<sup>lvii,lviii</sup>.

**Síndromes Neurológicos:** El involucro del LH en el sistema nervioso central es poco común, ocurriendo con una frecuencia de 0.02 a 0.5%<sup>lix,lx,lxi,lxii</sup>. Se han descrito algunos síndromes paraneoplásicos neurológicos, los cuales incluyen: degeneración cerebelar paraneoplásica, corea, neuromiotonía, encefalitis límbica, neuropatía subaguda sensorial, neuropatía de neurona motora inferior subaguda y síndrome de hombre rígido<sup>lxiii,lxiv,lxv</sup> [17-25]. La degeneración cerebelar paraneoplásica no correlaciona con la severidad del LH y puede desarrollarse mientras el paciente se encuentra en remisión<sup>lxiv</sup>.

**Síndrome Nefrótico:** El síndrome nefrótico puede presentarse como un síndrome paraneoplásico en pacientes con LH en estadio temprano, causado probablemente por la secreción de la toxina linfocina, como la IL-13. La enfermedad de cambios mínimos es el patrón histológico más común, pero la glomeruloesclerosis focal también se puede presentar<sup>lxvi,lxvii</sup>.

Durante el curso de la enfermedad del LH se pueden desarrollar otros signos como son hipercalcemia, anemia, trombocitopenia, leucocitosis, eosinofilia y linfopenia. La hipercalcemia puede desarrollarse gracias a un involucro óseo o por un aumento en la producción de calcitriol (1,25-dihidroxit vitamina D3)<sup>lxviii,lxix</sup>. La anemia es normocrómica normocítica o hemolítica con prueba de Coombs positiva que puede estar asociada a trombocitopenia autoinmune<sup>lxx,lxxi</sup>. Eosinofilia es hallazgo común, y se debe a la producción de ciertas citocinas, como la interleucina 5 y la eotaxina, que estimulan la producción de interleucinas y su reclutamiento. Leucocitosis, trombocitosis, linfopenia e hipoalbuminemia también se pueden presentar, especialmente en estadios avanzados del LH. Otros síntomas (menos frecuentes) son dolor torácico, obstrucción bronquial, dolor abdominal, dolor óseo, compresión de la médula espinal y edema periférico.

#### PATRONES DE PRESENTACION DEL LINFOMA DE HODGKIN

La afección en el LH inicia en un sitio del sistema linfático, que usualmente es un nódulo linfático, el cual progresa vía linfática a nodos adyacentes antes de diseminarse a sitios y órganos distantes<sup>lxxii,lxxiii,lxxiv</sup>. La hematogena es más común cuando recurre la enfermedad. El LH se puede diseminar por el conducto torácico sin que involucre el mediastino. Los estudios clínicos que estudiaron la distribución de la enfermedad han respaldado este concepto, especialmente en pacientes jóvenes<sup>lxxiv,lxxv</sup>. Otras series, evaluaron 100 pacientes cuando el estadiaje de rutina era quirúrgico y documentaron los patrones de distribución de la enfermedad<sup>lxxiv</sup>. El patrón de presentación parece estar asociado a los diferentes subtipos histológicos. Esto fue detallado en un estudio donde a 719 pacientes con LH le realizaron laparotomía<sup>xlvii</sup>. En este estudio se observó que la mayoría de los pacientes con LH de predominio linfocítico nodular tenían enfermedad periférica localizada en el cuello, mientras que los pacientes con LH subtipo depleción linfocitaria presentaron lesión abdominal e involucro extranodal. En la mayoría de los pacientes con subtipo histológicos de esclerosis nodular tienen la enfermedad arriba del diafragma y en el mediastino. El involucro hepático se observó en el LH con celularidad mixta o depleción linfocitaria.

#### Factores de riesgo para la presentación esplénica

El uso de factores pronósticos es utilizado para definir a los pacientes con enfermedad esplénica<sup>lxxvi,lxxvii</sup>. Los factores que fueron estadísticamente significativos para predecir que el LH se encuentra por debajo del diafragma son<sup>lxxvii</sup>:

- Estadio III-IV
- Síntomas B
- Histología: Celularidad mixta o depleción linfocitaria
- Edad mayor o igual a 40 años
- Dos o más sitios supradiafragmáticos

- Sexo masculino

Los síntomas B, el sexo masculino y las lesiones en dos o más sitios supradiaphragmáticos son factores que independientemente predijeron que era un estadio I-II, mientras que los demás factores favorecían un estadio III-IV.

## PATOLOGIA

El LH es un grupo heterogéneo de tumores caracterizados por presentar un microambiente constituido por células “inflamatorias” con una minoría de células neoplásicas, conocidas como células de Reed-Sternberg. La morfología de las células tumorales y la composición de las células inflamatorias dependen del subtipo de LH. Sin embargo, los subtipos clásicos del LH comparten su inmunofenotipo, el cual difiere de los otros subtipos de linfoma, incluyendo el HL linfocítico nodular.

Tabla de clasificaciones del LH

Jackson y Parker	Lukes y Butler	Rye Conference	Clasificación de R.E.A.L.	Clasificación de la Organización Mundial de Salud
Paragranuloma		Predominancia Linfocítica	Predominancia Linfocítica Nodular	LH con Predominancia Linfocítica
	Linfocítico y/o histiocítico, nodular	LH clásico rico en linfocitos	LH clásico rico en linfocitos	
Granuloma	Esclerosis Nodular	Esclerosis Nodular	LH Esclerosis Nodular Clásica	LH Esclerosis Nodular Clásica
	Celularidad Mixta	Celularidad Mixta	LH Clásica con Celularidad Mixta	LH Clásica con Celularidad Mixta
Sarcoma	Fibrosis Difusa	Depleción Linfocitaria	LH Clásica con Depleción Linfocitaria	LH Clásica con Depleción Linfocitaria
	Reticular			

### Morfología:

El LH clásico se define por la presencia de células de Reed-Sternberg (RS) en una base inflamatoria con un número variable de linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos, células plasmáticas, fibroblastos y fibras de colágena. Las células de RS son células grandes con un citoplasma ligeramente basofílico, que tiene un núcleo bilobulado, doble o múltiple y prominente, con inclusiones eosinofílicas en al menos dos nucleolos o lóbulos nucleares<sup>xiii</sup>. Además, existen variantes de las células neoplásicas que se han observado, pero no son diagnósticas. El término “célula de Hodgkin” se utiliza para variantes mononucleares; las “células momificadas” son células neoplásicas con citoplasma condensado y núcleo rojizo y picnótico; las células lacunares tienen núcleo multilobulado, nucleolo pequeño y citoplasma pálido y abundante que se retrae al fijar el tejido dejando un espacio vacío (laguna). Las variantes linfocíticas e histiocíticas (L&H) conocidas como “células palomitas” tienen un núcleo polilobulado y un pequeño nucleolo periférico, sin halos perinucleolares.

## **Subtipos:**

### Esclerosis Nodular

El LH subtipo esclerosis nodular (LHEN) se caracteriza por al menos un patrón parcialmente nodular, con bandas fibróticas que separan a los nódulos. Las áreas de necrosis son comunes, y son poco frecuentes las células de RS. Típicamente, la mayoría de las células neoplásicas son células lacunares, los cuales pueden formar agregados celulares. Las células inflamatorias que usualmente se presentan son eosinófilos, histiocitos y neutrófilos.

Se han descrito variantes de LHEN: En algunos casos existe un pobre desarrollo de bandas fibróticas, y se le conoce como “fase celular”, la cual es difícil de distinguir de otros tipos de LH clásico<sup>lxxviii, lxxix</sup>.

El LHEN sincitial se refiere a tumores en donde las células lacunares forman agregados celulares prominentes, por lo que se pierde el patrón nodular esclerótico<sup>lxxx</sup>. Esta variante tiene el mismo pronóstico que la LHSN típico<sup>lxxx</sup>.

### Celularidad Mixta

El LH de celularidad mixta (LHCM) es una categoría heterogénea del LH clásico con patrón de un crecimiento nodular difuso sin desarrollo de bandas escleróticas. Puede existir una fibrosis intersticial fina, y las células de RS son fácilmente identificables. Las células inflamatorias son eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas<sup>lxxviii</sup>.

### Predominio Linfocítico

El LH con predominio linfocítico (LHPL) tiene un patrón de crecimiento nodular, pero puede ser difuso. Se encuentran presentes las células de RS, así como de células mononucleares de Hodgkin y células semejantes a linfocitos e histiocitos. La base inflamatoria es predominantemente linfocitos, con o sin eosinófilos o neutrófilos. Algunos casos de LHPL tienen patrón nodular con remanentes de centros germinales y células de RS clásicas, así como sus variantes en las zonas de manto y regiones interfoliculares<sup>lxxxi</sup>. Esta entidad ha sido llamada como LH “folicular” o LHPL nodular<sup>lxxxii</sup>.

### Depleción Linfocitaria

El LH con depleción linfocitaria tiene un patrón de crecimiento difuso y presenta hipocelularidad gracias a la presencia de fibrosis, necrosis y escasas células inflamatorias. Se encuentran células de RS clásicas y sus variantes. Las células de RS confluentes producen la variante “reticular” o también llamado “sarcoma de Hodgkin”<sup>lxxviii, lxxxiii</sup>. Esta variante es difícil de distinguir del linfoma de células grandes anaplásicas<sup>lxxxiv, lxxxv</sup>.

## **Inmunofenotipo:**

El inmunofenotipo de las células neoplásicas es un factor clave para distinguir el LH clásico del LH predominantemente linfocítico nodular, del de celularidad mixta y del de depleción linfocitaria. A pesar de que hay evidencia molecular que las células de RS derivan de un centro germinal o post-germinal de células B, estas células no expresan factores de transcripción que células B del centro germinal normalmente expresan<sup>lxxxvi</sup>.

En el LH clásico, las células de RS expresan CD15, en el 85% de los casos, y CD30, virtualmente en el 100% de los casos, y no expresan los antígenos pan-B (CD19, CD20 y CD79) y pan-T (CD3, CD7)<sup>lxxxvii</sup> (48). Sin embargo, muchos casos de LH clásica tienen expresión de antígenos de células B, con la misma proporción que se presentan en las células de RS, más frecuente CD20 que CD79. La expresión de antígenos de células B es variable en intensidad y no están presentes en todas las células<sup>lxxxviii, lxxxix</sup>. Entre las formas clásicas del LH, la expresión de CD20 es más vista en el subtipo de LHRL<sup>xc</sup>. La expresión de un antígeno de células T, como CD4, se puede observar ocasionalmente en las células de RS, pero el LH clásico que expresa varios antígenos de células T es raro, pero estos tumores usualmente se comprueban que son linfomas de células T.

Además de la expresión de CD15 y CD30, las células de RS expresan CD25, HLA-DR, ICAM-1, CD95 (apo-1/fas), TRAF1, CD40 y CD86. Los 2 últimos antígenos son moléculas que se asocian a la activación de

células B y la interacción de células T<sup>xci,xcii,xciiii</sup>. Las células T que rodean a las células de RS expresan el ligando de CD40 y el de CD86, conocido como CD28<sup>xci,xcii</sup>.

En contraste con el LH predominantemente linfocítico nodular, las células de RS del LH clásico no presentan la proteína nuclear BCL-6 asociada a células B del centro folicular<sup>xciiv,xciv</sup>, y puede expresar CD138, antígeno asociado a células plasmáticas. En los casos con virus de Epstein Barr (EBV), las células tumorales presentan la proteína de membrana latente del EBV (LMP)-1, pero no expresan el antígeno nuclear de Epstein-Barr (EBNA)-2. Además, la débil expresión de BSAP/PAX-5, un factor de transcripción específica para las células B, puede ser detectado en la mayoría de los casos y es útil para distinguir el LH clásico del linfoma de células T.

La pérdida total de marcadores de células B y la expresión aberrante de marcadores de otros linajes, como los de las células T, indican que los programas de expresión de genes en las células de RS están completamente trastornados, con lo que se explica porqué el origen de estas células continúa siendo un misterio. Aunque la primera alteración en la expresión de genes aún no es completamente comprendida, se sabe que la expresión y la actividad de muchos de los factores de transcripción “maestros” están modificados en las células de RS clásicas.

## CARACTERISTICAS GENETICAS

### Rearreglos genéticos de inmunoglobulinas y receptor de células T:

La habilidad para detectar cambios genéticos en los genes que codifican a las inmunoglobulinas y en los genes que codifican a los receptores de células T difiere dependiendo en la técnica que se use. En estudios que se usa la técnica de Southern blot o la reacción de cadena de polimerasa (PCR) completa para analizar el total del ADN aislado de los casos con LH clásico, los rearreglos de las inmunoglobulinas y de los receptores de células T no son detectados. Cuando se utiliza técnicas de PCR más sensibles usando células de RS micromanipuladas de tejidos congelados, varios grupos han documentado la presencia de rearreglos clonados del gen VDJ en la mayoría de los casos de LH clásico. Este hallazgo molecular indica que su origen proviene del centro germinal o post-germinal de células B.

En los casos en que el LH tiene expresión antigénica de células T, se ha mostrado que en la mayoría de los casos tienen rearreglos clonales en los genes de inmunoglobulinas, mientras que solo un tercio tienen rearreglos en el gen del RCT y un origen verdadero de células T<sup>xcvi</sup>.

### Anormalidades Citogenéticas:

En la mayoría de los casos de LH clásico se han encontrado anomalías clonales citogenéticas<sup>xcvii,xcviii</sup>. Sin embargo, las anomalías difieren de caso a caso, y comúnmente existe variabilidad intraclonal, lo que demuestra la inestabilidad cromosómica. Al utilizar la técnica de FISH (hibridación fluorescente in-situ) con o sin inmunofenotipaje fluorescente, dos grupos han demostrado anomalías clonales en el número de cromosomas en todos los casos estudiados de LH<sup>xcix,c</sup>. Muchos casos tienen anomalías en el cromosoma 14q que son típicos de linfomas de células B, sin embargo la translocación t(14:18) ocurre ocasionalmente. Se han detectados rearreglos del gen BCL-2, los cuales no parecen encontrarse en las células de RS<sup>xcvii</sup>. Esto se ha demostrado en otros estudios en donde reportaron que la t(14:18) tiene baja frecuencia en células B normales del centro germinal, aproximadamente 1 célula en 1000.

### Virus del Epstein Barr (EBV):

Cuando el virus del Epstein Barr se encuentra involucrado, los subtipos del LH varían considerablemente. El EBV se puede detectar por inmunohistoquímica con la proteína de membrana-1 latente o por hibridación in situ en transcritos del RNA nuclear. La detección del EBV es útil en el diagnóstico diferencial del LH clásico y otros linfomas, los cuales son negativos para EBV. Cuando está presente en las células de RS, el EBV siempre se transporta como episoma latente. Análisis genéticos han reportado que la configuración de los epitomas en los tumores con EBV positivo es idéntica (monoclonal) en cada célula de RS, lo que determina que la infección precede a la transformación celular.

El EBV se encuentra poco frecuente en el LH esclerosis nodular, mientras que es detectado en el 40% de los LH de predominio linfocitario, 70% de los LH con celularidad mixta y en cerca del 100% en los LH

depletados de linfocitos. Este último es un subtipo raro que tiene una alta asociación con estados de inmunodeficiencia, como con la infección de VIH y SIDA, los cuales contribuyen con una alta incidencia de infección de EBV<sup>lxxx,lxxxiv</sup>.

## ESQUEMAS DE GRADUACIÓN HISTOLÓGICA

El grupo de Investigación Nacional Británico del Linfoma ha desarrollado un sistema de clasificación para el LH esclerosis nodular, basado en el número y la atipia de las células de RS así como la composición de células inflamatorias<sup>ci,cii</sup>.

En el grado 1: las células lacunares están esparcidas de forma separada en los nódulos.

En el grado 2: las células lacunares aglutinadas están presentes en al menos 25% de los nódulos. Los casos con LH esclerosis nodular con base fibrótica y la variante sincitial también están considerados en este grupo.

Basándonos en este sistema, alrededor del 75 al 85% de los casos (en la mayoría de las series) son esclerosis nodular tipo 1 y el 15 al 25% son tipo 2. A pesar que en algunas series se reportó que la esclerosis nodular tipo 2 tenía una alta frecuencia de recurrir, menos supervivencia y peor respuesta a la terapia inicial, otros estudios que se realizaron después de 1980 no detectaron ninguna diferencia en el pronóstico entre los dos tipos de esclerosis. Estos resultados sugieren que con los nuevos regímenes terapéuticos, el pronóstico entre la esclerosis nodular tipo 1 y 2 es el mismo.

En el Grupo de Estudio Alemán Hodgkin se ha observado que dentro de los pacientes con LH esclerosis nodular, la eosinofilia (definida como >5% de eosinófilos o eosinófilos aglutinados) en tejidos linfomatosos, se ha asociado como factor de peor pronóstico que en los tumores donde no se presentan<sup>ciii</sup>. Este grupo ha propuesto dos grupos de riesgo, alto riesgo y bajo riesgo, determinado por el número de eosinófilos y células neoplásicas. Ellos encontraron que sus resultados son más certeros que el esquema que propuso el grupo de Investigación Nacional Británico<sup>civ</sup>.

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico del LH se realiza al evaluar el tejido involucrado, usualmente realizando una biopsia de ganglio linfático. Se prefiere hacer biopsias excisionales, pero las biopsias por trucut pueden proveer suficiente tejido para dar un diagnóstico adecuado en ciertos casos. Mientras que las biopsias por aspiración con aguja fina no se obtiene muestra suficiente. La evaluación histopatológica de la biopsia se debe realizar con un microscopio rutinario así como con un análisis de inmunofenotipo con inmunohistoquímica.

El LH clásico se define por la presencia de células de RS (células diagnósticas) en un ambiente con células inflamatorias que contiene un número variable de linfocitos pequeños, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos, células plasmáticas, fibroblastos y fibras de colágeno. Las características morfológicas de los diferentes subtipos ya se comentaron previamente.

Aunque los casos típicos se pueden diagnosticar por microscopía de luz rutinaria, el análisis de inmunofenotipo con inmunohistoquímica se ha convertido el estudio de elección para confirmar su diagnóstico en todos los casos. El análisis del inmunofenotipo en células neoplásicas e inflamatorias ha ayudado a definir adecuadamente el LH y sus subtipos<sup>xci</sup>. También se utiliza para hacer la distinción entre el LH y dos LNH agresivos con morfología similar: linfoma de células B grandes rico en células T y linfoma anaplásico de células grandes.

El LH clásico típicamente expresa CD15 y CD30, de forma variable expresa CD20 y no expresa CD3 o CD45. Si no se detecta CD15, no se excluye el diagnóstico de LH; sin embargo, la ausencia de CD15 y CD30 con expresión de CD20 se debe hacer pensar en LH nodular de predominio linfocítico, LH de predominio linfocítico o una variable inusual de LNH de células B grandes, como sería el linfoma de células B grandes rico en células T. La expresión de antígenos de células T es inusual, y si se presenta se debe de revisar el análisis genético molecular del gen del receptor de células T para descartar un LNH de células T.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del LH clásico incluye LH nodular de predominio linfocítico y variedades de LNH que pueden tener una presentación clínica y morfología similar.

**LH nodular de predominio linfocítico:** El LH nodular de predominio linfocítico y LH rico en linfocitos son linfomas que pueden tener una presentación clínica similar con un estadio temprano predominante, enfermedad no voluminosa y ausencia de síntomas B. Además tienen características morfológicas parecidas como que presentan linfocitos e histiocitos con células B pequeñas. La forma de distinguir estos dos subtipos de Linfomas es con el inmunofenotipo de las células malignas. En donde el LH rico en linfocitos tiene un inmunofenotipo igual al LH clásico, a diferencia del LH nodular de predominio linfocítico. Alrededor del 40% del LH rico en linfocitos tienen EBV positivo, mientras que en el LH nodular de predominio linfocítico el EBV es negativo.

**Linfoma de células anaplásicas grandes (ALCL):** La variante reticular del LH depletado de linfocitos y el linfoma de células anaplásicas grandes pueden ser difíciles de distinguir<sup>cv,cvi</sup>. En el pasado, algunos pacientes fueron diagnosticados por tener una variante de ALCL parecida al LH esclerosis nodular, por lo que lo llamaron ALCL relacionada a Hodgkin; después la clasificación REAL lo nombró ALCL Hodgkin's-like. Se definió que este subtipo tenía características estructurales del LH (nodular y esclerótico) pero con datos citológicos de ALCL (células neoplásicas agregadas y con infiltración sinusoidal). Actualmente en la clasificación de WHO se eliminó esta categoría. El consenso actual resuelve la mayoría de los casos al combinar características morfológicas e inmunofenotípicas, en donde el LH presenta CD15+, CD30+, PAX/BSAP+, antígeno de células T- y ALK-, mientras que el linfoma de células anaplásicas grandes tiene CD15-, CD30+, PAS/BSAP-, antígeno de células T+/- y ALK+/- . Ocasionalmente existen casos en donde no se pueden diferenciar con certeza, a pesar del estudio morfológico, inmunofenotípico y genético<sup>cvi</sup>.

**Linfoma de células B difusas grandes:** El LH esclerosis nodular y el linfoma de células B mediastinal primario comparten muchas características clínicas e histopatológicas. Ambas se presentan comúnmente en mujeres jóvenes con una masa mediastinal. En la biopsia, el linfoma de células B mediastinal primario puede tener células parecidas a las células de RS del LH. También su perfil es similar en ambas entidades. El inmunofenotipo puede ayudar a distinguirlas. En el LH clásico, las células de RS típicamente expresan CD15 y CD30, y no tienen los antígenos celulares pan-B y pan-T; mientras que el linfoma de células B mediastinal primario típicamente expresa pan-B, tiene una débil expresión de CD30 y de forma ocasional expresan CD15. Existen casos raros en donde los antígenos celulares se combinan y éstos son nombrados como "Linfoma de células B no clasificable con características intermedias entre LH clásico y linfoma de células B grandes difusas".

