



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA, DIVISION DE POSGRADO

TITULO DE TESIS:

SEGUNDAS NEOPLASIAS EN LINFOMA NO HODGKIN

TESIS QUE PARA OBTENER TITULO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

ALFREDO HECTOR FRANCISCO DE LA TORRE LUJÁN

TUTOR. DRA. MYRNA GLORIA CANDELARIA HERNANDEZ

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2013



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.

INDICE	
I.	PROBLEMA.....2
II.	MARCO TEORICO.....3
	1. INTRODUCCIÓN.....3
	2. SEGUNDAS NEOPLASIA.....3
	2.1. DEFINICIÓN DE SEGUNDA NEOPLASIA.....3
	2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE SEGUNDA NEOPLASIA.....4
	2.3. ETIOLOGÍA DE SEGUNDA NEOPLASIA.....5
	2.3.1. ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA.....6
	2.3.2. ASOCIADO A RADIOTERAPIA.....7
	2.3.3. PROBLEMAS EN PEDIATRIA.....8
	2.3.4. SINDROMES HEREDITARIOS.....9
	3. LINFOMA NO HODGKIN (LNH).....9
	3.1 DEFINICIÓN DE LNH.....9
	3.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LNH.....10
	3.3 ETIOLOGIA DE LNH10
	3.4 CUADRO CLINICO.....11
	3.5 MORFOLOGÍA.....12
	3.6 INMUNOHISTOQUIMICA.....14
	3.7 MARCADORES MOLECULARES Y GENETICA.....16
	3.8 PRONOSTICO.....16
III.	PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....20
IV.	JUSTIFICACIÓN.....21
V.	OBJETIVOS.....22
	• OBJETIVO GENERAL.....22
	• OBJETIVOS ESPECIFICOS.....22
VI.	MATERIAL Y METODOS.....23
	A. DISEÑO DE EXPERIMENTO.....23
	B. UNIDAD DE OBSERVACIÓN.....23
	C. UNIVERSO DE TRABAJO.....23
	D. CALCULO DE LA MUESTRA.....23
	E. VARIABLES.....23
	F. ESTRATEGIA DE TRABAJO.....29
	G. CRITERIOS DE INCLUSIÓN29
	H. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN30
	I. ANALISIS ESTADISTICO.....30
VII.	RESULTADOS.....31
VIII.	DISCUSIÓN.....36
IX.	BIBLIOGRAFIA.....38

I. PROBLEMA

Las Segundas neoplasias son un problema en pacientes que han sobrevivido a un primario, en muchas ocasiones con consecuencias del tratamiento recibido previamente como radioterapia o quimioterapia, pero existen pacientes con síndromes hereditarios de cáncer que son susceptibles a presentar múltiples primarios, también puede influir el ambiente, los factores del huésped e interacciones entre los genes.

Debido a que actualmente la expectativa de vida después de tener cáncer ha aumentado gracias a nuevos esquemas de tratamiento y el uso de terapias blanco la incidencia de este problema se ha aumentado a nivel mundial llegando a ser de un 10% de acuerdo a estadísticas de Estados Unidos, aunque algunos investigadores han postulado que pudiera ser mayor.

Los Linfomas No Hodgkin representan una patología frecuente en donde casi no se publica sobre segundas neoplasias, y no existe ninguna publicación de población mexicana o de latinoamérica. Ya que el tratamiento de esta patología ha mejorado notablemente su supervivencia es importante saber que tan frecuente se ven segundas neoplasias y cuáles son las más frecuentes

II. MARCO TEORICO