## ESTADIO DEL LINFOMA DE HODGKIN

Una vez que el diagnóstico del LH se ha realizado, éste se estatifica para medir la extensión de la enfermedad, seguir una línea de tratamiento y determinar el pronóstico.

El sistema de estadificación TNM (Tumor Nódulo Metástasis) es utilizado para tumores sólidos, por lo que no aplicable en el linfoma. El sistema de estadificación usado en el LH es una clasificación anatómica basado en el concepto de que el LH se disemina por contigüidad con un patrón predecible. El LH inicia en un sitio dentro del sistema linfático, usualmente en un nódulo linfático, y progresa a nódulos linfáticos adyacentes antes de diseminarse a órganos distantes. Los pacientes con LH se clasifican de acuerdo al sistema de estadificación de Ann Arbor con modificaciones de Cotswolds<sup>cviii,cix</sup>. Éste es un sistema de cuatro estadios (estadios I al IV). El sistema de estadificación Ann Arbor se desarrolló en 1974 y fue basado en el uso de laparotomía y linfangiograma para clasificarlos<sup>cviii</sup>. En 1988, las modificaciones de Cotswolds adicionaron una información valiosa acerca de la presencia de enfermedad voluminosa y la eficacia de los estudios de imagen para la estadificación<sup>cix</sup>.

### Sistema de estadificación Ann Arbor con modificaciones de Cotswolds

El sistema de estadificación Ann Arbor con modificaciones de Cotswolds es el sistema que se utiliza para la estadificación del LH. En este sistema se dividen en 4 estadios basados en el sitio de

involucro, y se le asignan números y letras que designan el número de regiones involucradas y la presencia o ausencia de síntomas sistémicos o enfermedad voluminosa.

Estadio I: Una región de nódulos linfáticos involucrados (I) o un órgano o sitio extralinfático (Ie)

Estadio II: Dos o más regiones de nódulos linfáticos del mismo lado del diafragma (II) o con involucro limitado de órgano o tejido adyacente extralinfático (Ile). El número de regiones anatómicas es indicado, ejemplo II-3.

Estadio III: Están involucradas regiones de nódulos linfáticos o estructuras linfoides en ambos lados del diafragma (III), el cual puede abarcar el bazo (IIIa), un órgano extralinfático (IIIe) o ambos (IIIes). Se puede subdividir en estadio III-1 o III-2. El estadio III-1 se utiliza cuando el bazo, nódulos en el hilio esplénico, celiacos o portales están comprometidos, mientras que el estadio III-2 se usa cuando los nódulos paraaórticos, iliacos, inguinales o mesentéricos están implicados.

Estadio IV: Existe un foco diseminado o difuso de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin involucro linfático.

Todos los casos se subclasifican en (A) si hay ausencia o en (B) si hay presencia de uno o más síntomas sistémicos (síntomas B): fiebre no explicable, diaforesis nocturna o pérdida de peso no justificable mayor a 10% de su peso corporal durante un periodo de 6 meses antes del diagnóstico.

La "X" se usa si existe una enfermedad voluminosa y la "E" se usa si se documenta que hay extensión extranodal limitada.

Se debe de determinar el órgano involucrado, por lo que el criterio anatómico del estadiaje clínico se define de la siguiente forma:

Nódulos linfáticos:

Un nódulo linfático afectado se define como un agrandamiento clínico del nodo cuando otra patología se ha descartado. Este aumento de volumen se puede determinar por el examen físico, radiografía simple y por PET (tomografía por emisión de positrones) o tomografía computada (CT).

Para estadificación, los nódulos linfáticos se dividieron en regiones anatómicas que pueden abarcar un campo de radiación para tratamiento.

- Anillo de Waldeyer (amígdala, base de la lengua, nasofaringe)
- Región cervical, supraclavicular, occipital y preauricular ipsilateral
- Región infraclavicular
- Región axilar y pectoral
- Región mediastinal (timo, zona prevascular, aortopulmonar, paratraqueal y pretraqueal)
- Región hiliar
- Región paraaórtica
- Bazo
- Iliacas
- Región inguinal y femoral
- Región epitrocLEAR y braquial

Todos los ganglios mediastinales se consideran como una región. Los nódulos hiliares no se incluyen en la región mediastinal y se divide por separado a la zona derecha de la izquierda. Si están involucradas ambas regiones hiliares se integra como estadio II. Los ganglios mamarios internos son parte del sistema linfático de la pared torácica y drenan al diafragma. Aunque los nódulos paravertebrales están posteriores al mediastino también drenan a la pared del tórax y al diafragma. Por lo tanto, con propósitos de estadificación, los ganglios mamarios internos y paravertebrales se consideran como nódulos mediastinales.

Bazo e Hígado:

Se determina que el bazo está afectado cuando existen múltiples defectos focales, en dos diferentes técnicas de imagen, que no son ni vasculares ni quísticos. Para el bazo se necesita confirmar

con una CT y un PET porque existen falsos positivos. En el hígado la hepatomegalia clínica como hallazgo único, con o sin alteraciones en las pruebas de función hepática, no es diagnóstico.

**Pulmones:**

Se necesita evidencia radiológica con PET o CT para determinar si el pulmón está afectado. Se debe descartar otras patologías, como infección.

**Hueso:**

Hay afección al hueso cuando hay historia de dolor óseo o elevación de fosfatasa alcalina sérica, que se documenta radiográficamente con radiografías simples u otros estudios de imagen (medicina nuclear, CT o resonancia magnética).

**Sistema nervioso central:**

El depósito en la espina intradural, en el cordón espinal o involucro de las meninges puede ser diagnosticado en base a la historia clínica y los estudios de imagen. Los depósitos en la espina extradural pueden ser causados por extensión de metástasis al hueso o enfermedad diseminada. Una lesión intracraneal es raramente diagnosticada de inicio, pero se debe considerar cuando exista una masa ocupante con enfermedad en otros sitios extranodales.

**Otros sitios:**

La afección a otros sitios extranodales puede ser diagnosticada si esa localización es contigua o proximal a algún sitio nodal ya conocido. Una biopsia puede identificar la etiología si la lesión no es continua.

#### Criterios para Enfermedad Voluminosa:

Se ha determinado en las modificaciones de Cotswolds que para que exista una enfermedad voluminosa debe haber uno de los siguientes dos hallazgos:

1. Nódulo abdominal o masa nodal que mide mayor o igual a 10 cm en su mayor dimensión determinado por CT, MRI o ultrasonido.
2. Una masa mediastinal que su grosor máximo (en una radiografía simple posteroanterior) sea mayor o igual a un tercio del diámetro trasversal interno del tórax a la altura de T5-T6.

Una masa mediastinal en la CT que sea de 10 cm o mayor, o mayor a un tercio del diámetro trasversal interno del tórax puede calificar como enfermedad voluminosa si no se realizó una radiografía de tórax. Sin embargo la radiografía de tórax es el método de elección para determinar si hay enfermedad voluminosa. Como los pacientes se encuentran parados en la radiografía y en supino en la CT, puede haber diferencias en las mediciones. Por cuestiones prácticas, cualquier criterio es aceptable. Las lesiones hepáticas y esplénicas no se miden para determinar si hay enfermedad voluminosa.

#### Criterios para Diseminación Extranodal:

Se define como extensión extranodal limitada con uno de los siguientes criterios:

1. Tejido extralinfático afectado en un lado del diafragma por extensión limitada de sitio ganglionar adyacente.
2. Un depósito extranodal único aparentemente discreto con extensión a un nódulo regional involucrado. Si el sitio extralinfático es la única zona afectada, se clasifica como IE.

La presencia de un sitio de extensión extranodal (E) no se clasifica como enfermedad diseminada, por lo que su pronóstico es equivalente al de enfermedad nodal de la zona afectada. La importancia de un involucro extranodal limitada fue sugerido en un estudio retrospectivo donde encontraron una impresionante diferencia en el pronóstico de los pacientes con un órgano localizado extralinfático involucrado y los pacientes con enfermedad extralinfática diseminado con estadio IV<sup>CX</sup>.

### Subclasificación del estadio III:

En las modificaciones de Cotswolds se incluyó una subclasificación en el estadio III basado en información que demostraba que los pacientes con enfermedad abdominal extensiva que fueron tratados solo con radiación tenían peor pronóstico. Sin embargo, esta distinción ha perdido su utilidad porque los pacientes actualmente no son tratados exclusivamente con radiación.

## TRATAMIENTO

El tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia ha convertida al LH de una enfermedad fatal a una curable, en aproximadamente 75% de los pacientes a nivel mundial<sup>cxii</sup> y se espera que el 95% de los pacientes sobrevivan hasta 10 años<sup>cxii</sup>. La mitad de los pacientes que fallecen es causado por el LH, 20% mueren de cánceres secundarios y 14% de enfermedades cardiovasculares<sup>cxii</sup>.

Los pacientes con LH tienen una alta posibilidad de ser curados a pesar de tener recurrencia o recaída al tratamiento inicial. También se puede obtener un control prolongado de la enfermedad después de dos o más recurrencias con tratamiento intensivo y trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Cuando los pacientes no se curaron y han agotado los programas de tratamiento estándar, se pueden manejar con tratamientos paliativos o ser considerados para programas experimentales. Algunos pacientes con LH persistente, a pesar de múltiples ciclos de tratamiento, toleran bien la enfermedad por periodos prolongados.

### **Factores Pronósticos**

Se han realizado varios estudios analizando los factores pronósticos para el LH, especialmente se intenta hacer la distinción entre un pronóstico favorable y no favorable para los diferentes estadios. Aunque los resultados no han sido completamente consistentes, existen varias áreas en que están de acuerdo. La presencia de síntomas B es uno de los principales indicadores pronósticos<sup>cxiii,cxiv</sup>. En uno de los estudios, los pacientes con fiebre y pérdida de peso solo el 57% presentó 7 años de sobrevida y 48% se encontró libre de enfermedad. Mientras que la diaforesis nocturna aislada no tuvo efectos adversos en el resultado<sup>cxiv</sup>.

Existe una fuerte correlación entre el porcentaje de pacientes con síntomas sistémicos, el estadio y el número de áreas de nódulos linfáticos afectados<sup>cxv</sup>. Otros estudios han correlacionado la carga tumoral con los síntomas sistémicos<sup>cxvi</sup>. También se ha encontrado relación entre la velocidad de sedimentación y el número de sitios involucrados<sup>cxvii</sup> y si la enfermedad es voluminosa<sup>cxvi</sup>. La velocidad de sedimentación y los síntomas sistémicos están correlacionados uno con el otro, pero tienen un impacto pronóstico independiente. Se ha sugerido que combinar los síntomas sistémicos con la velocidad de sedimentación puede ser la forma más sencilla para definir el pronóstico favorable o no favorable<sup>cxviii</sup>.

### Score Pronóstico Internacional<sup>cxix</sup>

Tomando en cuenta a los pacientes con enfermedad avanzada, se creó el Score Pronóstico Internacional (IPS), que es un índice pronóstico creado por el "Internacional Pronostic Factor Project on Advanced Hodgkin's Disease" el cual toma en cuenta siete características potencialmente poco favorables en el diagnóstico del LH:

1. Albumina sérica menos de 4 g/dl
2. Hemoglobina menos de 10.5 g/dl
3. Género masculino
4. Edad mayor a 45 años
5. Estadio IV de Ann Arbor
6. Cuenta leucocitaria mayor o igual a 15000/microL
7. Cuenta linfocitaria menos de 600/microL y/o menos del 8% de la cuenta leucocitaria.

El análisis con el IPS ha demostrado el pronóstico de una libre progresión de enfermedad a 5 años de la siguiente manera:

- Sin factores: 84%
- Un factor: 77%
- Dos factores: 67%
- Tres factores: 60%
- Cuatro factores: 51%
- Cinco o más factores: 42%

### **Selección de Tratamiento**

Para hacer la selección al tratamiento inicial nos basamos en el estadio y los factores pronósticos:

Estadio I y II

Los pacientes con estadio I o II son clasificados como enfermedad favorable o no favorable dependiendo si presentan enfermedad voluminosa, síntomas sistémicos, velocidad de sedimentación elevada y múltiples zonas de nódulos afectados. En la Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer se considera como no favorable cuando los pacientes presentan<sup>cxv</sup>:

- Velocidad de sedimentación eritrocitaria > 30mm/hr en presencia de síntomas B.
- Masa mediastinal mayor o igual a un tercio del diámetro transversal interno del tórax a la altura de T5-T6.
- Cuatro o más zonas donde se localiza la enfermedad.

### Pronóstico Favorable

Las siguientes opciones son generalmente utilizadas en pacientes con pronóstico favorable en estadio I o II. Aunque ha habido diferentes incidencias de recurrencia con los diferentes esquemas de tratamiento, no se ha demostrado una diferencia significativa para la sobrevida.

1. ABVD (Adriamicina-Bleomicina-Viznblaztina-Decarbazina) sin radiación.
2. Régimen abreviado de quimioterapia con ABVD, seguidos de radiación en la zona del campo involucrado (actualmente guiado por la evolución del PETG CT scan).
3. Radiación en campos más amplios sin quimioterapia

Tanto el tratamiento de quimioterapia sin radiación como el tratamiento de radiación sin quimioterapias tienen mayor riesgo de recurrencia que el esquema de tratamiento combinado y los resultados del estudio de EORTC H8F sugieren que ambos tratamientos aislados tienen una mayor recurrencia con un seguimiento a largo plazo, y el tratamiento combinado tiene mejores resultados en la sobrevivencia.

### Pronóstico No Favorable

Los pacientes con un pronóstico no favorable en estadio I o II deben recibir quimioterapia seguido de radioterapia.<sup>cxvi</sup> La quimioterapia consiste en el esquema de ABVD por 4 a 6 ciclos en pacientes con adenopatía mediastinal grande, mientras que en los pacientes con otros factores de mal propósito pueden recibir 3 a 4 ciclos. El campo de radiación después de la quimioterapia puede estar limitado a la región nodular linfática afectada. En pacientes sin enfermedad voluminosa la dosis de 30 Gy es adecuada mientras que la enfermedad voluminosa se debe tratar con 36 a 40 Gy.

### Estadio IIIA

Los pacientes con enfermedad no voluminosa que está limitada a la región abdominal superior pueden tener curación hasta del 60 al 80% con radiación a la zona nodal. Sin embargo, debido a la alta recurrencia del 50%, el uso de tratamiento combinado con quimioterapia es preferible. Se recomienda dar radiación a la zona afectada después de la quimioterapia en enfermedad voluminosa o cuando no se logra una remisión completa. La tomografía con emisión de positrones (PET) puede ayudar a determinar el campo para tratamiento con radiación.

### Estadio IIIB

Existe un acuerdo general que el tratamiento con quimioterapia, especialmente el régimen con ABVD, es el tratamiento primario para pacientes en estadio IIIB. La presencia de enfermedad abdominal se debe de confirmar con dos estudios de imagen, como CT y PET. Los pacientes con estadio III y IV deben de ser monitorizados durante el tratamiento para observar la respuesta a éste, y así determinar si necesita dos cursos con mínimo 6 ciclos cada uno. Existen nuevos regímenes como el BEACOPP y el Stanford V que están siendo estudiados para obtener más del 60% libre de enfermedad a largo plazo que se consigue con el régimen de ABVD.

Es controversial el tratamiento con radiación y quimioterapia en estadios IIIB. Probablemente esté indicado en enfermedad voluminosa y en sitios nodales donde no se haya logrado una completa remisión.

### Estadio IV

Los pacientes con estadio IV requieren tratamiento combinado de quimioterapia, especialmente con ABVD, para su manejo inicial<sup>cxxi</sup>. Al igual que en el estadio III, existen indicaciones específicas para el uso de radiación, como la presencia de enfermedad voluminosa o que no se haya logrado una remisión completa.

### Enfermedad Resistente

En dos estudios, del 8 al 18% de los pacientes con LH avanzada no lograron conseguir remisión completa después del tratamiento inicial con ABVD (enfermedad primaria refractaria)<sup>cxxi,cxxiii</sup>. Con tratamiento intensivo se ha logrado obtener una respuesta durable, presentando remisiones en aproximadamente la mitad de los pacientes. El tratamiento intensivo se basa en quimioterapia no utilizada como tratamiento inicial, seguido de un trasplante autólogo de células madre. Los pacientes con progresión, una segunda recurrencia o enfermedad resistente son candidatos para dosis alta de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre o de médula ósea.

## LINFOMA NO HODGKIN

### INTRODUCCIÓN

Los linfomas malignos se caracterizan por ser una entidad heterogénea al presentar características morfológicas y moleculares muy diferentes, así como en su curso clínico. Los linfomas no Hodgkin (LNH) son el 80% de los linfomas malignos, mientras que el restante 20% son linfoma de Hodgkin (LH). El LNH proviene de dos tipos de linfocitos distintos, las células B y T. La heterogeneidad de la enfermedad está relacionada a los diferentes estadios de diferenciación y maduración normal de ambas células. La dramática elevación de la incidencia del LNH a nivel mundial durante las últimas décadas, ha generado un gran interés para conocer las causas y explicar su la incidencia. Aunque algunos factores de riesgo han sido identificados, incluyendo trastornos de inmunodeficiencia primaria, infección por VIH y trasplante de órgano, los factores causales se desconocen.

### CLASIFICACIÓN

La clasificación del LNH se ha modificado en múltiples ocasiones; actualmente la clasificación utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud (WHO). En Norte América, las clasificaciones usadas previamente fueron la clasificación de Rappaport, introducida en 1956, y la clasificación de Lukes-Collins, realizada en 1974. La Working Formulation se publicó en 1982, es una combinación entre las clasificaciones de Rappaport, Lukes-Collins y Kiel. Ésta fue la clasificación que posteriormente fue utilizada en Estados Unidos. En Europa se continuaba utilizando la clasificación de Kiel, pero eventualmente la Working Formulation fue la clasificación usada para publicar estudios de investigación<sup>cxxiv</sup>.

Existía un alto grado de variabilidad para diagnosticar y clasificar al LNH porque no se utilizaba el inmunofenotipo, no se estudiaban las anormalidades citogenéticas y había varias clasificaciones y definiciones de los subtipos de linfoma. Una nueva revisión fue introducida en 1994 por un grupo de hematopatólogos europeos y norteamericanos. En esta propuesta se tomó en cuenta características histopatológicas, inmunológicas, alteraciones genéticas y datos clínicos característicos de cada enfermedad. Esta se conoce como "Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms" (REAL). La clasificación fue adoptada subsecuentemente como la clasificación de la WHO, y se ha utilizado para el abordaje estándar a nivel mundial en la clínica y el área de investigación. En la clasificación del WHO se reconocen 36 subtipos, 21 subtipos de células B y 15 de células T.

A pesar del abordaje biológico con la clasificación de WHO, es importante realizar la subdivisión clínica del LNH en indolente, agresivo o muy agresivo. Otros aspectos que se deben considerar es la localización y la extensión de la enfermedad. El Índice Pronóstico Internacional (IPI), publicado en 1993, separa a los pacientes en grupos clínicamente diferentes con pronósticos variables. El IPI se basa en la edad, el estado funcional, los niveles séricos de deshidrogenasa láctica, afección a sitios extranodales y estadio de Ann Arbor<sup>cxxv</sup>.

### INCIDENCIA

El LNH es más común en los países del primer mundo, con la frecuencia más alta en Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda y Europa. Se presenta de forma más esporádica en Asia del este y central. En el año 2000, la incidencia del LNH fue estimada aproximadamente en 14 por 100000 personas al año en Estados Unidos y Canadá, 10 por 100000 en Dinamarca y Suecia y 3 por 100000 en Asia central. Sin embargo, las neoplasias de células T son más comunes en Asia que en otras regiones. A nivel mundial, el LNH constituye la décima neoplasia más comúnmente diagnosticada, mientras que en los países desarrollados es la séptima malignidad más frecuente. En Suecia en el año 2003, el linfoma maligno (incluyendo LNH y LH) fue la octava y la décima causa de nuevos cánceres diagnosticados en hombres y mujeres, respectivamente. En Estados Unidos el LNH ha subido al quinto cáncer que más frecuentemente es diagnosticado<sup>cxxvi</sup>. Los subtipos de LNH más frecuentes en países desarrollados son el linfoma difuso de células B grandes, en el 30%, y el linfoma folicular, en el 20%. Los otros subtipos de LNH tienen una frecuencia del 10%. Muchos subtipos se caracterizan por presentarse preponderantemente en hombres, especialmente el linfoma del manto, que se presenta en el 70% en hombres. En las mujeres el LNH que predomina es el linfoma folicular<sup>cxxvii</sup>.

**Linfoma/Leucemia de células B**

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma linfocítico pequeño  
Leucemia prolinfocítica de células B  
Linfoma linfoplasmático/Macroglobulinemia de Walderström  
Linfoma de zona marginal esplénica de células B  
Leucemia de células peludas  
Mieloma de células plasmáticas/ Plasmocitoma  
Linfoma de la zona marginal extranodal de células B asociado a tejido linfoide de la mucosa (MALT)  
Linfoma de la zona marginal nodal de células B  
Linfoma folicular  
Linfoma de las células del manto  
Linfoma difuso de células B grandes  
Linfoma mediastinal (tímico) grande de células B  
Linfoma pleural primario  
Linfoma/Leucemia de Burkitt  
Linfoma/Leucemia linfoblástica de células pre-B

**Linfoma/Leucemia de células T y células NK**

Leucemia prolinfocítica de células T  
Linfoma de linfocitos grandes granulares de células T  
Leucemia agresiva de células NK  
Leucemia/Linfoma de células T en el adulto (positivo para HTLV-1)  
Linfoma extranodal de células NK/células T, tipo nasal  
Linfoma de células T tipo enteropatía  
Linfoma de células T hepatoesplénica  
Linfoma de células T similar a paniculitis subcutáneo  
Linfoma de células NK blásticas  
Síndrome de Sézary/Micosis fungoides  
Trastornos linfoproliferativo cutáneo primario CD30 positivo  
Linfoma de células grandes anaplásicas cutáneo primario  
Papulosis linfomatoide  
Linfoma de células T angioinmunoblástico  
Linfoma de células T periférico inespecífico  
Linfoma anaplásico de células grandes  
Linfoma/Leucemia linfoblástica de células pre-T

**INCIDENCIA**

El LNH es más común en los países del primer mundo, con la frecuencia más alta en Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda y Europa. Se presenta de forma más esporádica en Asia del este y central. En el año 2000, la incidencia del LNH fue estimada aproximadamente en 14 por 100000 personas al año en Estados Unidos y Canadá, 10 por 100000 en Dinamarca y Suecia y 3 por 100000 en Asia central. Sin embargo, las neoplasias de células T son más comunes en Asia que en otras regiones. A nivel mundial, el LNH constituye la décima neoplasia más comúnmente diagnosticada, mientras que en los países desarrollados es la séptima malignidad más frecuente. En Suecia en el año 2003, el linfoma maligno (incluyendo LNH y LH) fue la octava y la décima causa de nuevos cánceres diagnosticados en hombres y mujeres, respectivamente. En Estados Unidos el LNH ha subido al quinto cáncer que más frecuentemente es diagnosticado<sup>cxix</sup>. Los subtipos de LNH más frecuentes en países desarrollados son el linfoma difuso de células B grandes, en el 30%, y el linfoma folicular, en el 20%. Los otros subtipos de LNH tienen una frecuencia del 10%. Muchos subtipos se caracterizan por presentarse preponderantemente en hombres, especialmente el linfoma del manto, que se presenta en el 70% en hombres. En las mujeres el LNH que predomina es el linfoma folicular<sup>cxx</sup>.

## TENDENCIA DEL TIEMPO

Por varias décadas, a nivel mundial ha habido un aumento dramático en la incidencia del LNH, del 2 al 4% anual. El aumento más grande se observó en Dinamarca, donde la frecuencia se dobló entre 1970 y 1985. En Escandinavia en general el aumento en la incidencia fue aparente desde los años de 1950s, y en Connecticut, Estados Unidos, se observó desde los años de 1930s. Sin embargo el aumento no sólo se ha limitado a los países desarrollados, ya que se ha detectado también en India, Brasil, Singapur y Puerto Rico. Al principio de los años noventas, el aumento en la incidencia empezó a nivelarse en Suecia y Dinamarca. En Estados Unidos, la información del Programa de Supervivencia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) mostró estabilización en la incidencia a principios de los años noventas y posteriormente empezó a disminuir. Sin embargo, en grupos de la población que tenían bajo riesgo para presentar infección por VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, como fueron los varones mayores de 55 años y las mujeres de cualquier edad, el aumento en la frecuencia continuó en los años noventas<sup>cxxiv</sup>.

Se conoce menos sobre la tendencia de los diferentes subtipos de LNH. Entre 1974 y 1992, se observó un aumento en la frecuencia del LNH difuso de células grades, especialmente en la epidemia del SIDA. Un aumento más moderado se observó en la leucemia/linfoma linfoblástica, el linfoma de Burkitt y el linfoma folicular. Y no hubo cambios en la frecuencia de la leucemia linfocítica crónica o el linfoma linfoplasmático. Respecto al grupo de linfomas de células T, la SEER ha mostrado un aumento en la micosis fungoides<sup>cxxxi</sup>. El linfoma extranodal primario en sistema nervioso central ha aumentado rápidamente desde los años setentas, sin embargo éste empezó a disminuir al bajar la incidencia del SIDA a la mitad de los años noventas.

En 1992, se realizó una asamblea organizada por el Instituto Nacional de Cancerología de Estados Unidos para evaluar las tendencias del LNH. En esta reunión se concluyó que el aumento en la tendencia era real y que los factores de riesgo conocidos no podían explicar el aumento de la frecuencia del LNH con el tiempo. A pesar de que se incluyeron nuevas entidades a la clasificación del LNH y se establecieron los factores de riesgo, en el 50% se desconoce la causa de su incremento.

## PATOGÉNESIS

Los linfocitos B y T son importantes miembros del sistema inmune que sobre todo sirve para proteger contra agentes infecciosos. En general, las células B producen anticuerpos con la capacidad de unirse a antígenos, mientras que las células T reconocen antígenos presentados por otras células. Gran variedad de diferentes proteínas, conocidas como citoquinas, son secretadas por linfocitos T activados, especialmente las células T helper o CD4, para alertar y coordinar la respuesta inmune local. Es conocida la importancia que tienen las células T en controlar a las células B y a toda la función inmune, ya que si hay mala regulación o supresión de células T como en la infección por VIH, o trasplante de órgano, se puede presentar un linfoma maligno. Como en cualquier cáncer, la transformación neoplásica de las células T y B representa un proceso de varios pasos con una acumulación progresiva de lesiones genéticas que resultan en una expansión clonal y la formación de un tumor sólido o leucémico. Los mecanismos involucran alteración en la regulación de ciclo celular, señalización de las vías celulares y la muerte programada (apoptosis). El complicado rearrreglo de los genes que codifican a las inmunoglobulinas de la célula B o de los genes de los receptores de las células T durante una diferenciación y adaptación normal de éstas células representan estadios genéticamente vulnerables. Durante estos procesos, rompimientos fisiológicos en el DNA de doble cadena puede generar translocaciones aberrantes, los cuales son típicos en el LNH. De hecho, se han observado translocaciones cromosómicas hasta en un 90% de los casos. Estas translocaciones, con o sin lesiones genéticas adicionales, pueden precipitar la activación de oncogenes o inactivación de genes supresores de tumores. Los virus oncogénicos producen otros mecanismos para generar lesiones genéticas, así como los factores ambientales carcinogénicos. Aunque la importancia de los factores genéticos es evidente en el linfoma, existe una acción importante de los agentes ambientales<sup>cxxiv</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

### Inmunosupresión

Ya sea una disfunción inmune genética o primaria o un estado adquirido severo de inmunosupresión, como sería una infección por VIH con SIDA o trasplante de órgano, constituyen unos fuertes y bien establecidos factores de riesgo para el LNH, pero no se presentan en todos los casos. Las características clínicas compartidas por la mayoría de los linfomas relacionados con inmunosupresión es que histológicamente presentan linfoma difuso de células B grandes, con localización extranodal con predominio en el tracto gastrointestinal y en el sistema nervioso central, y están asociados a infección por virus del Ebstein Barr (VEB). Se ha sugerido que con grados de inmunodeficiencia leve, también se puede presentar el linfoma<sup>cxxxii</sup>.

#### Trastornos primarios con disfunción inmune

Los trastornos hereditarios que más comúnmente se asocian con un alto riesgo de presentar LNH incluyen la ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia variable común, inmunodeficiencia combinada severa, trastorno linfoproliferativo ligado al X, síndrome de Nijmegen, síndrome de hiper-IgM y síndrome linfoproliferativo autoinmune<sup>cxxx</sup>. Se ha estimado que hasta el 25% de los pacientes con estas alteraciones van a desarrollar tumores, especialmente linfomas de células B. Los mecanismos de linfomagénesis están relacionados con el trastorno de base, que incluye pérdida del control de las células T (síndrome de Wiskott-Aldrich), defectos en la apoptosis (síndrome linfoproliferativo autoinmune), reparo anormal del DNA (ataxia-telangiectasia, síndrome de Nijmegen), interacciones defectuosas entre las células T y B (síndrome de hiper-IgM) y probablemente la estimulación crónica por antígeno (inmunodeficiencia variable común). La acción inmune defectuosa en la infección por EBV es un cofactor importante para el desarrollo del linfoma en estos casos.

#### Infección por VIH/SIDA

Se ha estimado que el riesgo de presentar LNH ha aumentado alrededor de 60 a 200 veces en pacientes que son VIH positivos, teniendo un riesgo bajo para presentar linfomas indolentes mientras que un riesgo alto para presentar linfoma difuso de células grandes, especialmente el tipo inmunoblástico. Se ha observado una disminución en la incidencia de linfomas relacionados a SIDA desde la introducción de la terapia con antivirales (HAART), sin embargo más del 20% de las muertes en el SIDA están relacionadas al LNH en países desarrollados<sup>cxxxiii</sup>. El modelo clásico del linfomagénesis asociado a VIH que existe un estimulación antigénica crónica de los linfocitos B y los macrófagos inducida por el VEB y el virus de herpes humano 8 (VHH8), en la presencia de células T disfuncionantes y una cuenta de células CD4 bajas. Sin embargo, casi el 50% de los linfomas relacionados al SIDA son negativos para el VEB y VHH8. Por lo tanto, existen otros factores que influyen en la linfomagénesis, como las anomalías genéticas, la desregulación de citoquinas y la alteración de células dendríticas inducido por el VIH. Aunque el VIH no se caracteriza por tener un potencial oncogénico realizando mutagénesis, ocasionalmente la integración del genoma viral puede contribuir a que haya una transformación oncogénica en cierto grupo de pacientes<sup>cxxxiv</sup>.

#### Trasplante de órgano

Se ha reportado consistentemente que existe un riesgo relativo elevado para LNH cuando se está utilizando terapia inmunosupresora después de un trasplante renal, hepático, cardíaco o de médula ósea (8). El riesgo relativo para linfoma maligno aumenta alrededor de 10 a 20 veces en un trasplante con aloinjerto renal y aumenta hasta 200 veces después de un trasplante de corazón. Los trastornos linfoproliferativos post-trasplante predominantemente tienen un origen en las células B. La patogénesis de los trastornos linfoproliferativos después del trasplante es complejo y multifactorial. Existe alteración en la respuesta de las células T inducidas por los medicamentos. Esto se combina con una estimulación antigénica crónica inducida por el injerto. Los factores moduladores que influyen en la patogénesis son: el estatus serológico del VEB en el donador y el receptor, el órgano trasplantado, la enfermedad de base y el tipo, la duración y la intensidad del tratamiento inmunosupresor. En los casos que son VEB negativos, el linfoma aparece más tardíamente, alrededor de 5 años después del trasplante<sup>cxxxv</sup>.

## Factores Genéticos

Se ha reportado consistentemente una presentación familiar con las neoplasias hematopoyéticas, ya que existe una susceptibilidad genética en el desarrollo del linfoma. El riesgo de presentar LNH se aumenta alrededor de 2 a 3 veces en los familiares de primer grado. Se ha documentado que existe un mayor riesgo en la LLC, con un riesgo de 7 o más veces más. Sin embargo no se ha podido aclarar que este riesgo familiar sea porque comparten el material genético o el medio ambiente. En los últimos años, varios estudios se han publicado sobre la variación genética que confiere susceptibilidad para presentar linfoma maligno en la población general. Los genes que se han investigado son los que codifican para el factor de necrosis tumoral alfa y otras citoquinas, la proteína p53, proteínas que reparan el DNA, la biotransformación de las enzimas, vías intermediarias para el metabolismo de los folatos, antígenos de leucocitos humanos (HLA) y factores de transcripción. Sin embargo, ningún loci se ha confirmado que sea importantemente susceptible<sup>cxxiv</sup>.

## Agentes Infecciosos

Los agentes infecciosos que consistentemente se han asociado al linfoma maligno son el virus de Epstein Barr (VEB), herpes virus humano 8 (VHH-8), y el virus linfotrófico humano de células T-1 (HTLV-1). Evidencia más reciente sugiere que también pueden estar involucrados el virus hepatitis C (VHC) y es incierto si participa el virus simiano 40 (VS40). La bacterias que están asociadas a la probable etiología del LNH son *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y *Borrelia burgdorferi*.

### Virus de Epstein Barr

El VEB se ha extendido a todas las poblaciones. Éste persiste en la mayoría de los individuos como una infección asintomática a través de la vida. La infección primaria usualmente ocurre en la niñez, pero cuando se presenta en la adolescencia, se manifiesta como mononucleosis infecciosa en la mitad de los infectados. En personas sanas existe un equilibrio entre la infección latente por VEB y el sistema inmune del huésped, que depende de las células T. Sin embargo, cuando existe inmunodeficiencia severa, los mecanismos de control están alterados generando proliferación de células B causados por el VEB y eventualmente el desarrollo del linfoma de células B. Los genes latentes en el VEB son capaces de transformar los linfocitos B in vitro al alterar la transcripción de genes y los procesos de señalización celular<sup>cxxxvi</sup>. Además de la fuerte asociación con linfomas en los huéspedes inmunodeprimidos, la infección temprana del VEB se asocia con el linfoma de Burkitt en África y con algunos subtipos específicos del linfoma de células T y NK, especialmente en Asia. Ocasionalmente (menos del 5%), el DNA del VEB se ha encontrado en tumores de células B, diferentes al linfoma de Burkitt, en huéspedes inmunocompetentes.

### VHH-8

El VHH-8, también conocido como virus herpes del sarcoma de Kaposi, se detecta en la mayoría de los linfomas con derrames pleurales primarios o linfomas en la cavidad corporal. Este tipo de linfoma ocurre casi exclusivamente en pacientes infectados por VIH, pero puede desarrollarse en pacientes sin inmunodeficiencia que viven en zonas con seroprevalencia alta para VHH-8, como es el Mediterráneo. Gracias a que los pacientes también están coinfectados con el VEB, es difícil determinar el rol que cada virus tiene. Sin embargo, observaciones de tumores con expansión monoclonal de una célula infectada apoyan que un factor etiológico proviene del VHH-8<sup>cxxxvii</sup>.

### HTLV-1

Este retrovirus humano, está asociado con la leucemia/linfoma de células T del adulto en el Caribe y Japón, en donde la infección es endémica. Este virus causa una infección persistente y latente en los linfocitos T circulantes. El linfoma se desarrolla en 2 al 5% de los pacientes infectados después de largo periodo de latencia, el cual sugiere un proceso de muchos pasos para la transformación de las células T y para que factores patogénicos adicionales se involucren en el proceso. La infección por HTLV-1 es rara en Europa y Estados Unidos, pero algunos estudios en Estados Unidos indican la posible asociación con la micosis fungoide o el Síndrome de Sézary<sup>cxxx</sup>.

## VHC

Los investigadores han reportado que ha aumentado de 2 a 14 veces el riesgo relativo de presentar LNH de células B asociado con infección del VHC, pero los resultados son poco consistentes. Las asociaciones positivas se reportaron en áreas geográficas con alta seropositividad para VHC, como es el sur de Estados Unidos, el sur y el este de Europa y Japón, mientras que no se han encontrado estas asociaciones en el norte y centro de Europa, el norte de Estados Unidos o Canadá<sup>cxxxviii</sup>. Se ha estimado que la proporción de casos de linfoma de células B atribuible a la infección por VHC en países con alta seropositividad es del 5 al 10%, mientras que es mucho más baja en los otros países. El VHC es linfotrófico y hepatotrófico, y se replica en las células mononucleares. Una proteína específica, conocida como E2, puede ser la responsable de producir la proliferación policlonal de las células B, que a su vez es el antecedente de un linfoma que se desarrolla sin una causa genética ni factores de riesgo identificables. Existen reportes de casos que sugieren que los linfomas de células B de bajo grado asociados a la infección de VHC pueden desaparecer después de un tratamiento exitoso con antiviral e interferón.

La crioglobulinemia mixta, es un trastorno vasculítico de complejos inmunes, que se desarrolla en la minoría de los individuos infectados con VHC, y está frecuentemente asociado con linfoproliferaciones benignas en el hígado y la médula ósea. En estos casos se puede presentar linfoma maligno en el 10% de los pacientes.

## VS40

Se conoce que el virus polio del mono VS40 puede inducir el desarrollo de varios tipos de cánceres en el laboratorio, entre ellos al linfoma, ya que inactiva los genes del tumor supresor p53 y pRB. Este virus de forma accidental se contaminó con la vacuna de polio Salk que fue administrada en 1955 a 1962. Sin embargo la infección también existe en recipientes de vacunas no contaminadas. En pocos estudios en humanos, se ha detectado la secuencia de DNA específica para VS40 en muestras de tejidos con LNH, pero niveles de anticuerpos contra VS40 no se han asociado como factor de riesgo para presentar linfoma. En conclusión, la evidencia que se tiene actualmente sobre la participación del VS40 en la etiología del linfoma es débil<sup>cxxxix</sup>.

## Helicobacter pylori

Este patógeno gástrico produce gastritis crónica y está bien establecido que se asocia con linfoma primario gástrico de bajo grado tipo MALT. En uno de los primeros y más importantes estudios, la infección en el tejido gástrico por *H. pylori* fue detectado en el 90% de los linfomas MALT gástricos. Se ha estimado que el riesgo relativo del linfoma MALT gástrico aumenta seis veces cuando hay evidencia de infección por *H. pylori* por serología. Estudios clínicos han demostrado que el 75% de los linfomas MALT gástricos tienen regresión al erradicar la infección<sup>cxli</sup>.

## Otros patógenos

La infección por *Borrelia burgdorferi* se relaciona con el desarrollo de linfomas de células B cutáneos primarios en estudios realizados en Europa, sin embargo, no se ha demostrado en Norte América. Esta discrepancia puede ser dada por las diferencias genéticas y fenotípicas que se encuentran en la *Borrelia burgdorferi* de Europa y de Estados Unidos. Se sospecha que los trastornos linfoproliferativos del intestino delgado tipo MALT tienen una etiología bacteriana. Las lesiones en estadio temprano responden a tratamiento con antibiótico, y ha reportado que se puede aislar a *Campylobacter jejuni* del tejido tumoral. La *Chlamydia psittaci* se ha vinculado con linfoma ocular anexal. Además, en estudios epidemiológicos se ha observado un aumento en el riesgo de presentar LNH cuando existen infecciones crónicas, como en tuberculosis, malaria, pielonefritis y herpes zoster. Claramente, está creciendo la asociación de malignidades linfoproliferativas con un número mayor de agentes infecciosos, el cual es consistente con la idea que la estimulación inmune crónica es un factor potencial para la linfomatogénesis<sup>cxxiv</sup>.

## **Enfermedades Autoinmunes Y Trastornos Inflamatorios Crónicos**

Se ha reportado consistentemente que existe un riesgo excesivo de presentar linfomas malignos cuando se padece artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico

(LES), enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis y tiroiditis crónica. Se ha asociado de forma ocasional con otras enfermedades autoinmunes, como en psoriasis y trastornos inflamatorios del intestino. Estas asociaciones pueden ser confusas y mal clasificadas ya que los linfomas pueden imitar trastornos inflamatorios y producir fenómenos paraneoplásicos autoinmunes. La asociación mejor documentada ha sido en pacientes con LNH y síndrome de Sjögren. Los reportes revelan que el riesgo relativo aumenta de 4.5 a 44 veces, y se estima que el riesgo es mayor si es un Sjögren primario y no asociado a AR, LES o miositis. Existe mayor severidad cuando hay hipertrofia paratiroidea, hipocomplementemia y bajas cuentas celulares de CD4, pero no se ha asociado con tratamiento inmunosupresor<sup>cxli</sup>. La patogénesis local en el tejido glandular se basa en la estimulación de células T dependiente de antígenos y la inflamación crónica. Pero no está claro que éste sea el mecanismo para el desarrollo de linfoma en el síndrome de Sjögren. Varios estudios han demostrado el aumento del riesgo de linfoma, de 1.5 a 4 veces, en pacientes con AR. La etiología de este riesgo continúa en debate, pero se sospecha que los tratamientos con agentes inmunosupresores y los fármacos biológicos bloqueadores del factor de necrosis tumoral son factores causales. Sin embargo, hay estudios que indican que la actividad inflamatoria es un factor más importante que el tratamiento. El VEB se ha detectado con baja frecuencia en pacientes con AR y linfoma, por lo tanto parece ser que no es un factor relevante<sup>cxlii</sup>.

### **Cáncer De Piel Y Exposición A Radiación Ultravioleta**

Se ha descrito el aumento de LH, LNH y LLC después del diagnóstico de cáncer de piel, incluyendo melanoma maligno, cáncer de células escamosas y carcinoma basal celular. Por otra parte un aumento de las tres formas de cáncer de piel se ha observado al darle seguimiento a la historia del linfoma. Estas observaciones, así como la tendencia de la incidencia con el tiempo del cáncer de piel y del LNH, han llevado a la hipótesis popular que la exposición a la radiación pudiera aumentar el riesgo para cáncer de mama y linfoma. Sin embargo, dos estudios recientes observaron una asociación inversa entre la frecuencia a la exposición de radiación ultravioleta y el riesgo de LNH<sup>cxliii</sup>. Los posibles mecanismos son porque se produce una modulación sistémica inmune inducida por los rayos UV o por fotoactivación de la producción de vitamina D, aunque esta información debe de confirmarse con otros estudios.

### **Alergia**

Similar a la incidencia del LNH, la incidencia a trastornos alérgicos ha aumentado epidemiológicamente durante las últimas décadas. Sin embargo, la evidencia sugiere que algunas condiciones alérgicas se asocian a un riesgo menor de presentar LNH. Una disminución en el riesgo se ha observado de forma constante en estudios de caso control en pacientes con dermatitis alérgica o historia de alergia al pasto o al polen, pero la mayoría de éstos estudios se han usado el antecedente de historia de alergias reportado por el paciente, y no se ha documentado a nivel de laboratorio. En estudios recientes de cohorte prospectivos, donde se colectó información sobre alergia, no se confirmó la disminución del riesgo de linfoma. Se ha sugerido que las reacciones alérgicas disminuyen el riesgo del LNH al promover la diferenciación de células B y dirigir la respuesta inmune de las células T cooperadoras a una respuesta Th2<sup>cxliv</sup>.

### **Exposición Ocupacional**

Un aumento en el riesgo de LNH ha sido sugerido en varios grupos de exposición ocupacional, como en los granjeros, aplicadores de pesticidas, trabajadores con molinos de grano, madera, forestación, petróleo, plástico e industrias sintéticas. Las exposiciones más dañinas son los pesticidas, como los fenoxiacidos, organofosforados y organoclorados, el veneno y otros solventes orgánicos. Se ha observado una asociación entre la exposición a pesticidas y el LNH y la LLC de forma repetida, pero no consistentemente. Sin embargo, los pesticidas incluyen un número diferente de sustancias, de las cuales sólo algunas están relacionadas con el riesgo de presentar linfoma. Cierta preocupación existe para el ácido 2,4-diclorofenoxiacético. Sin embargo, en una revisión de los efectos en el riesgo de cáncer de éste herbicida, se concluyó que los estudios epidemiológicos prueban que existe una débil evidencia

sobre su asociación con linfomas. De acuerdo a otra hipótesis, el LNH puede estar relacionado con varias sustancias organocloradas prohibidas durante los años de 1970 a 1980. El benceno es un agente leucemogénico bien conocido, causando primariamente leucemia mieloide aguda, pero es insuficiente la evidencia actual para determinar que sea uno de los agentes causales para LNH y LLC. Otros solventes orgánicos, como el tricloretileno, se sospecha que están asociados al LNH. La digoxina es un componente químico que está enlistado como carcinógeno del grupo 1 por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), sin embargo, esta designación ha sido criticada ya que algunos estudios han mostrado una asociación con cáncer y la exposición a digoxina, pero la información actual es inconsistente<sup>cxv</sup>.

#### Fumar Tabaco

Los resultados de varios estudios sobre el papel etiológico en el LNH que tiene el fumar tabaco son conflictivos. La mayoría de los reportes muestran que no hay un riesgo excesivo, pero existen otros estudios que sugieren una asociación específica con el LNH subtipo folicular. Parece ser que el fumar tabaco induce la translocación del oncogen bcl-2 (14;18) en los linfocitos periféricos de pacientes sanos. Esta translocación se presenta en el tejido tumoral del 70 al 90% de los linfomas foliculares<sup>cxvi</sup>.

#### Alcohol y Factores Dietéticos

El Papel del alcohol es incierto. Estudios previos sobre la ingesta de alcohol mostraban que éste no tiene asociación, ya que ni aumenta ni reduce el riesgo<sup>cxvii</sup>. Los hábitos alimenticios en los países occidentales han cambiado dramáticamente con el tiempo, por lo que la posible influencia que tenga la dieta con el riesgo del LNH. Algunas investigaciones han sugerido que el consumo de carne en exceso, especialmente de carnes rojas, y de lácteos puede estar asociado con un aumento en el riesgo, mientras que el consumo de vegetales y frutas lo reduce. La dieta influye al tener cambios en el equilibrio de la energía, así como al exponerse a carcinógenos y anticarcinógenos, y al modular el sistema inmune<sup>cxviii</sup>.

#### Transfusión Sanguínea

La transfusión sanguínea puede promover la linfomagenesis a través de la transmisión de virus oncogénicos, la inmunosupresión asociada a transfusión y del injerto de células de linfoma del donador que presenta un linfoma subclínico. Aunque algunos estudios identificaron el elevado riesgo, otros estudios posteriores no pudieron confirmarlo<sup>cxix</sup>.

#### Medicamentos

La literatura existente que habla sobre los diferentes medicamentos y el riesgo de presentar LNH. En estudios pasados se encontró un elevado riesgo de linfoma asociado al uso de antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos, corticoesteroides, antagonistas del receptor de histamina 2, drogas psicotrópicas, anticonvulsivantes, reemplazo hormonal con estrógenos, antidepresivos o ansiolíticos, anfetaminas y digitales o digoxina. Otros estudios no han encontrado esta asociación. Es difícil determinar si las asociaciones con el riesgo de linfoma son por los medicamentos o por las enfermedades para las que se da el medicamento<sup>cx</sup>.

#### Medidas Antropométricas

La prevalencia de obesidad se ha extendido a una epidemia global en las últimas décadas, y paralelamente han aumentado los casos de LNH. Varios estudios han encontrado la asociación positiva entre la incidencia de obesidad y la de linfoma, pero de igual manera, otros estudios no la han observado. Por lo tanto, basándonos en la información actual, parece que es poco probable que el aumento del sobrepeso y obesidad a nivel mundial haya contribuido significativamente en el aumento de la incidencia del LNH<sup>cxvi</sup>.

#### Tinción de Cabello

Se ha propuesto que el uso de tinciones del cabello se asocia con una elevación en el riesgo del LNH, especialmente en mujeres y tinciones de color oscuros, pero los resultados no fueron consistentes<sup>cxvii</sup>.

#### Otros factores ambientales

Gracias a que el embarazo produce alteraciones inmunológicas, se ha sugerido que los factores reproductivos pueden afectar la incidencia del linfoma. Sin embargo, no hay una clara apreciación sobre

esta probable relación. Tampoco hay una información consistente sobre la relación que presenta con la historia de vacunación de los pacientes. La actividad física puede tener influencia en la linfomagénesis, ya que el ejercicio se acompaña con cambios transitorios en la función del linfocito. Sin embargo, no se ha documentado esta relación. La exposición a radiación ionizada, en individuos expuestos a radiación terapéutica, diagnóstica y ocupacional o a la radiación por la bomba atómica, no parece que aumenta el riesgo de presentar LNH, pero sí aumenta el riesgo para la LLC. El estrés psicológico agudo y crónico tiene efectos supresores en la función del sistema inmune. Se ha identificado una relación entre el estrés y el cáncer de mama, pero no se ha detectado que la tenga con los linfomas malignos<sup>cxiv</sup>.

## PRESENTACION CLINICA

La presentación clínica del LNH varía y depende del tipo de linfoma y las áreas que estén involucradas. Algunos LNH tienen un comportamiento indolente con linfadenopatías que aparecen y desaparecen en el transcurso de los años. Otros son muy agresivos y producen la muerte en semanas si no son tratados.

- Los linfomas agresivos comúnmente se presentan de forma aguda o subaguda con una creciente masa, síntomas B (fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso), y niveles de deshidrogenada láctica y ácido úrico elevados.
- Los linfomas indolentes son insidiosos, y pueden presentar linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, linfocitosis o citopenias.

Otras presentaciones clínicas menos comunes, que se presentan frecuentemente en linfomas de células T, incluyen: eritema, fatiga generalizada, malestar general, fiebre de origen desconocido, ascitis y derrame pleural. Otras manifestaciones clínicas se presentan dependiendo del involucro de tejido extranodal como pueden ser el sistema nervioso central, el hueso y el tracto gastrointestinal. Los pacientes con linfoma en el tracto gastrointestinal pueden presentar anorexia, pérdida de peso, náusea y vómito, dolor abdominal crónico, distensión abdominal, saciedad temprana, síntomas asociados con obstrucción intestinal, perforación aguda o hemorragia. En ocasiones los pacientes presentan síndrome de malabsorción. Los pacientes con linfoma primario en CNS pueden presentar cefalea, letargia, síntomas focales neurológicos, crisis convulsivas, parálisis, compresión de medula espinal (0.1 a 6.5% de los pacientes), o meningitis linfomatosa.

## Emergencias Oncológicas

Durante la evaluación inicial se debe de considerar la posibilidad de presentar complicaciones de urgencia, que incluyen:

- Compresión de medula espinal
- Tamponade pericárdico
- Hipercalcemia
- Obstrucción de vena cava superior e inferior
- Hiperleucocitosis
- Obstrucción de vía aérea superior (linfoma mediastinal)
- Meningitis linfomatosa y/o masa tumoral en SNC
- Hiperuricemia y síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de hiperviscosidad (macroglobulinemia de Waldenström)
- Obstrucción intestinal, intususcepción
- Obstrucción ureteral, hidronefrosis unilateral o bilateral
- Disfunción hepática severa
- Enfermedad tromboembólica venosa
- Anemia hemolítica severa y/o trombocitopenia (linfoma linfocítico pequeño)

## ESTUDIOS DE LABORATORIO ANORMALES

Las presentaciones sistémicas del LNH incluyen alteraciones de laboratorio como:

- Anemia, trombocitopenia o leucopenia por infiltración extensiva a la medula ósea o por hiperesplenismo con involucro esplénico.
- Hipercalcemia: Aunque el 15% de los pacientes con LNH desarrollan hipercalcemia, es poco común que desarrollen síntomas en el diagnóstico, excepto en la leucemia/linfoma de células T del adulto asociado a HTLV-1 y el linfoma folicular transformado. Los síntomas incluyen deshidratación, letargia, disnea, náusea, vómito y constipación.
- La hiperuricemia causa síntomas como gota o nefrolitiasis, los cuales es raro que se presenten en el diagnóstico. Se pueden presentar durante el tratamiento inicial de LNH rápidamente proliferativos. La lisis tumoral espontánea se observa en el linfoma de Burkitt y en algunos LNH agresivos.

Los pacientes con LNH pueden presentar síndromes paraneoplásicos los cuales pueden incluir manifestaciones neurológicas, hematológicas, renales, dermatológicas, gastrointestinales y reumatológicas.

Reacción de hipersensibilidad exagerada a picadura de insectos o a mordidas, especialmente de mosquito, se puede presentar en pacientes con LNH, más comúnmente en la leucemia linfocítica crónica y en el LNH indolente de células B. La presencia de este fenómeno puede anteceder el diagnóstico del LNH y/o puede sugerir la presencia de linfoma no diagnosticado<sup>cli</sup>.

## HISTORIA DEL PACIENTE

La evaluación inicial de un paciente con LNH empieza con una historia clínica completa y un examen físico.

### **Síntomas sistémicos (síntomas B)**

Alrededor del 40% de los pacientes con LNH presentan síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna llamados síntomas B. Estos síntomas son importantes para determinar el pronóstico, y se han definido como:

- Fiebre: temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$ .
- Pérdida de peso: inexplicable pérdida de peso  $>10\%$  del peso corporal en los últimos 6 meses.
- Diaforesis: presencia de diaforesis nocturnas.

Los síntomas B se presentan comúnmente en pacientes con histología agresiva (47%), especialmente en aquellos con afección extranodal y hepática. Menos del 25% de los pacientes que tienen linfomas indolentes manifiestan síntomas B. Cuando están presentes en linfomas indolentes, usualmente están asociados a estadio avanzado y a enfermedad voluminosa con una masa de 7.5 a 10 cm de diámetro.

### **Linfadenopatía**

Más de 2/3 de los pacientes con LNH presentan linfadenopatía periférica. Se debe de interrogar al paciente la duración, la localización, la extensión y si ha observado previos episodios de adenomegalias, porque los linfomas indolentes pueden presentarlas de forma intermitente.

Linfocitosis periférica y linfadenopatía son comunes después de una infección, por lo tanto en la evaluación inicial se debe descartar una etiología infecciosa incluyendo bacterias, virus y parásitos.

## **Fiebre de origen desconocido**

El término de fiebre de origen desconocido se refiere a una enfermedad febril prolongada sin haber establecido la etiología a pesar de una evaluación intensiva y estudios diagnósticos. Las causas de fiebre de origen desconocido son infección, enfermedades del tejido conectivo y neoplasias. El LNH, especialmente en sus variantes agresivas, es una causa común de fiebre de origen desconocido. Una biopsia ganglionar y/o un aspirado y biopsia de médula ósea pueden proporcionar información para identificar el diagnóstico.

El linfoma de células B puede presentar fiebre, eritema o signos neurológicos prominentes y rápidamente progresivos, y a diferencia con otros linfomas avanzados, usualmente no involucra la médula ósea, nódulos linfáticos, sangre periférica o líquido cefalorraquídeo. Biopsias de piel, cerebro, hígado o pulmón se pueden necesitar para hacer el diagnóstico.

## **EXAMEN FISICO**

En el examen físico se deben de buscar todos los sitios ganglionares implicados, que pueden incluir:

- Anillo de Waldeyer (amígdalas, base de la lengua, nasofaringe)
- Sitios de nódulos linfáticos habituales (cervical, supraclavicular, axilar, inguinal y femoral)
- Hígado y bazo
- Sitios de ganglios abdominales (mesentérico y retroperitoneo)
- Sitios de nódulos linfáticos que menos frecuentemente se encuentran afectados (occipital, preauricular, )

## **Cabeza y cuello**

La afección nodal y extranodal en la cabeza y el cuello, incluyendo el anillo de Waldeyer, es sugestiva de crecimiento de ganglios periauriculares y asimetría amigdalina. La afección de estructuras orbitales (párpados, músculos extraoculares, aparato lagrimal y conjuntiva) es rara, pero se ha visto en linfoma de la zona marginal y de células del manto. Otro aspecto importante es que el linfoma del SNC comúnmente involucra el ojo.

## **Tórax y pulmones**

Aproximadamente el 20% de los pacientes con LNH tienen adenopatía mediastinal en la radiografía de tórax. El involucro mediastinal se puede observar como una lesión única o como parte de una enfermedad sistémica. Los pacientes pueden presentar tos, dolor torácico, o se pueden encontrar asintomáticos. El 3 al 8% tienen como manifestación inicial un síndrome de vena cava superior.

Otras manifestaciones en el tórax son el derrame pleural y pericárdico. El quilotórax, sólo o en combinación con quilo-pericardio o con la ascitis quílosa, se presenta con una obstrucción mayor del drenaje linfático, ya sea por infiltración o compresión del conducto torácico en el tórax o de la cisterna del quilo en el abdomen. La afección pleural se presenta en el 10% de los pacientes con LNH al hacer el diagnóstico<sup>cii</sup>.

## **Abdomen y pelvis**

La afección de ganglios retroperitoneales, mesentéricos o pélvicos es común en la mayoría de los subtipos del LNH. A menos que haya una obstrucción masiva, usualmente no se producen síntomas. Es frecuente que exista una hepatoesplenomegalia difusa con una función hepática normal en los linfomas indolentes. Las masas hepáticas se observan en linfomas con histologías agresivas y muy agresivas. En el LNH puede haber ascitis, y será de tipo quíloso si existe una obstrucción mayor de las vías linfáticas.

## **Sitios Extranodales**

Aproximadamente el 50% de los pacientes van a presentar enfermedad extranodal, mientras que entre 10 al 35% tendrán un linfoma extranodal primario en el diagnóstico. El sitio más común es en

el tracto gastrointestinal, y le sigue la piel. Otros sitios que frecuentemente están involucrados son testículo, hueso y riñón. Los sitios en los que ocasionalmente se encuentran son la próstata, vejiga, ovario, órbita, corazón, mama, glándulas salivares, tiroides y glándulas adrenales<sup>cliii</sup>.

- La piel es el segundo sitio extranodal más común, por lo que se debe examinar cuidadosamente y biopsiar en caso de sospecha.
- El LNH testicular se presenta como una masa testicular, y constituye el 1% de todos los linfomas y 2% de los linfomas extranodales. Es la malignidad testicular más común en hombres mayores de 60 años.
- El LNH óseo es usualmente una manifestación de una enfermedad diseminada, pero se puede presentar como una lesión primaria solitaria.
- Hay evidencia clínica que la lesión renal ocurren del 2 al 14% de los pacientes con LNH, pero rara vez presenta sintomatología. Las causas de insuficiencia renal en el diagnóstico del LNH son por obstrucción ureteral generado por una compresión extrínseca del retroperitoneo o por una nefropatía por ácido úrico que produjo una obstrucción tubular.
- En el SNC afectarse por una lesión solitaria o por un linfoma sistémico. El involucro en los nervios periféricos (neurolinfomatosis) es rara, y puede ocurrir cuando el linfoma se ha diseminado.

## EVALUACION DEL LNH

En la evaluación inicial del paciente que recientemente ha sido diagnosticado con LNH se debe establecer el subtipo histológico, la localización de la enfermedad y su extensión y el estado de salud general del paciente. Los estudios de laboratorio iniciales son biometría hemática, valoración del frotis periférico, proteína C reactiva, BUN, creatinina y glucosa, transaminasas, DHL, albumina, electrolitos, ácido úrico, calcio sérico, electroforesis de proteínas séricas, serología para VIH, serología para hepatitis B y C y Beta-2-microglobulina. Estos estudios contribuyen para la estadificación y para elección del tipo de tratamiento que se debe de iniciar.

### **Biometría hemática y frotis de sangre**

Todos los pacientes deben de tener un conteo celular completo con su diferencial y el frotis periférico. Las anormalidades de la BH se observan hasta en un 60% de los pacientes en la evaluación inicial. En un estudio, se observó la presencia de anemia en el 42%, trombocitopenia en el 16% y leucopenia en el 6%. Parece que existe una fuerte correlación entre las citopenias y el involucro de LNH en la médula ósea. La afección de la médula ósea se identifica con una biopsia y se presenta con neutropenia o trombocitopenia, leucopenia, anemia o BH normal en el 100, 69, 63 y 13% de los pacientes respectivamente<sup>cliv</sup>. La presencia de células malignas en el frotis periférico indica que la médula ósea se encuentra infiltrada, y se observa en el 10% de todos los pacientes con LNH en el diagnóstico. Es más común encontrarlo en linfomas indolentes, presentándose en el 33% de los pacientes con linfoma folicular y en el 100% con leucemia linfocítica crónica (LLC).

### **Aspirado y biopsia de médula ósea**

A todos los pacientes con LHN se les debe de realizar una aspiración y biopsia de médula ósea antes de iniciar tratamiento. Es controvertido determinar si los pacientes requieren biopsias unilateral o bilateral. La infiltración a médula ósea ocurre en el 30 al 50% de los pacientes con LNH, especialmente en histologías indolentes. En un estudio de 176 pacientes con LNH, los cuales 57 tenían enfermedad indolente, 12% presentaron afección de médula ósea unilateral y 44% bilateral. Entre los 112 pacientes con histologías agresivas, 5% tienen involucro unilateral y 8% bilateral. Aunque las biopsias bilaterales aumentan el diagnóstico hasta en el 26%, esta diferencia no tiene importancia terapéutica. Por ejemplo, un estudio reportó que una segunda biopsia de MO cambió el estadio en un 6% de los linfomas indolentes, y 2.5% en los linfomas agresivos<sup>clv</sup>.

## Estudios de la función renal

El nitrógeno de urea sérica, la creatinina y el ácido úrico, son los estudios de laboratorio utilizados para valorar la función renal. Existe evidencia clínica que la afección renal por linfoma se observa en el 2 al 14% de los casos. La elevación de BUN y creatinina puede indicar una obstrucción bilateral secundaria a un aumento de los nódulos retroperitoneales. La función renal es importante para guiar el tratamiento, ya que algunos agentes quimioterapéuticos son nefrotóxicos o son excretados por el riñón. La importancia de determinar el ácido úrico sérico antes de iniciar el tratamiento es para valorar la presencia de síndrome de lisis tumoral.

## Estudios de Inmunoglobulinas

Los estudios de inmunoglobulinas son importantes para ciertas histologías de LNH:

- En los pacientes con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítica pequeña, la electroforesis de proteínas es útil para documentar si existe una paraproteína monoclonal o hipogamaglobulinemia. Esta última nos puede informar el riesgo que tiene el paciente para contraer una infección.
- Los pacientes con linfoma linfoplasmático o macroglobulinemia de Waldenström pueden tener paraproteína IgM que produzca síntomas de hiperviscosidad.

## Otros marcadores tumorales

La beta-2 microglobulina y la deshidrogenada láctica (LDH) tienen un significado pronóstico en algunos subtipos histológicos del LNH.

- Los niveles de beta 2 microglobulina son útiles en pacientes con mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma folicular y otros linfomas indolentes. Se utilizado con fines pronósticos, como medición del volumen de la enfermedad y para monitorizar la respuesta al tratamiento<sup>clvi</sup>.
- Se ha identificado que las concentraciones de LDH sérica son un predictor de sobrevida independiente en el LNH<sup>clvii</sup>.

## Punción Lumbar

Los pacientes con LNH muy agresivos (linfoma de Burkitt, linfoma de células T, linfoma linfoblástico del precursor de células T o B), LNH VIH positivos o linfoma agresivo (linfoma difuso de células B grandes, linfoma periférico de células T) que tienen enfermedad en el espacio epidural, médula ósea, testículo o senos paranasales, o que tienen enfermedad en dos sitios extranodales, tienen el riesgo de presentar afección en el sistema nervioso central (SNC). A estos pacientes se les debe realizar una punción lumbar y mandar el líquido a citología y a determinar el inmunofenotipo por citometría de flujo.

## Serología de VIH

El LNH sistémico y linfoma primario en SNC son malignidades secundarias a SIDA. Aproximadamente 25 a 40 % de los pacientes seropositivos para VIH eventualmente desarrollan algún tipo de malignidad, y el 10% de estos casos son LNH. Comparando con pacientes seronegativo, los pacientes seropositivos para VIH-1 tienen un riesgo para desarrollar el linfoma en aproximadamente 100 veces. La mayoría de la información epidemiológica menciona la incidencia de linfoma en pacientes VIH positivos. La incertidumbre es determinar la incidencia de pacientes con infección de VIH entre los pacientes que tienen linfoma. En un estudio se encontró que el 12% de los pacientes recién diagnosticados con LNH eran seropositivos para VIH<sup>clviii</sup>. A todos los pacientes con recién diagnóstico de linfoma se le debe interrogar sobre factores de riesgo para VIH, y se debe de tomar como rutina los estudios serológicos para VIH en todos los pacientes.

## Serología para hepatitis B y C

La prevalencia para tener el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) positivo ha aumentado en pacientes con malignidades hematológicas y varía dependiendo de la zona geográfica. Por ejemplo, la prevalencia es de 1, 3.5,5 y 10% en Estados Unidos, Europa del Oeste, Turquía y China,

respectivamente<sup>clix</sup>. La reactivación del virus de la hepatitis B durante la quimioterapia ocurre en el 20 al 50% de los portadores, y está asociado a una mayor mortalidad a pesar de tratamiento antiviral. Se debe considerar la detección temprana para infección de hepatitis B al hacer el diagnóstico del linfoma para dar tratamiento antiviral profiláctico antes de empezar la quimioterapia. La hepatitis C tiene una relación causal con el LNH. Las complicaciones hematológicas y hepáticas de la infección pueden afectar el tratamiento del LNH, por lo que se recomienda realizar serología para hepatitis C al hacer el diagnóstico del LNH<sup>clx</sup>.

### **Estudios de Imagen de Rutina**

Los estudios radiológicos de rutina en el LNH incluyen una tomografía computarizada con contraste, radiografía de tórax, abdomen y pelvis. La TAC sirve para determinar el estadio de diagnóstico y así tener un estudio de imagen basal para comparar la respuesta al tratamiento. La tomografía de emisión de positrones (PET) es más sensible y específica que la tomografía contrastada en ciertos subtipos histológicos del LNH; sin embargo la avidéz de la 18F-fluorodeoxiglucosa varía en los tipos de LNH, por lo tanto es útil en ciertos casos, como en el linfoma difuso de células B grandes, pero no en todos.

#### Tomografía computarizada

La tomografía axial computarizada (TAC) con contraste de tórax, abdomen y pelvis es el estudio de imagen de elección para la evaluación inicial de los pacientes con LNH. Se debe considerar realizar una tomografía de cuello cuando en el examen físico se identifiquen adenomegalias.

Los hallazgos radiográficos encontrados en los pulmones incluyen opacidades alveolares (consolidación, masas o nódulos) y enfermedad peribronquial. Otras zonas que pueden estar involucradas son la pared torácica, la pleura y el pericardio. A diferencia de los pacientes con LH, las lesiones pulmonares parenquimatosas pueden observarse sin presentar afección de ganglios mediastinales o hiliares.

#### Tomografía por Emisión de Positrones

**Valoración inicial:** El PET utiliza 18F-fluorodeoxiglucosa para detectar variantes agresivas y muy agresivas del LNH, así como subtipos de LH; mientras que su uso en linfomas indolentes es incierto. Sin embargo, cuando se detecta unas zonas hipercaptantes en un paciente con LNH indolente, puede ser porque haya habido una transformación histológica a una variante más agresiva. El PET es muy sensible y específico para detectar LNH en sitios intranodal y extranodales, pero se cuestiona si es adecuado para la detección en la médula ósea<sup>clxi</sup>.

**Valoración para la respuesta al tratamiento:** Varios estudios han documentado que el PET detecta tumor residual durante o después del tratamiento con quimioterapia, y una recaptura anormal persistente predice una recaída temprana y/o disminución de la supervivencia (42). El PET integrado mejora la exactitud para determinar la respuesta al tratamiento de linfomas ávidos en fluorodeoxiglucosa, por lo que ha sido incorporado al International Workshop Criteria, que valora la respuesta al tratamiento.

**Opinión Consensada:** El Proyecto de Armonización Internacional discutió la estandarización del PET en el linfoma, y en 2007 realizaron un reporte en donde presentaron las conclusiones<sup>clxii</sup>:

- La realización de PET antes de tratamiento se recomienda para aquellos linfomas que son ávidos por glucosa. No hay suficiente información con los demás linfomas.
- El uso de PET durante el tratamiento para monitorizar el tratamiento se debe considerar como un registro en un estudio de investigación prospectivo.
- Después del tratamiento se debe tomar el PET por lo menos después de tres semanas y preferentemente después de seis a ocho semanas con quimioterapia o de 8 a 12 semanas después de radiación o quimioradioterapia.
- Una masa residual o un nódulo linfático menor o igual a 1 x 1 de diámetro debe considerarse como positivo si su actividad es mayor al área que le rodea.
- No se recomienda utilizar el PET para dar seguimiento en pacientes con remisión.

## Evaluación a Sitios Específicos

La evaluación del tracto gastrointestinal, hígado, bazo, sistema nerviosos central, hueso o tracto genitourinario es reservado para pacientes con síntomas o con riesgo de tener afectados estos sitios.

**Tracto gastrointestinal:** El sistema gastrointestinal se ve afectado en el 10 al 60% de los pacientes con LNH, ya que la mayoría de los LNH extranodales primarios de aquí provienen. Además, hasta un 20% de los pacientes que tienen involucro en el anillo de Waldeyer (amígdalas, base de la lengua y nasofaringe) tienen afección al tracto gastrointestinal. La evaluación del tracto con estudios contrastados y endoscopia está indicada en los pacientes con linfoma en el anillo de Waldeyer, en aquellos que tienen síntomas gastrointestinales y en los pacientes con linfoma de células del manto. La TAC y los estudios contrastados son muy útiles para evaluar las lesiones de la mucosa. Si el estudio inicial es la TAC, probablemente no es necesario realizar un estudio contrastado. Los procedimientos endoscópicos son extremadamente útiles para localizar el tumor, estadificar, detectar lesiones hemorrágicas y obtener biopsias.

**Hígado y Bazo:** La biopsia percutánea del hígado está indicada si existen anormalidades en las pruebas de función hepática o si se observa lesión hepática en la TAC. El tomar una biopsia en el bazo no está recomendado por el riesgo de hemorragia.

**Sistema nervioso central:** La evaluación del sistema nervioso central con una resonancia magnética y/o una punción lumbar está indicada en los pacientes con síntomas y signos neurológicos. Estos estudios se utilizan para detección temprana en pacientes que con un alto riesgo de afección al sistema nervioso central, los cuales son los pacientes que presentan linfoma en médula ósea, testículo, senos paranasales, o aquellos con inmunodeficiencia.

**Huesos:** Las imágenes de huesos con radiografías simples, TAC o resonancia magnética no se realizan de rutina, pero están indicados cuando existe dolor óseo y cuando hay sospecha de fractura patológica. La mayoría de las lesiones óseas son oseolíticas en las radiografías simples, a diferencia de los pacientes con LH, en donde las lesiones son predominantemente osteoblásticas. Si hay sospecha de compresión de la médula espinal, se debe realizar una resonancia magnética de columna.

**Tracto genitourinario:** El tracto genitourinario está involucrado en el aproximadamente 10% de los diagnósticos iniciales. La mayoría de las lesiones se detectan en la TAC, pero se debe indicar un ultrasonido testicular en pacientes con anormalidades testiculares al examen físico. El riñón es un órgano usualmente afectado en los linfomas agresivos y muy agresivos. El involucro renal se puede observar con una TAC como masas múltiples discretas o como infiltración produciendo agrandamiento renal. Las masas aisladas son poco comunes. El segundo sitio más común es el testículo o el ovario, especialmente en LNH difuso grande de células B. Otros órganos menos comúnmente afectados son la vejiga y el uretero con un engrosamiento mural, así como en el útero, cérvix y la próstata.

## ESTADO FUNCIONAL

El estatus funcional es una medida de la capacidad funcional del paciente que puede predecir la supervivencia de los pacientes con cáncer, y se usa como criterio de entrada y factor de ajuste en el tratamiento. Se han desarrollado varias medidas para cuantificar el estado funcional, entre ellas están el Estado funcional de Karnofsky (KPS) y el Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG).

### Escala del Estado Funcional de Karnofsky (KPS)

Valor	Nivel de la Capacidad Funcional
100	Normal, sin síntomas, no hay evidencia funcional
90	Es capaz de tener una actividad normal, con signos y síntomas menores.
80	Actividad normal sin esfuerzo, con algunos signos y síntomas.
70	Autocuidado conservado, incapaz de realizar una actividad normal.
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de realizar la mayoría de sus necesidades.
50	Requiere asistencia considerable y cuidado médico frecuentemente.
40	Con incapacidad, requiere cuidados especiales.
30	Incapacidad severa, la hospitalización está indicada, pero la muerte no es inminente.
20	La hospitalización es necesaria, muy enfermo, tratamiento de soporte necesario.
10	Moribundo, puede llegar a morir.

### Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG)

Estado Funcional	Definición
0	Completamente activo, sin restricciones para funcionar
1	Actividad física extenuante está restringida. Puede deambular y realizar trabajo ligero.
2	Capaz de realizar su autocuidado, pero no puede hacer otras actividades. Disminuye las horas de ambulancia más del 50% que previamente realizaba.
3	Capaz de realizar su autocuidado de forma limitada. Se encuentra en la cama o en una silla más del 50% del tiempo.
4	Incapacidad completa, no puede realizar autocuidado. Se encuentra todo el día en la cama o en la silla.

Oken, MM, et al. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649.

### ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación de Ann Arbor con la modificación de Cotswold, que originalmente se desarrolló para el LH, ha sido adaptado para la estadificación del LNH. Este sistema se enfoca en el número de sitios tumorales (nodal y extranodal), la localización, y la presencia o ausencia de síntomas sistémicos B<sup>clxiii</sup>.

- En el Estadio I el LNH afecta a una región linfática (estadio I) o un órgano extralinfático (IE).
- En el Estadio II existen dos o más regiones linfáticas involucradas en el mismo lado del diafragma (estadio II) o un órgano extralinfático afectado (estadio IIE).
- En el Estadio III hay afección en ambos lados del diafragma (estadio III) o en un órgano extralinfático (estadio IIIIE), en el bazo (estadio IIIS) o en los dos (estadio IIIES).
- En el Estadio IV hay presencia de enfermedad diseminada con uno o más órganos extralinfáticos afectados, con o sin involucro linfático.

Se debe anotar en cada estadio si hay la ausencia o presencia de síntomas sistémicos (A=asintomático, B=presencia de fiebre, diaforesis o pérdida de peso de >del 10% del peso corporal en 6 meses)

Como el LNH tiene una diseminación hematogena, este sistema de estadificación ha sido menos útil que para el LH, donde su diseminación principal es por extensión linfática continua. Es aceptado que el beneficio terapéutico es poco en el LNH con estadio III y IV, ya que las opciones de tratamiento son casi

idénticas. A pesar de esto, es importante hacer la estadificación para determinar el pronóstico y valorar el tratamiento.

## PRONÓSTICO

Múltiplos estudios han demostrado que el pronóstico es dependiente de la histopatología, y secundariamente está influenciado por los parámetros clínicos que incluyen la edad, la presencia de enfermedad extranodal, estado funcional y el estadio. Como el estadio depende usualmente en la localización y el número de sitios afectados, no es una medida adecuada para la carga tumoral, el cual es un determinante importante para el pronóstico y puede afectar el tratamiento, por ejemplo en la enfermedad voluminosa se puede utilizar radioterapia adyuvante. La determinación del pronóstico para cada variante del LNH está relacionada a múltiples diferencias en la biología de la célula tumoral, por ejemplo en la citogenética, el inmunofenotipo, la fracción de crecimiento y la producción de citocinas. Esta es la razón por la cual hay tres formatos como indicadores pronósticos:

1. El índice pronóstico que incluye todas las variantes, conocido como el Índice Pronóstico Internacional (IPI).
2. El índice pronóstico específico para cada enfermedad que tiene las diferentes variables biológicas tumorales para cada subtipo de LNH. Un ejemplo es la nucleofosmin-linfoma anaplásico cinasa (NPM-ALK), el cual cuando existen niveles altos indican una mayor sobrevivencia para el paciente con linfoma anaplásico de células grandes.
3. El índice pronóstico específico para el tratamiento, que tiene variables que reflejan interacciones entre el paciente, el tumor y el régimen terapéutico utilizado. Un ejemplo es que en pacientes con linfoma difuso de células B grandes y con ciertos genes, pueden responder mejor al tratamiento a base de CHOP.

### Índice Pronóstico Internacional

El IPI y sus variables son el instrumento pronóstico más utilizado en el LNH. Estos índices son significativamente más precisos que la clasificación de Ann Arbor para predecir la supervivencia a largo plazo. Inicialmente fue validado para el LNH agresivo, pero se ha encontrado su utilidad en otros linfomas, incluyendo las variantes de bajo, intermedio y alto grado, así como el LNH asociado a VIH. Se han desarrollado múltiples variaciones del IPI para otras variantes del linfoma y grupos de pacientes.

#### IPI original:

Instituciones de Estados Unidos, Canadá y Europa participaron en el Proyecto Internacional de Factores Pronósticos del LNH. Las características de los pacientes con LNH agresivo pretratamiento fueron evaluadas para predecir la supervivencia después de haber recibido tratamientos quimioterapéuticos con regímenes que contenían doxorubicina. Se encontró que los siguientes factores tenían una correlación significativa para presentar una supervivencia libre de recaídas o con un aumento en las recaídas<sup>clxiv</sup>:

- Edad > 60 años
- Niveles séricos de deshidrogenasa láctica elevados
- Estado funcional con ECOG mayor o igual a 2
- Estadio de Ann Arbor III o IV
- Número de sitios extranodales afectados >1

En este sistema se otorga un punto a cada una de las características presentes en cada paciente, para tener un rango de resultados entre 0 a 5, y a mayor puntaje hay un aumento en el riesgo:

- Riesgo Bajo: IPI de 0 a 1
- Riesgo Intermedio Bajo: IPI de 2
- Riesgo intermedio alto: IPI de 3
- Riesgo alto: IPI de 4 a 5

Cuando se aplicó al grupo inicial de 2031 pacientes con LNH agresivo tratados con regímenes basados en antracíclicos que no incluían rituximab, la supervivencia en los 5 años con un IPI de 0 a 1, 2, 3 y 4 a 5 fueron de 73, 51, 43 y 26%, respectivamente.

#### IPI revisado después de tratamiento con R-CHOP:

Gracias a que los resultados mejoraron después del tratamiento de CHOP más rituximab en los pacientes con linfoma difuso de células B grandes, comparándolos con el tratamiento de CHOP solo, se desarrolló una revisión del IPI, usando los mismos factores del IPI original. La supervivencia a 4 años para el IPI 0, 1 a 2 y 3 o más fueron 94, 79 y 55%, respectivamente<sup>clxv</sup>.

#### Ajuste de IPI con la edad:

Un IPI ajustado a la edad fue evaluado en 1274 pacientes mayores de 60 años de edad en el grupo del estudio original<sup>clxiv</sup>. Para este índice, se utilizaron los mismos factores pronósticos, excepto la edad y el número de sitios extranodales, por lo que el puntaje iba de 0 a 3. Se obtuvieron los siguientes grados de riesgo:

- Riesgo bajo: IPI ajustado a la edad de 0
- Riesgo intermedio bajo: IPI ajustado a la edad de 1
- Riesgo intermedio alto: IPI ajustado a la edad de 2
- Riesgo alto: IPI ajustado a la edad de 3

La supervivencia a 5 años en paciente menores de 60 años con índices ajustados a la edad de 0, 1, 2, 3 fueron 83, 69, 46 y 32%, respectivamente, mientras que para los pacientes mayores de 60 años fueron 56, 44, 37 y 21%, respectivamente.

#### IPI para el estadio I y II:

Se realizaron modificaciones para los pacientes con estadios I y II del LNH agresivo. En donde se ejecuta antes del tratamiento y se le atribuye un punto a cada una de las siguientes características:

- Edad > 60 años
- Niveles séricos de deshidrogenasa láctica elevados
- Estado funcional con ECOG mayor o igual a 2
- Estadio de Ann Arbor II o IIE

En un estudio de pacientes con estadio I o II la supervivencia a 10 años con el IPI modificado de 0, 1 a 2 y 3 a 4 fue 90, 56 y 48%, respectivamente<sup>clxvi</sup>. Se ha observado que los pacientes en estadio II con enfermedad voluminosa tiene una supervivencia similar a los estadios III y IV. Gracias a la amplia variabilidad, se ha sugerido que los pacientes en estadio I o II se subdividan en 3 categorías (muy limitado, limitado y extensivo) para diferenciar su pronóstico así como evaluar los tratamientos específicos. La utilidad pronóstica del IPI modificado por estadios se ha observado en linfoma difuso de células B grandes gástrico e intestinal, así como en el linfoma intestinal de la zona marginal de bajo grado.

### IPI de segunda línea (sIPI):

Un estudio realizado para determinar si el IPI tenía valor en pacientes previamente tratados. Los pacientes con linfoma grado intermedio o alto que recayeron después del primer tratamiento fueron reevaluados con sIPI y se les dio tratamiento. El estudio ilustró que el sIPI es un indicador pronóstico útil ya que identifica a los pacientes que tienen buen pronóstico independientemente del tratamiento dado (sIPI de 0), y aquellos que necesitan un tratamiento más intensivo (sIPI mayor o igual a 1)<sup>clxvii</sup>.

### IPI en el linfoma folicular (FLIPI):

Originalmente el IPI se desarrolló para pacientes con LNH agresivo. Su aplicación en pacientes con linfoma indolente ha tenido resultados conflictivos. El FLIPI se generó basado en un estudio internacional sobre la supervivencia a largo plazo de 4167 pacientes con linfoma folicular de 1985 a 1992<sup>clxviii</sup>. Se identificaron 5 factores adversos:

- Edad mayor de 60 años
- Estadio de Ann Arbor III o IV
- Hemoglobina menor de 12 g/dL
- Número de regiones nodales más de 4
- Niveles séricos de deshidrogenasa láctica aumentados

Se dividieron en tres grupos de riesgo y la supervivencia de 5 y 10 años fue:

- Riesgo bajo (0 a 1) con 91 y 71%
- Riesgo Intermedio (2) con 78 y 51%
- Riesgo alto (3 o más) con 52 y 36%

Los resultados indican que es útil utilizar el FLIPI para pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP, así como en los linfomas de células del manto<sup>clxix</sup>.

### **Perfil de genes expresados**

El perfil de genes expresados por microensayos de DNA es un abordaje que está evolucionando para la clasificación y el diagnóstico del LNH y otras malignidades. Por ejemplo se ha realizado una subclasificación del linfoma difuso de células B grandes del centro germinal o a células B tipo activadas, basándose en un patrón de expresión de genes detectados por esta metodología. Los pacientes con linfoma difuso de células B grandes tipo centro germinal tienen una mayor supervivencia que la variante de células B tipo activadas<sup>clxx</sup>.

### **Otros marcadores pronósticos**

Se han realizados nuevos estudios en donde se han encontrado uno o más factores pronósticos con el mismo valor que el IPI. Por ejemplo, en un estudio de 228 pacientes con linfoma folicular grado 1 o 2 que han sido tratados y se les ha dado seguimiento, la cuenta linfocitaria absoluta mayor de 1000/microL en el diagnóstico predijo una mayor supervivencia comparado con los pacientes con cuentas linfocitarias menor de 1000/microL<sup>clxxi</sup>.

## **TRATAMIENTO**

### **Linfoma Difuso De Células B Grandes**

El tratamiento de los pacientes recién diagnosticados con linfoma difuso de células B grandes tiene una intención curativa. De hecho, muchos pacientes pueden lograr obtener un estado libre de enfermedad a largo plazo con combinación de quimioterapia agresiva o con una terapia de modalidad combinada que incluye quimioterapia y radioterapia. El tratamiento de quimioterapia con CHOP

(ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) se prefiere a otros regímenes. En el estudio de "National High-Priority Lymphoma Study" se comparó CHOP con otros esquemas más intensivos de quimioterapia<sup>clxxxii</sup>. Posteriormente se agregó Rituximab al esquema de CHOP (R-CHOP), el cual se ha observado en 4 estudios clínicos aleatorios que ha mejorado la supervivencia de los pacientes, independientemente de la edad, el estadio o el IPI<sup>clxxxiii</sup>. Para los pacientes en estadio temprano sin enfermedad voluminosa, se puede administrar un régimen de quimioterapia acortado con tres o cuatro ciclos de R-CHOP con radioterapia, el cual se ha demostrado que es igualmente efectivo a los seis ciclos de R-CHOP sin radioterapia. La enfermedad voluminosa en estadio temprano se trata de la misma manera que la enfermedad en estadios avanzados, en donde se administran 8 ciclos de R-CHOP. La enfermedad recurrente o refractaria a tratamiento continúa representando un reto clínico y terapéutico. Cuando se presentan cualquiera de estas dos situaciones el tratamiento a seguir es la administración de un segundo esquema de quimioterapia para tratar de obtener remisión, seguido de movilización de células madre y la administración de quimioterapia a altas dosis junto con el rescate las células madre o el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes que no responden al segundo esquema de quimioterapia para que posteriormente se realice el trasplante autólogo tienen mal pronóstico<sup>clxxxv</sup>.

### **Linfoma Folicular**

En el linfoma folicular en estadio I o II el tratamiento de modalidad combinada con quimioterapia y radioterapia tiene el potencial de erradicar la enfermedad. El seguimiento a largo plazo de pacientes que recibieron radiación en un estadio temprano ha reportado que entre el 20 al 60% se mantienen libres de recurrencias después de más de 10 años de tratamiento<sup>clxxxiv</sup>. Aunque la mayoría de las recaídas ocurren fuera del campo de radiación, administrar una radiación nodal más extensiva no se ha asociado con mejoría en la supervivencia. De igual forma, la adición de quimioterapia a la radiación en estadio temprano no ha mejorado la supervivencia.

Cuando se encuentra un linfoma folicular en estadio avanzado, el objetivo de del tratamiento es paliativo, ya que los tratamientos no han podido ser curativos, de hecho el único tratamiento que consistentemente se ha asociado encontrarse libre de enfermedad a largo plazo ha sido el trasplante alogénico de células madre. El tratamiento para pacientes asintomáticos sin enfermedad voluminosa no se ha asociado que tenga ventajas sobre su sobrevida. Se ha aceptado que para dar tratamiento al linfoma folicular se deben cumplir ciertos criterios de tratamiento:

1. Afección a 3 sitios nodales y cada nódulo tiene que tener un diámetro de más de 3 cm.
2. Cualquier masa tumoral nodal o extranodal debe de medir de diámetro 7 cm.
3. Síntomas B.
4. Esplenomegalia sintomática.
5. Derrame pleural o ascitis.
6. Citopenias (leucocitos totales <1000 y/o plaquetas <100000).
7. Fase leucémica (células malignas >5000 en el frotis periférico).
8. Insistencia del paciente.

Por lo tanto, muchos pacientes tienen un seguimiento observacional cuando se diagnostican inicialmente, con una media de 2 a 3 años para que requieran tratamiento sistémico<sup>clxxxv</sup>. Cuando requieren tratamiento, los regímenes más frecuentemente utilizados son la combinación de inmunoterapia (Rituximab) con quimioterapia con agentes alkilantes, antraciclina y análogos de purinas. La radioterapia se reserva como tratamiento locoregional paliativo, aunque anticuerpos anti-CD20 radiotrazados como 90-Y-ibritumomab tiuxetan y 131-I-tositumomab son administrados de forma sistémica pero la radiación se entrega en sitios microscópicos donde se encuentra la enfermedad. El trasplante autólogo de células madre puede considerarse para consolidar el tratamiento cuando hay recaída de la enfermedad.

### **Linfomas de la Zona Marginal**

Mientras que en varias circunstancias el manejo de los linfomas de la zona marginal es igual a la del linfoma folicular, existen escenarios clínicos específicos en donde el manejo cambia. Para estadios

tempranos del linfoma MALT, la erradicación de *H. pylori* puede producir regresión o remisión en el 50 al 80% de los casos<sup>clxxxv</sup>. Cuando existe una enfermedad limitada que no remitió con la erradicación del *H. pylori*, con radioterapia se puede alcanzar del 70 al 90% de supervivencia libre de enfermedad<sup>clxxxv</sup>.

Otro escenario clínico que requiere diferente tratamiento al del linfoma folicular son los linfomas de la zona marginal esplénicos. En los pacientes con esplenomegalia sintomática y citopenias asociadas, la esplenectomía quirúrgica puede producir normalización de las células sanguíneas, así como obtener estabilización o regresión sistémica del linfoma. La esplenectomía en el linfoma de la zona marginal es probablemente el único escenario clínico en donde se considera como un tratamiento de reducción tumoral<sup>clxxxv</sup>.

### **Leucemia Linfocítica Crónica**

Existe paradigma en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica ya que es una enfermedad muy heterogénea presentando episodios de remisión y recurrencias. A pesar de la historia natural de la enfermedad, la media de supervivencia va de 32 a 310 meses independientemente del tratamiento<sup>clxxxvi</sup>. Cuando está indicado, el tratamiento inicial consiste en quimioterapia a base de Rituximab y un análogo de purinas, reservando el uso de antracíclicos o antracenediona para una enfermedad resistente. La presencia de anomalías citogenéticas de alto riesgo, particularmente la pérdida de p53 por una deleción del cromosoma 17p, predice una mala respuesta a la terapia basada en análogos de purina. Sin embargo, a pesar de que no existe un manejo estándar para estos pacientes, una opción terapéutica es administrar Alemtuzumab (anticuerpo monoclonal contra CD52), especialmente en pacientes sin enfermedad voluminosa. El trasplante alogénico de células madre ha sido tradicionalmente utilizado para enfermedad recurrente o refractaria a tratamiento convencional, ya que tienen un potencial curativo, como en otros LNH indolentes de células B<sup>clxxxv</sup>.

### **Linfoma de Células del Manto**

No existe un abordaje terapéutico inicial estándar para los pacientes con recién diagnóstico de linfoma de células del manto. En los casos con estadio temprano se debe de hacer una evaluación cuidadosa de la médula ósea y el tracto gastrointestinal bajo para evidenciar que exista afección subclínica antes de administrar radioterapia con intento curativo. En los pacientes que hay evidencia que la enfermedad tiene un curso indolente o los que tienen enfermedad no voluminosa con bajo riesgo, la observación inicial puede ser apropiada. Sin embargo, la mayoría de los pacientes van a necesitar tratamiento. Históricamente los resultados con quimioterapia de primera línea basado en alquilantes, análogos de purinas y antracíclicos con o sin Rituximab fueron decepcionantes, ya que al administrar R-CHOP menos del 50% de los casos presentaron una respuesta completa y por una duración muy corta (<2 años)<sup>clxxxvii</sup>. Programas de tratamiento más agresivos se han asociado a mejores resultados. Estos regímenes incluyen alternar o secuenciar las quimioterapias sin reacción cruzada, que han dado lugar a una remisión completa en tasas superiores al 90%. La consolidación de este tratamiento con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre está asociado a 5 años de supervivencia libre de enfermedad en el 40 al 65% de los pacientes<sup>clxxxviii</sup>. El manejo de un linfoma recurrente nos lleva a utilizar nuevos medicamentos como el Bortezomib, que es un inhibidor del proteosoma celular que ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de linfoma de células del manto refractario a tratamiento convencional. Algunos pacientes pueden ser considerados para tratamiento consolidativo con trasplante alogénico de células madre a partir de la segunda recaída o en la primera remisión de la variante blástica del linfoma de células del manto.

### **Linfoma de Burkitt**

El tratamiento del linfoma de Burkitt se basa en régimen intensivo de quimioterapia combinada. Estos regímenes incorporan agentes que se conoce que penetran el sistema nervioso central (SNC), y adicionalmente es obligatorio administrar medicamentos vía intratecal como profilaxis, por el alto riesgo de recurrencia en el SNC. Varios regímenes de quimioterapia combinada de corta duración se han estudiado en el Linfoma de Burkitt, entre los cuales está el CODOX-M (ciclofosfamida,

vincristina, doxorubicina y altas dosis de metotrexate) que se alterna con IVAC (ifosfamida, citarabina, etopósido y metotrexate intratecal). Estos tratamientos intensivos se asocian a tasas de remisión completas del 80 al 90% aproximadamente y tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 50 al 75%<sup>clxxxix</sup>. Aunque algunos datos sugieren que la infección por VIH confiere peor pronóstico en el tratamiento del linfoma de Burkitt, la selección en el tratamiento no difiere en pacientes VIH positivos. Los pacientes con enfermedad refractaria o en recaída tienen mal pronóstico, aunque un tercio de los pacientes con enfermedad quimiosensible recurrente pueden obtener una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo con consolidación en la segunda remisión a base de altas dosis de quimioterapia seguido de un trasplante autólogo de células madre<sup>clxxx</sup>.

### **Linfoma de Células T Periférico**

No existe un consenso sobre el abordaje del tratamiento para muchos tipos de linfomas de células T periféricos. Los linfomas cutáneos de células T indolentes, que incluyen la micosis fungoides y el linfoma cutáneo anaplásico de células grandes, se pueden observar o ser tratados con terapias directas a la piel, como medicamentos tópicos, radiación ultravioleta, electrones o radioterapia al campo involucrado. También pueden tratarse con medicamentos sistémicos leves como son los retinoides. El PET scan es útil para evaluar a los pacientes con linfoma cutáneo de células T para identificar si hay enfermedad extracutánea, ya que cambia el pronóstico y el abordaje terapéutico<sup>clxxxv</sup>.

Con los linfomas de células T agresivos, se utiliza quimioterapia como CHOP, aunque frecuentemente está asociada a cortos periodos libres de progresión, excepto en el linfoma anaplásico de células grandes Alk-1 positivo. El linfoma de células NK/T el tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia ha mostrado que mejora los resultados (146-150). Se continúa investigando el papel que tiene el trasplante autólogo y alogénico de células madre para realizar una consolidación de la primera remisión así como para enfermedad recurrente o refractaria a quimioterapia<sup>clxxxi</sup>.

## **OBJETIVO**

1. Describir cuál es la frecuencia de linfomas de Hodgkin y no Hodgkin.
2. Describir cuál es la frecuencia relativa de los diferentes subtipos de linfoma Hodgkin y no Hodgkin.
3. Determinar cuáles son las variables demográficas que influyen la evolución de la enfermedad y la sobrevida.

## MÉTODO

Se revisaron los expedientes de pacientes con linfoma maligno, ya sea linfoma de Hodgkin o no Hodgkin del Centro de Hemato-oncología (CEDHEO) del Hospital Español. Se utilizara el programa estadístico SPSS para el análisis de los datos.

### Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo.

### Población y Muestra

Todos los casos seleccionados en este estudio son pacientes del CEDHEO del Hospital Español de la Ciudad de México. La información fue extraída de los expedientes clínicos.

### Criterios de Selección

Pacientes de ambos géneros y de cualquier edad que fueron diagnosticados con linfoma de Hodgkin o no Hodgkin en el Hospital Español o en otro centro médico que cuenten con las variables requeridas para el estudio.

Pacientes que recibieron su tratamiento y llevaron un seguimiento en el Hospital Español.

### Criterios de Exclusión

Pacientes que no recibieron su tratamiento y seguimiento en el Hospital Español.

Pacientes cuyos registros no completaran todas las variables.

### Análisis Estadístico

Se realizará un análisis estadístico descriptivo, en términos de frecuencias y porcentajes para las variables nominales, y en términos de media y desviación estándar para las variables numéricas. Para conocer la relación entre el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin con la distribución de género, se realizarán pruebas de chi-cuadrada de Pearson.

## RESULTADOS

### Análisis Estadístico

La descripción de las características demográficas y clínicas de los pacientes se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar para las variables continuas.

### Características Demográficas

Las características clínicas de los pacientes con LH y LNH se resumen en la Tabla 1. Se incluyeron 64 pacientes con LH o LNH. El 45.5% de los pacientes con LH fueron del sexo masculino, mientras que el 54.5% fueron del sexo femenino. En los pacientes con LNH el 60.2% fueron masculinos y el 39.8% fueron mujeres (Figura 1).

En cuanto a la edad, la media en los pacientes con LH fue de 43.4 años, mientras que para el LNH fue de 60 años (Figura 2). La media de edad difiere de manera estadísticamente significativa entre el LH y el LNH obteniéndose una p de 0.005 en la prueba T de student (Tabla 1).

Figura 1. Porcentaje de pacientes femeninos y masculinos en el LH y LNH

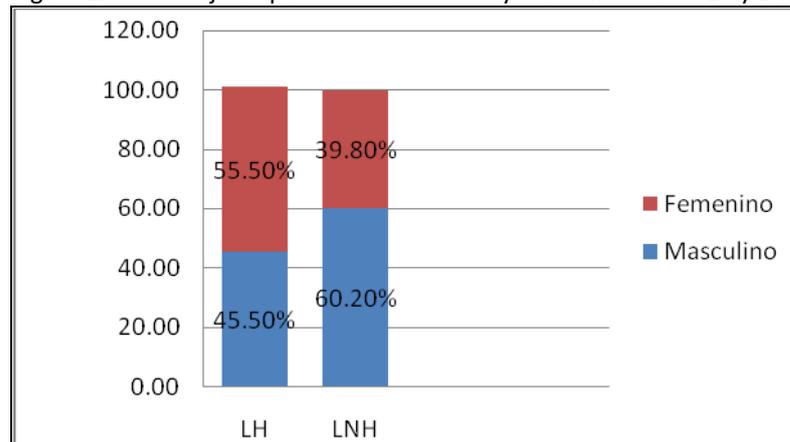


Figura 2. Media de edad en el LH y LNH

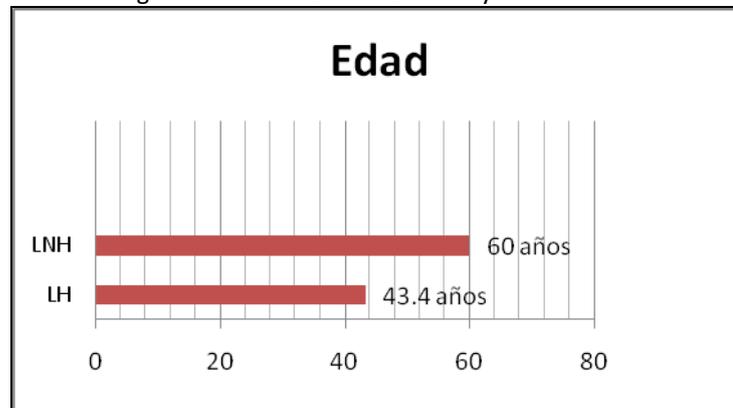


Tabla 1. Características clínicas y demográficas del LH y LNH

Variables	Linfoma de Hodgkin	Linfoma no Hodgkin	P
<b>Sexo masculino</b>	45.5% (5)	60.4% (32)	0.28
<b>Edad (media)</b>	43.4 años	59.9 años	0.005
<b>Estadio I</b>	9.1% (1)	9.4% (5)	0.72
<b>Estadio II</b>	54.5% (6)	26.4% (14)	0.07
<b>Estadio III</b>	9.1% (1)	22.6% (12)	0.28
<b>Estadio IV</b>	27.3% (3)	39.6% (21)	0.34
<b>Diaforesis</b>	54.5% (6)	18.9% (10)	0.02
<b>Pérdida de peso</b>	36.4% (4)	28.3% (15)	0.42
<b>Fiebre</b>	9.1% (1)	15.1% (8)	0.51
<b>Enfermedad voluminosa</b>	18.2% (2)	5.7% (3)	0.20
<b>Tamaño de masa tumoral (media)</b>	6.0 cm	4.8 cm	0.34
<b>Enfermedad intranodal</b>	100% (11)	81.1% (43)	0.12
<b>Enfermedad extranodal</b>	36.3% (4)	75.5% (40)	0.04
<b>Sitios extranodales afectados</b>	0-3	0-7	0.14
<b>Hb (media)</b>	12.7 g/dl	13.4 g/dl	0.39
<b>Leucocitos (media)</b>	9.4x10 <sup>3</sup>	7.8x10 <sup>3</sup>	0.37
<b>Linfocitos(media)</b>	1.3 x10 <sup>3</sup>	2.4 x10 <sup>3</sup>	0.41
<b>Albumina (media)</b>	3.4 g/dl	3.5 g/dl	0.49
<b>LDH elevado</b>	81.8% (9)	52.8% (28)	0.07
<b>B2 microglobulina elevada</b>	63.6% (7)	84.9% (45)	0.1
<b>B2 microglobulina (media)</b>	3.1 mcg/ml	4.4 mcg/ml	0.34
<b>PCR</b>	72.7% (8)	60.4% (32)	0.34
<b>ECOG &lt;2</b>	100% (11)	84.9% (45)	0.33
<b>ECOG &gt;2</b>	0% (0)	15.1% (8)	0.19
<b>Localización:</b>			
<b>Médula ósea</b>	9.1% (1)	18.9% (10)	0.39
<b>Bazo</b>	18.2% (2)	18.9% (10)	0.66
<b>Mediastino</b>	63% (7)	26.4% (14)	0.02
<b>Mesenterio</b>	45.5% (5)	30.2% (16)	0.26
<b>Cervical</b>	30% (3)	26.4% (14)	0.54
<b>Yugular</b>	18.2% (2)	3.8% (2)	0.13
<b>Subclavicular</b>	45.5% (5)	1.9% (1)	0.00
<b>Axilar</b>	9.1% (1)	21.1% (11)	0.36
<b>Retroperitoneo</b>	9.1% (1)	22.6% (12)	0.28
<b>Inguinal</b>	9.1% (1)	26.4% (14)	0.20
<b>Colon</b>	0% (0)	7.5% (4)	0.46
<b>Intestino</b>	9.1% (1)	11.3% (6)	0.65
<b>Estómago</b>	0% (0)	13.2% (7)	0.24
<b>Hígado</b>	9.1% (1)	3.8% (2)	0.43
<b>Glándulas suprarrenales</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>Riñón</b>	9.1% (1)	3.8% (2)	0.43
<b>Vejiga</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>Próstata</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>Testículos</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>Pelvis</b>	10% (1)	5.7% (3)	0.50
<b>Pulmón</b>	18.2% (2)	9.4% (5)	0.34
<b>SNC</b>	0% (0)	3.8% (2)	0.67
<b>Cuero cabelludo</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>Piel</b>	0% (0)	9.4% (5)	0.37
<b>Fosas nasales</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>Senos paranasales</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>Amígdalas</b>	0% (0)	3.8% (2)	0.67
<b>Parótidas</b>	0% (0)	3.8% (2)	0.67
<b>Tiroides</b>	9.1% (1)	1.9% (1)	0.31
<b>Timo</b>	9.1% (1)	0% (0)	0.17
<b>Mama</b>	0% (0)	3.8% (2)	0.68
<b>Vértebras</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>Cráneo</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>Fémur</b>	0% (0)	3.8% (2)	0.67
<b>Asociado a infecciones</b>			
<b>VIH</b>	0% (0)	7.5% (4)	0.46
<b>VHB</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>VHC</b>	0% (0)	0% (0)	1.00
<b>H. Pylori</b>	0% (0)	3.8% (2)	0.68
<b>CMV</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>EBV</b>	0% (0)	1.9% (1)	0.82
<b>Asociado a Inmunosupresores</b>			
<b>Ciclofosfamida</b>	0% (0)	3.8% (2)	0.82

## Subtipos de Linfomas

Por medio de un estudio histopatológico se detectaron los siguientes subtipos de LH y LNH (Tabla 2). En el LH se encontró: esclerosis nodular (81.8%) y celularidad mixta (18.2%). En el LNH se diagnosticaron: linfoma difuso de células B grandes (81.8%), linfoma folicular (20.8%), linfoma de células del manto (5.7%), linfoma de MALT (5.7%), linfoma de células T (5.7%), Linfoma anaplásico de células T grandes (3.8%), micosis fungoide (3.8%) y linfoma de Burkitt (1.9%).

Tabla 2. Subtipos de LH y LNH

LH	Pacientes
<b>Esclerosis Nodular</b>	81.8% (9)
<b>Celularidad Mixta</b>	18.2% (2)
<b>Predominio Linfocítico</b>	0%
<b>Depleción Linfocitaria</b>	0%

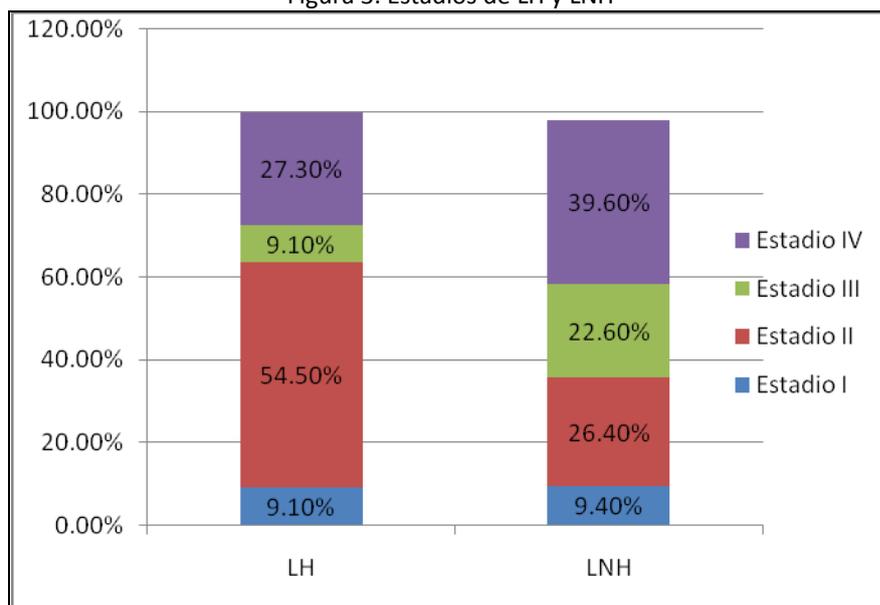
  

LNH	Pacientes
<b>Linfoma difuso de células B grandes</b>	52%(28)
<b>Linfoma folicular</b>	20.8%(11)
<b>Linfoma de células del manto</b>	5.7%(3)
<b>Linfoma de MALT</b>	5.7%(3)
<b>Linfoma de células T</b>	5.7%(3)
<b>Linfoma anaplásico de células T grandes</b>	3.8%(2)
<b>Micosis fungoide</b>	3.8%(2)
<b>Linfoma de Burkitt</b>	1.9%(1)

## Características Clínicas de los Pacientes

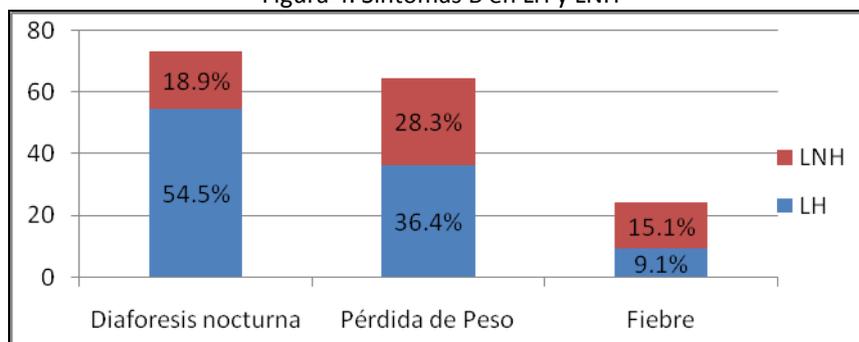
En el LH el 9.1% se encontraron en el estadio I, 54.5% en estadio II, 9.1% en estadio III y 27.3% en estadio IV. Mientras que en el LNH la mayoría de los pacientes se encontraron en el estadio IV con 39.6%, seguido del estadio II con 26.4%, estadio III con 22.6% y por último en estadio I con 9.4% (Figura 3).

Figura 3. Estadios de LH y LNH



En cuanto a los síntomas B, la diaforesis se presentó en el 54.5% de los pacientes con LH, mientras que sólo en el 18.9% de los pacientes con LNH, habiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0.02$ ). No hubo diferencia significativa en cuanto a la pérdida de peso entre el LH y el LNH, encontrándose en el 36.4% y 28.3% de los pacientes, respectivamente; ni en la fiebre, presentándose en el 9.1% y 15.1%, respectivamente (Figura 4).

Figura 4. Síntomas B en LH y LNH

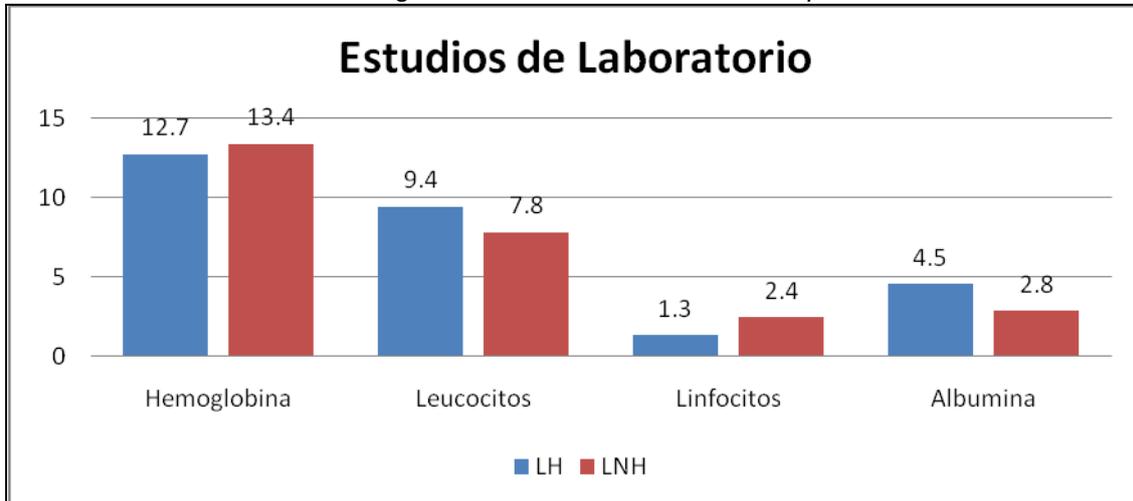


Se midió el tamaño de la masa tumoral y se encontró que la media en el LH fue de 6 cm y la media del LNH fue de 4.8 cm. La enfermedad voluminosa, que se define como masa tumoral mayor a 10 cm, se presentó únicamente en 2 pacientes con LH y en 3 pacientes con LNH.

El 100% de los casos con LH tuvieron afección intranodal, en comparación con el 81.1% que la tuvo en el caso de LNH. En cuanto a la frecuencia de afección extranodal, se presentó en el 75.5% de los pacientes con LNH, mientras que sólo en el 36.3% de los pacientes con LH, habiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0.04$ ). En el LH se llegaron a lesionar hasta 3 zonas extranodales, mientras que en el LNH se afectaron hasta 7 sitios simultáneamente.

En cuanto a los estudios de laboratorio, la media de hemoglobina en el LH y LNH fue de 12.7 g/dl y 13.4 g/dl, respectivamente. La media de leucocitos totales fue de  $9.4 \times 10^3$  en el LH y de  $7.8 \times 10^3$  para el LNH. La media de linfocitos en el LH fue de  $1.3 \times 10^3$  y en el LNH de  $2.4 \times 10^3$ . En el LH y LNH la media de albumina no difirió de manera significativa, presentando 3.4 g/dl y 3.5 g/dl, respectivamente (Figura 5).

Figura 5. Estudios de laboratorio en LH y LNH



Los niveles séricos de LDH se encontraron elevados en el 81.8% de los casos en el LH, y en el 52.8% en el LNH. La media de la B2 microglobulina fue de 3.1 mcg/ml en el LH, y de 52.8% en el LNH. Los parámetros normales de B2 microglobulina son menores a 2.0 mcg/ml. La proteína C reactiva se encontró elevada en el 72.7% y 60.4% de los casos en el LH y LNH, respectivamente.

El estado funcional de los pacientes fue valorado por el ECOG. Todos los pacientes con LH tuvieron un ECOG menor a 2, es decir un adecuado estado funcional. El 84.9% de los pacientes con LNH tuvieron un ECOG menor a 2, y el 15.1% presentaron un ECOG mayor a 2.

#### Índices pronósticos

El índice pronóstico utilizado para LH (IPFP) obtuvo un puntaje de: IPFP 1 en el 27%, IPFP 2 en el 36%, IPFP 3 en el 9%, IPFP 4 en el 18% e IPFP 5 en el 9% de los pacientes (Figura 6). En el LNH el IPI 0 se encontró en el 13%, al igual que el IPI 1, IPI 2 en el 28%, IPI 3 en el 31%, IPI 4 en el 11% e IPI 5 en el 2% (Figura 7). En el linfoma folicular el FLIPI fue “bajo” para el 37.5%, “intermedio” para el 37.5% y “alto” para el 25%.

Figura 6. Porcentaje de pacientes con factores positivos en el IPFP

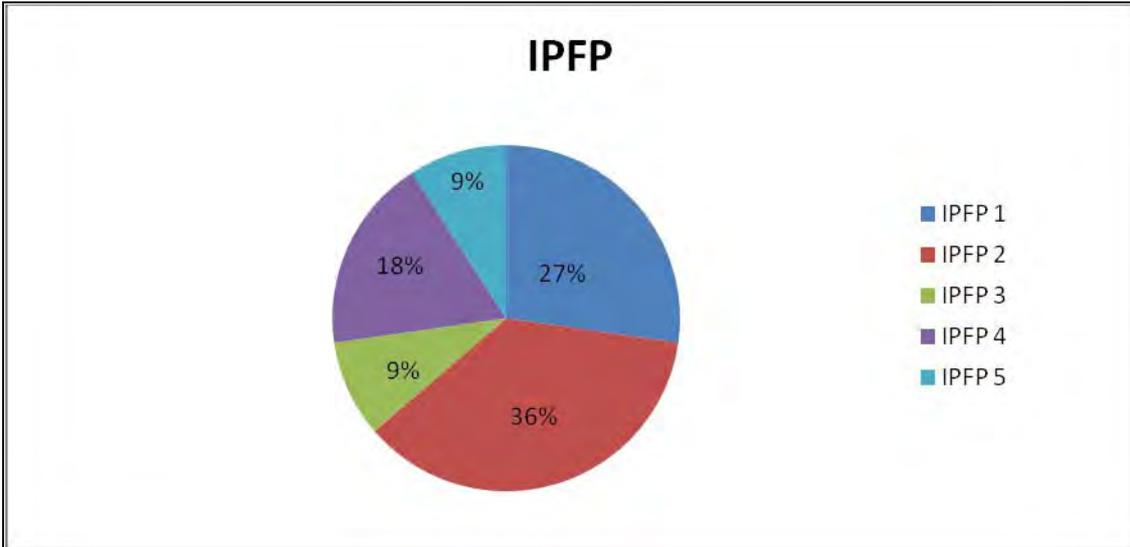
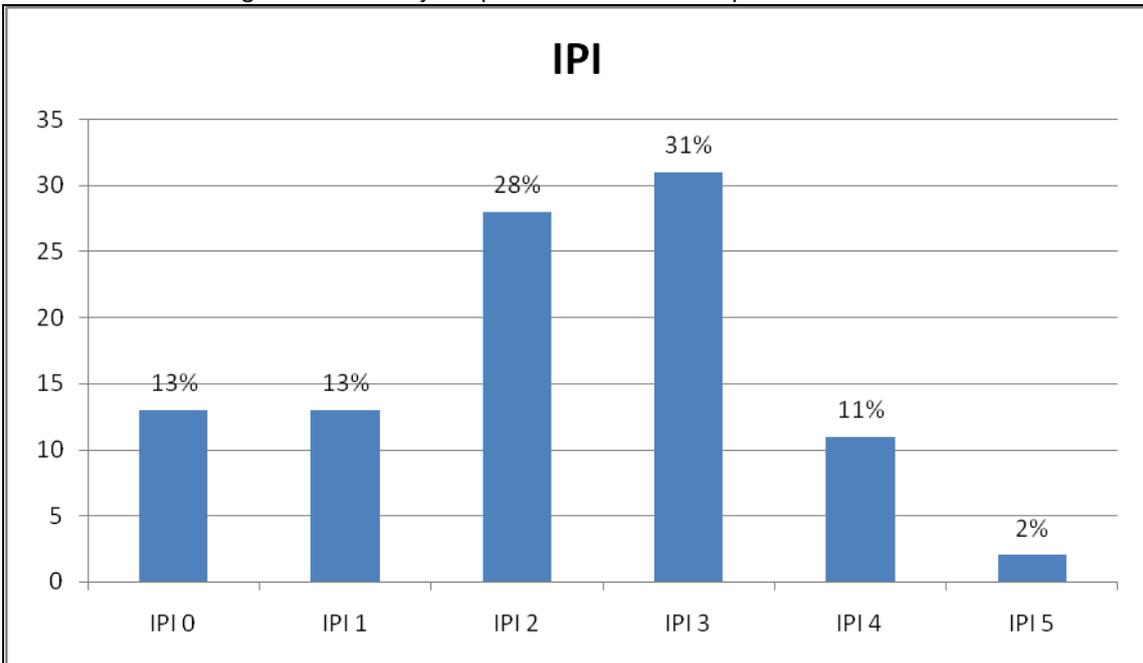


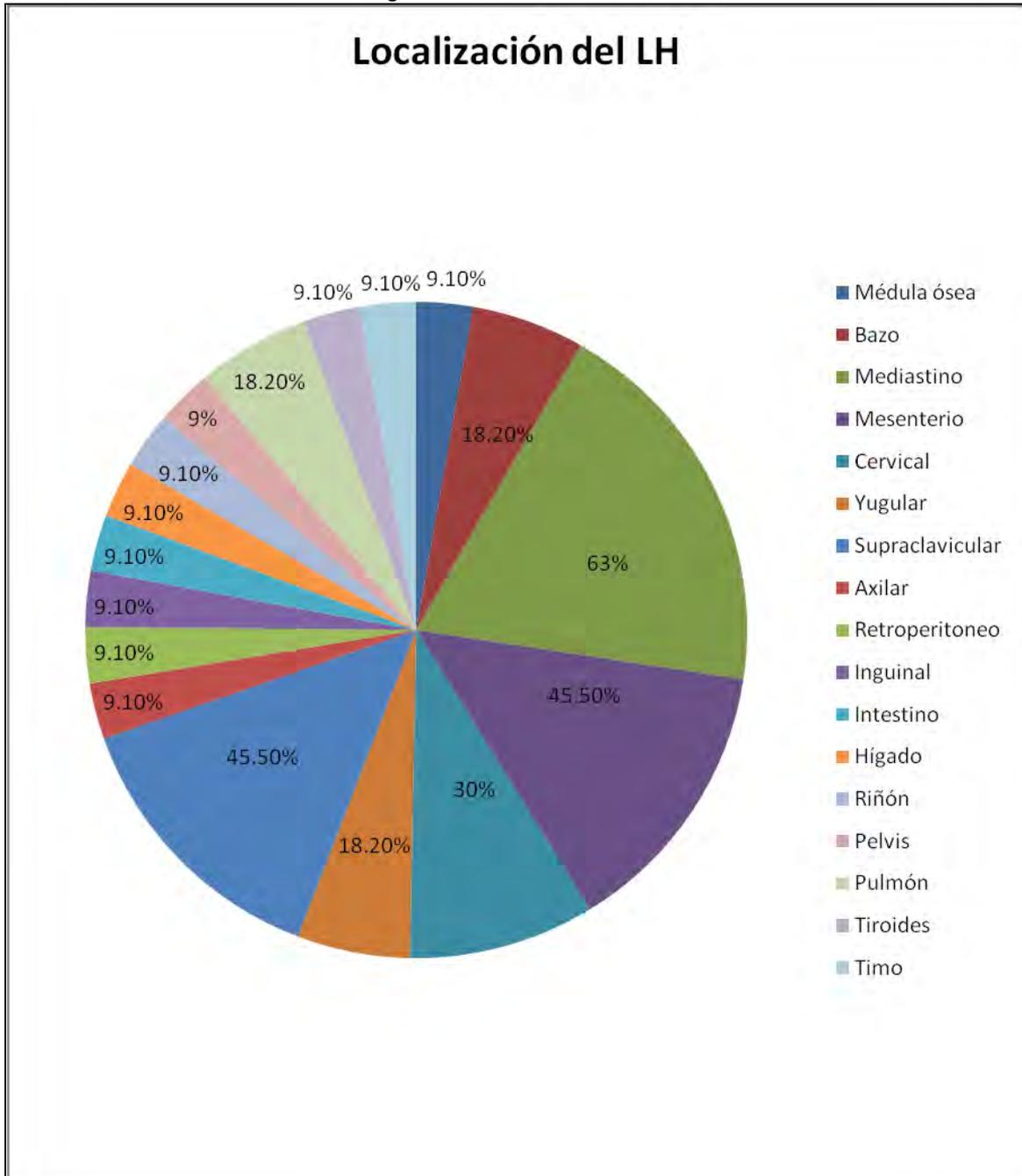
Figura 7. Porcentaje de pacientes con factores positivos en el IPI



## Localización del Linfoma

El Linfoma de Hodgkin se localizó en el mediastino (63%), mesenterio y región supraclavicular (45.5%), región cervical (30%), bazo y pulmón (18.2%) y en la región axilar, retroperitoneal, pélvica, inguinal, intestino, hígado, riñón, tiroides y timo (9.1%).

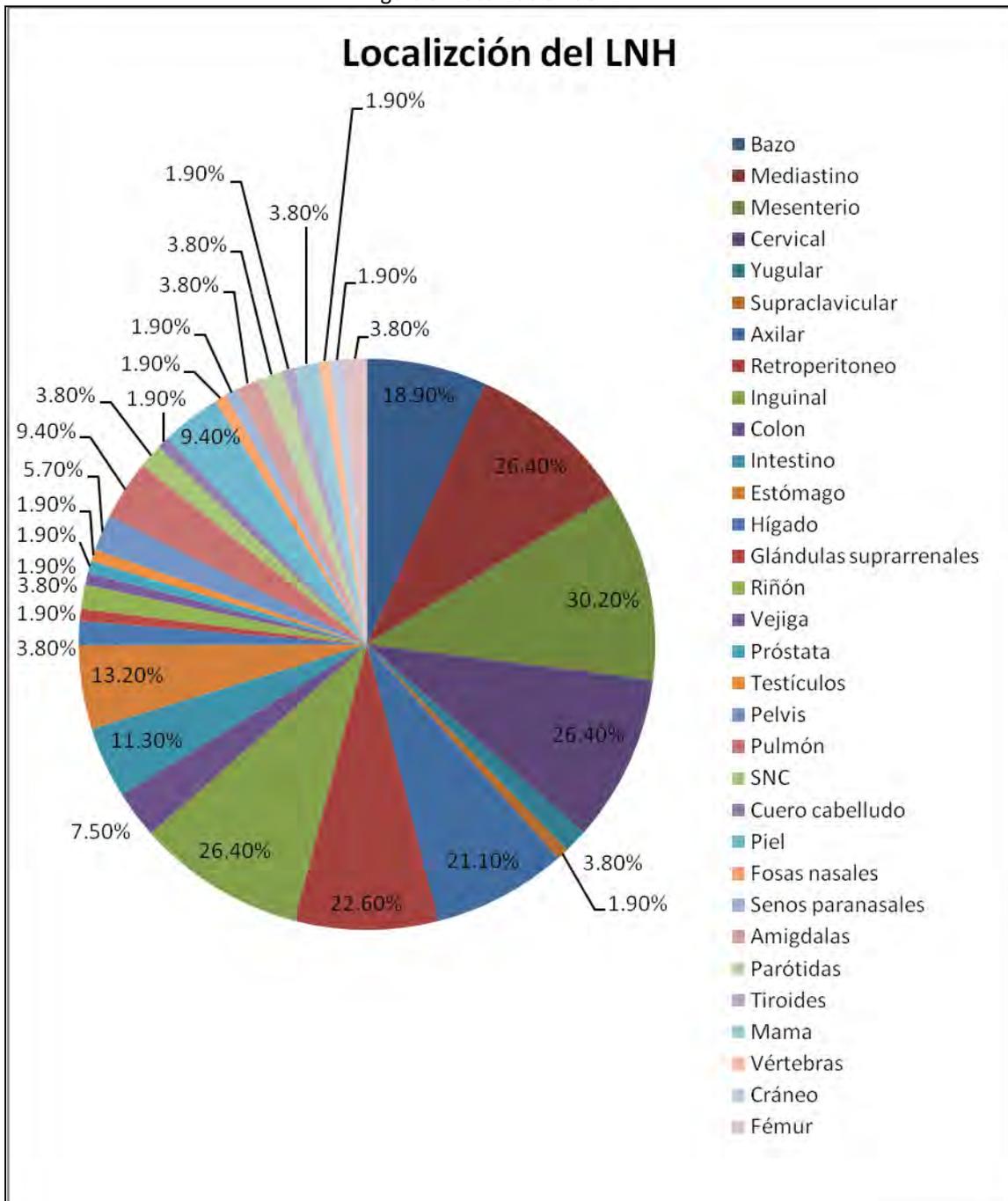
Figura 8. Localización del LH



## Localización del LNH

Los sitios en donde se encontró afección del LNH es en el mesenterio (30.2%), mediastino y región cervical (26.4%), región retroperitoneal (22.6%), región axilar (21.1%), médula ósea y bazo (18.9%), estómago (13.2%), intestino (11.3%), pulmón y piel (9.4%), colon (7.5%), pelvis (5.7%), región yugular, hígado, riñón, sistema nervioso central, amígdalas, parótidas, mama y fémur (3.8%), región supraclavicular, glándulas suprarrenales, vejiga, próstata, testículos, cuero cabelludo, fosas nasales, senos paranasales, tiroides, vértebras y cráneo (1.9%) (Figura 9).

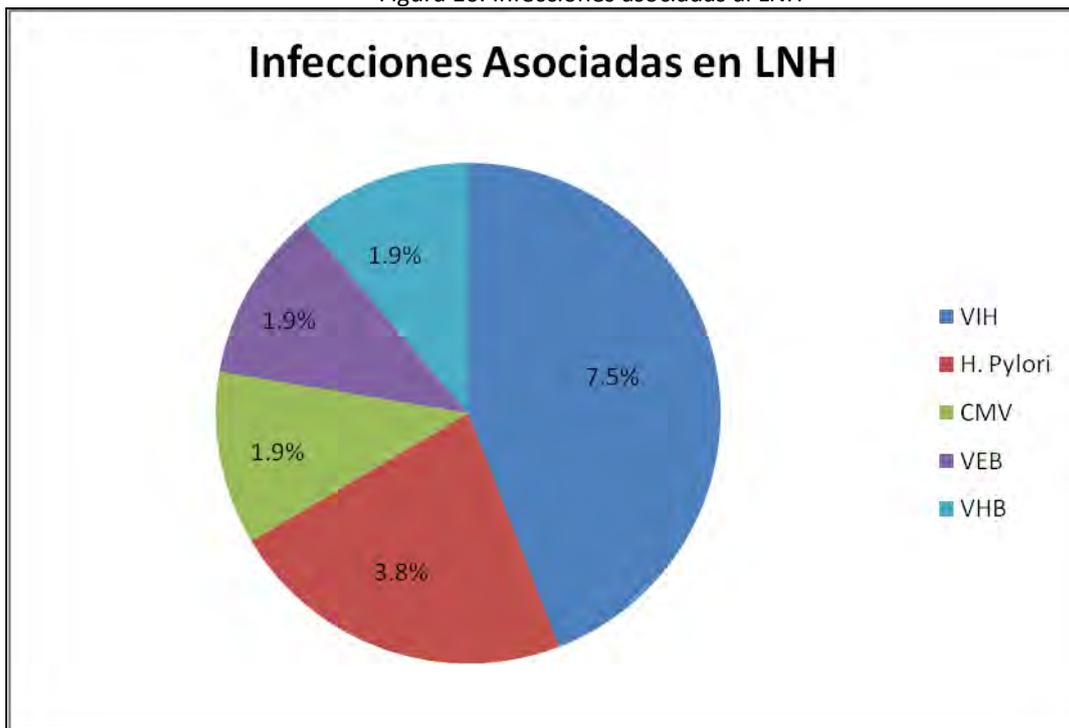
Figura 9. Localización del LNH



## Asociado a Infecciones e Inmunosupresores

Algunos casos de LNH se encontraron asociados a infecciones. El 7.5% de los pacientes con LNH presentaban previamente VIH, el 3.8% tuvieron infección por *Helicobacter pylori*, mientras que el 1.9% estaban infectados con el virus de la hepatitis B, Citomegalovirus y por el virus del Ebstein Barr (Figura 10). Ningún paciente con LH se encontraba infectado previamente.

Figura 10. Infecciones asociadas al LNH



El LNH sólo se presentó en dos pacientes con tratamiento a base de inmunosupresores, el medicamento fue ciclofosfamida. En el LH no se encontraron pacientes con inmunosupresores.

## Tratamiento

En cuanto al tratamiento de los pacientes con LH el 91% recibieron tratamiento con quimioterapia y el 9% recibió quimioterapia, radioterapia y cirugía. Mientras que los pacientes con LNH el 52.8% recibieron tratamiento con quimioterapia exclusivamente, el 13.2% se trataron con quimioterapia y radioterapia, el 5.6% de los pacientes recibieron quimioterapia y cirugía. Un paciente con LNH se realizó trasplante de MO. En los pacientes que previamente se encontraba con inmunosupresores, a ambos se les disminuyó la dosis, pero a uno se le administró quimioterapia. En cuanto a los pacientes que presentaron infección asociada al LNH, 5 de ellos fueron manejados con quimioterapia y medicamentos contra la infección, a 1 paciente se le administró quimioterapia, radioterapia y medicamentos contra la infección y a otro paciente sólo se le trató con medicamentos contra la infección. En el 11.3% de los pacientes con LNH se observó el comportamiento del linfoma (Tabla 3).

Tabla 3. Tipos de tratamiento en LN y LNH

Tratamiento	Linfoma de Hodgkin	Linfoma no Hodgkin	Total	P
<b>Quimioterapia (Qtx)</b>	90.9%(10)	52.8%(28)	57.8%(37)	0.019
<b>Radioterapia (Rtx)</b>	0%	0%	0%	1
<b>Cirugía (Qx)</b>	0%	0%	0%	1
<b>Qtx + Rtx</b>	0%	13.2%(7)	10.9%(7)	0.14
<b>Qtx + Cx</b>	0%	5.6%(3)	4.6%(3)	0.4
<b>Qtx + Rtx + Cx</b>	9%(1)	0%(0)	1.5%(1)	0.1
<b>Qtx + Rtx + Trasplante</b>	0%	1.8%(1)	1.5%(1)	0.6
<b>Disminuir Inmunosupresores</b>	0%	1.8%(1)	1.5%(1)	0.6
<b>Qtx + Disminuir Inmunosupresores</b>	0%	1.8%(1)	1.5%(1)	0.6
<b>Qtx + Tratamiento vs Infecciones</b>	0%	9.4%(5)	7.8%(5)	0.1
<b>Qtx + Rtx + Tratamiento vs Infecciones</b>	0%	1.8%(1)	1.5%(1)	0.6
<b>Tx vs Infecciones</b>	0%	1.8%(1)	1.5%(1)	0.6
<b>Observar comportamiento</b>	0%	11.3%(6)	9.3%(6)	0.5

Las pruebas utilizadas fueron la  $\chi^2$  de Pearson o la prueba exacta de Fisher

En cuanto al tratamiento con quimioterapia en los pacientes con diagnóstico de LH (Tabla 4), aquellos con el subtipo esclerosis nodular recibieron AVBD (Adriamicina, Vincristina, Bleomicina y Doxorubicina) en el 44% de los casos, al 22.2% se le administró AVB más Procarbazona, al 22.2% BVD más Epirrubicina y al 11.1% se les administró BVD más Dexametasona.

Tabla 4. Esquemas de quimioterapia en LH

Quimioterapia	Esclerosis nodular	Celularidad Mixta	Total
<b>AVBD</b>	44.4% (4)	100% (2)	54.5% (6)
<b>AVB + Procarbazona</b>	22.2% (2)	0% (0)	18.18% (2)
<b>BVD + Epirrubicina</b>	22.2% (2)	0% (0)	18.18% (2)
<b>BVD + Dexametasona</b>	11.1% (1)	0% (0)	9.1% (1)

En el LNH se utilizaron múltiples esquemas de quimioterapias que dependieron del tipo de LNH (Tabla 5). El régimen más utilizado fue R-CHOP en el 41.5% de los pacientes, seguido de CVAD en el 11%, CHOP, RICE y glucocorticoide con ciclofosfamida en el 5.6%, prednisona con clorambucil y prednisona como monoterapia en el 3.7%, y COP, CEOP/NEOP, ciclofosfamida con Rituximab y Rituximab como monoterapia en el 1.8%.

Tabla 5. Esquemas de quimioterapia en LNH

Quimioterapia	Linfoma difuso de células B grandes	Linfoma folicular	Linfoma de células del manto	Linfoma de MALT	Linfoma de Burkitt	Linfoma anaplásico de células T grandes	Linfoma de células T	Micosis fungoide	Total
<b>CHOP</b>	3.7% (2)	0%	0%	0%	0%	0%	1.8% (1)	0%	5.6% (3)
<b>RCHOP</b>	33.9% (18)	7.5% (4)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	41% (22)
<b>COP</b>	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1.8% (1)	1.8% (1)
<b>Metotrexate intratecal</b>	3.7% (2)	1.8% (1)	0%	0%	1.8% (1)	0%	0%	0%	7.5% (4)
<b>RICE</b>	3.7% (2)	1.8% (1)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5.6% (3)
<b>CEOP/NEOP</b>	1.8% (1)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1.8% (1)
<b>CVAD</b>	5.6% (3)	0%	1.8% (1)	1.8% (1)	0%	0%	1.8%(1)	0%	11% (6)
<b>Prednisona-Clorambucil</b>	0%	1.8% (1)	1.8% (1)	0%	0%	0%	0%	0%	3.7% (2)
<b>Prednisona</b>	0%	0%	0%	0%	0%	1.8% (1)	0%	1.8% (1)	3.7% (2)
<b>Glucocorticoide Ciclofosfamida</b>	0%	0%	0%	0%	0%	1.8% (1)	3.7%(2)	0%	5.6% (3)
<b>Rituximab-Ciclofosfamida</b>	0%	0%	1.8% (1)	0%	0%	0%	0%	0%	1.8% (1)
<b>Rituximab</b>	0%	1.8%(1)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1.8% (1)

#### Respuesta al Tratamiento

La respuesta al tratamiento en el LH fue con remisión completa en el 90.9% de los casos y enfermedad progresiva en el 9.1% de los pacientes. Mientras que en el LNH, la respuesta al tratamiento fue con remisión completa en el 81.1%, remisión parcial en el 5.7%, enfermedad estable en el 3.8% y una enfermedad progresiva en el 9.4% de los pacientes. Por lo tanto no hubo una diferencia significativa entre las respuestas de ambas enfermedades (Tabla 6).

Tabla 6. Tasa de respuesta en LH y LNH

Tasa de Respuesta	Linfoma de Hodgkin	Linfoma no Hodgkin	Total	P
<b>Remisión Completa</b>	90.9% (10)	81.1% (43)	82.8%(53)	0.48
<b>Remisión Parcial</b>	0%	5.7% (3)	4.7%(3)	0.57
<b>Enfermedad estable</b>	0%	3.8% (2)	3.1% (2)	0.65
<b>Enfermedad progresiva</b>	9.1% (1)	9.4% (5)	9.4% (6)	0.84

Las pruebas utilizadas fueron la X2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher

## Libre de Enfermedad

En el LH, el 90.9% de los pacientes lograron encontrarse libre de enfermedad, mientras que en el LNH el 84.6%. No hay una diferencia significativa entre las dos enfermedades, ya que los porcentajes de pacientes libres de enfermedad son semejantes (Tabla 7).

Tabla 7. Porcentaje de pacientes con periodos libres de enfermedad en LH y LNH

Libre de Enfermedad	Linfoma de Hodgkin	Linfoma no Hodgkin	Total	P
<b>Si</b>	90.9% (10)	84.6% (44)	86%(55)	0.6
<b>No</b>	9.1% (1)	15.4% (8)	14%(9)	0.5

Las pruebas utilizadas fueron la X2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher

## Sobrevida

La media de sobrevida para el LH es de 51.6 meses, mientras que para el LNH es de 56.4 meses, por lo que no hay diferencia significativa entre los dos grupos (Tabla 8). En los pacientes que tuvieron una respuesta completa al tratamiento la media de sobrevida fue 65.8 meses, mientras que los pacientes que tuvieron una respuesta parcial al tratamiento la media de sobrevida fue 19.9 meses. Los casos con enfermedad estable y enfermedad progresiva presentaron una media de sobrevida de 24 y 2.2 meses, respectivamente. Existe una diferencia significativa entre las diferentes respuestas (Tabla 9).

Tabla 8. Media de sobrevida en LH y LNH

Sobrevida(meses)	Linfoma de Hodgkin	Linfoma no Hodgkin	P
<b>Media</b>	51.6 (3.9 -108)	56.4(0 -264)	0.5

Se utilizó una prueba T de Student

Tabla 9. Media de sobrevida según la tasa de respuesta

Sobrevida(meses)	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Enfermedad Estable	Enfermedad Progresiva	P
<b>Media</b>	65.8 (12-264)	19.9(12-36)	24(12-36)	2.2(0-6)	0.02

Se utilizó la prueba de ANOVA

Los pacientes que no presentaron recurrencia tuvieron una media de sobrevida de 46.8 meses, los casos que tuvieron una recurrencia la media de sobrevida fue de 68.4 meses, y los que tuvieron dos o más recurrencias la media de sobrevida fue de 151.2 meses (Tabla 10).

Tomando en cuenta el número de tratamientos que han recibido los pacientes, la media de sobrevida es de 15.6 meses en los pacientes sin tratamiento, 49.2 meses en los pacientes con un tratamiento, 69 meses en los pacientes con dos tratamientos y 151 meses en pacientes que recibieron 3 o más tratamientos. La diferencia de sobrevida entre el número de tratamientos es estadísticamente significativa (Tabla 11).

Tabla 10. Media de sobrevida vs número de recurrencias

Sobrevida(meses)	Sin Recurrencia	1 Recurrencia	2 o más Recurrencias	P
<b>Media</b>	46.8 (0 -144)	68.4 (36 – 192)	151.2 (72 - 264)	0.03

Se utilizó una prueba de ANOVA

Tabla 11. Media de sobrevida vs número de tratamientos

Sobrevida(meses)	sin Tx	1 Tx	2 Tx	>3 Tx	P
<b>Media</b>	15.6 (0 - 36)	49.2 (9.6 – 144)	69 (36 -192)	151 (72 – 264)	0.027

Se utilizó una prueba de ANOVA

## DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue describir cuáles son las variables clínicas y demográficas de los pacientes con LH y LNH del CEDHEO. El análisis de las características demográficas de nuestra población arrojó hallazgos similares a los reportados en la literatura. Se encontró un ligero predominio del sexo masculino en el LNH, mientras que en el LH, hubo una leve mayoría del sexo femenino. En cuanto a la edad se observó que en el LH la media de edad fue de 43.4 años, con un rango entre 14 y 84 años lo que sugiere que la enfermedad se presentó tanto en adolescentes como en ancianos. En el LNH la media de edad fue de 60 años, con una mínima de 30 años y una máxima de 89 años. En cuanto a la edad de presentación, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de linfomas, como se documenta en la literatura; **Error! Marcador no definido..**

En cuanto a las características clínicas, el LNH se encontró al momento del diagnóstico en un estadio avanzado, estadio IV (39.6%), seguidos del estadio II. Mientras que en el LH la mayoría se halló en estadio II (54.5%), seguido del estadio IV. La media del tamaño de la masa tumoral fue 6 cm y 4.8 cm en el LH y LNH, respectivamente; solo dos pacientes con LH y tres pacientes con LNH presentaron una masa tumoral voluminosa (>10cm).

Como reporta la literatura; **Error! Marcador no definido.**, el LH se manifiesta clínicamente con adenomegalias. En este estudio el 100% de los pacientes las presentaron, sin embargo, el 36.3% manifestó afección extranodal, llegando a encontrar hasta 3 zonas extranodales involucradas. El LNH puede tener una presentación intranodal, extranodal o ambas<sup>1</sup>. Encontramos que el 81.8% tuvo afección ganglionar y el 75.5% afección extranodal, llegando a encontrar hasta 7 regiones extranodales lesionadas simultáneamente. En cuanto a la presentación extranodal, se hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos enfermedades.

La localización del LH varía considerablemente de paciente a paciente, sin embargo se encontró que el primer lugar de presentación fue el mediastino, seguido del mesenterio, región supraclavicular y región cervical. Los órganos extranodales más afectados fueron bazo, pulmón y médula ósea. En el LNH la zona más afectada fue el mesenterio; en segundo lugar, mediastino y región cervical; en tercer lugar, región retroperitoneal. Los órganos extranodales más afectados fueron médula ósea, bazo, estómago, intestino, pulmón, piel y colon. Tras el análisis de la frecuencia de presentación del linfoma en las diferentes localizaciones, se encontró que en la región supraclavicular existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos tipos de neoplasias, manifestándose más frecuentemente en el LH.

En el LH avanzado los estudios de laboratorio (hemoglobina, leucocitos totales, linfocitos y albúmina) son algunos de los factores utilizados para determinar el pronóstico del paciente (IPFP); **Error! Marcador no definido.**, mientras que en el índice pronóstico del LNH (IPI) no se consideran; **Error! Marcador no definido.** Sin embargo en este estudio se realizó un análisis sobre la hemoglobina, leucocitos totales, linfocitos y albúmina que presentaron los pacientes al hacer el diagnóstico del LH y LNH. Analizando estos resultados podemos determinar que no hubo diferencias en los niveles de hemoglobina, leucocitos totales, linfocitos y albumina en los pacientes con LH y LNH.

La deshidrogenasa láctica (LDH) es un factor que se considera en el IPI; **Error! Marcador no definido.**, pero no en el IPFP; **Error! Marcador no definido.** Al analizar LDH, se observa que a pesar de haber una tendencia a la elevación de esta enzima en pacientes con LH, esta diferencia no alcanza significancia estadística. También se analizó la elevación de la B2 microglobulina, quien tuvo una tendencia a encontrarse elevada en los pacientes con LNH, pero no encontramos una diferencia estadísticamente significativa. Al medir la media de B2 microglobulina, no hubo discrepancia entre un linfoma y otro. Otra enzima analizada fue la proteína C reactiva (PCR), que es un reactante de inflamación. Ésta se encontró igualmente elevada en los dos linfomas.

Otro factor importante para el pronóstico del LNH es el estado funcional del paciente, el cual es valorado con el ECOG (Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperador del Este)<sup>ii</sup>; éste es de mal pronóstico si es mayor o igual a 2. En el estudio valoramos el estado funcional de los pacientes con LH y

LNH. Todos los pacientes con LH tenían un estado funcional aceptable, mientras que aquellos con LNH sólo el 15.1% tuvo un ECOG mayor a 2.

Como se había mencionado, el IPFP es el índice pronóstico internacional utilizado para medir la libre progresión del LH en 5 años. Se considera que el pronóstico libre de progresión a 5 años es del 84% si no presenta factores y del 77% si tiene un factor. El 63.6% de los pacientes con LH presentaron uno o dos factores, por lo tanto tienen un pronóstico favorable a 5 años.

El índice pronóstico para los pacientes con LNH es el IPI, mientras que para aquellos con linfoma folicular es el FLIPI; **Error! Marcador no definido.** El 26% de los pacientes con LNH tuvieron un riesgo bajo, teniendo un sobrevida a 5 años de 73%; el 28% tuvieron un riesgo intermedio bajo, con un pronóstico de sobrevida de 51%; el 31% presentaron un riesgo intermedio alto, con una sobrevida de 43%; mientras que el 13.3% tuvo un IPI alto, con una sobrevida de 26%; **Error! Marcador no definido.** En los pacientes con linfoma folicular, 37.5% presentó un riesgo bajo, con 91% y 71% de sobrevida a 5 y 10 años, respectivamente; de la misma forma, el 37.5% presentó un riesgo intermedio, con 78% y 51% de sobrevida a 5 y 10 años, respectivamente; el 25% de los pacientes tuvo un riesgo alto, con 52% y 36% de sobrevida a 5 y 10 años, respectivamente; **Error! Marcador no definido.** Por lo que podemos concluir que a mayor número de factores de mal pronóstico, mayor riesgo y menor sobrevida.

Los dos tipos de linfomas pueden expresarse asociado a infecciones; **Error! Marcador no definido.** En este estudio no se encontró ninguna infección en pacientes con LH, sin embargo, nueve pacientes con LNH la presentaron. La infección más frecuentemente encontrada fue por VIH; en segundo lugar, H. pylori; por último, VHB, CMV y EBV. De la misma forma, LH y LNH pueden manifestarse asociados a medicamentos inmunosupresores; **Error! Marcador no definido.** En este estudio se detectó a dos pacientes con LNH que se encontraban tomando Ciclofosfamida.

En todos los casos, tanto de LH como de LNH, se hizo un diagnóstico inmunohistológico. La frecuencia de presentación de los subtipos de LH documentada en la literatura es: esclerosis nodular (70%), celularidad mixta (20 a 25%), predominio linfocítico (5%) y depleción linfocitaria (menos de 1%)<sup>iii</sup>. En este estudio los subtipos de LH encontrados fueron esclerosis nodular y celularidad mixta, teniendo una frecuencia de presentación semejante a los resultados publicados. No se encontraron casos de predominio linfocítico y depleción linfocitaria.

En el LNH, los resultados del estudio tuvieron una presentación similar a lo documentado por la literatura<sup>iv</sup>. El linfoma difuso de células B grandes fue el tipo más común, seguido del linfoma folicular; en tercer lugar, linfoma de células del manto, linfoma de MALT y linfoma de células T.

En cuanto al tratamiento, los pacientes con LH recibieron en su mayoría quimioterapia de manera exclusiva, sin embargo, a un paciente se le trató con terapia combinada (quimioterapia, radioterapia y cirugía). La quimioterapia más utilizada fue ABVD, pero también se trató con AVB más Procarbazona, BVD más Epirubicina y BVD más Dexametasona.

En el LNH se administraron múltiples regímenes de tratamiento (Tabla 3), que dependieron del tipo. El método más utilizado fue la quimioterapia como monoterapia, seguido de quimioterapia más radiación al campo afectado y por último, la quimioterapia con cirugía. En seis de los pacientes el abordaje terapéutico fue observar el comportamiento de la enfermedad; a un paciente se le administró tratamiento consolidativo con trasplante de médula ósea. Los pacientes que consumían inmunosupresores, se les disminuyó la dosis del inmunodepresor. Los pacientes con infecciones asociadas al linfoma, los abordajes terapéuticos fueron variados. Se trataron con quimioterapia o quimioterapia con radioterapia, sin embargo, al 90% se le administró tratamiento contra la infección. Los esquemas de quimioterapia utilizados dependieron del tipo de LNH que presentaba el paciente, pero el régimen más utilizado fue R-CHOP, seguido de CVAD, CHOP, RICE y glucocorticoide con ciclofosfamida.

La respuesta al tratamiento en cualquier tipo de linfoma se puede presentar como remisión completa, remisión parcial, enfermedad estable o enfermedad progresiva. La mayoría de los pacientes con LH y LNH presentaron remisión completa con el esquema de tratamiento que se les administró, por lo tanto desapareció toda evidencia de presencia tumoral, tanto por clínica como por estudios de gabinete<sup>v</sup>. La respuesta con remisión parcial o con enfermedad estable se presentó en el mínimo de la

población para LNH, mientras que no se encontró en el LH. La respuesta con enfermedad progresiva solamente se manifestó en el 9% para ambas enfermedades. Como hubo una tasa de respuesta similar en los pacientes con LH y LNH, no encontramos diferencia en el porcentaje de pacientes que se encontraron libres de enfermedad posterior al tratamiento.

La sobrevida de los pacientes con LH no varió con respecto a los de LNH. Se comparó la media de sobrevida con la tasa de respuesta; encontramos que los pacientes con mayores meses de sobrevida presentaron una remisión completa, seguido de enfermedad estable; en tercer lugar, aquellos que obtuvieron una remisión parcial; por último, los pacientes con menor sobrevida son los que manifiestan una enfermedad progresiva, tal como está reportado en la literatura.

Se comparó las veces que recurrió la enfermedad y el número de tratamientos con la sobrevida, en los pacientes que se encontraron libres de enfermedad. Resultando que los pacientes con mayor sobrevida tuvieron un mayor número de recurrencia. Así mismo, los pacientes con mayor sobrevida también requirieron un mayor número de tratamientos.

---

<sup>i</sup> Jürgen Rademaker MD, Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphomas, *Radiol Clin N Am* 45 (2007) 69–83

<sup>ii</sup> Oken, MM, et al. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649.

<sup>iii</sup> Cozen, W, Katz, J, Mack, TM. Risk patterns of Hodgkin's disease in Los Angeles vary by cell type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1:261.

<sup>iv</sup> Matasar M. MD MSa, Zelenetz A. MD, PhD, Overview of Lymphoma Diagnosis and Management, *Radiol Clin N Am* 46 (2008) 175–198

<sup>v</sup> Cheson B. MD, Staging and Evaluation of the Patient with Lymphoma, *Hematol Oncol Clin N Am* 22 (2008) 825–837

## **CONCLUSIÓN**

En este estudio analizamos y describimos las características clínicas, los índices pronósticos, el tratamiento, la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con LH y LNH del CEDHEO del Hospital Español. Se compararon nuestros datos con los de la literatura y se obtuvieron resultados similares. En general podemos decir que los pacientes que se detectan en estadios tempranos, con índices pronósticos de bajo riesgo tienen una evolución más favorable para las dos enfermedades.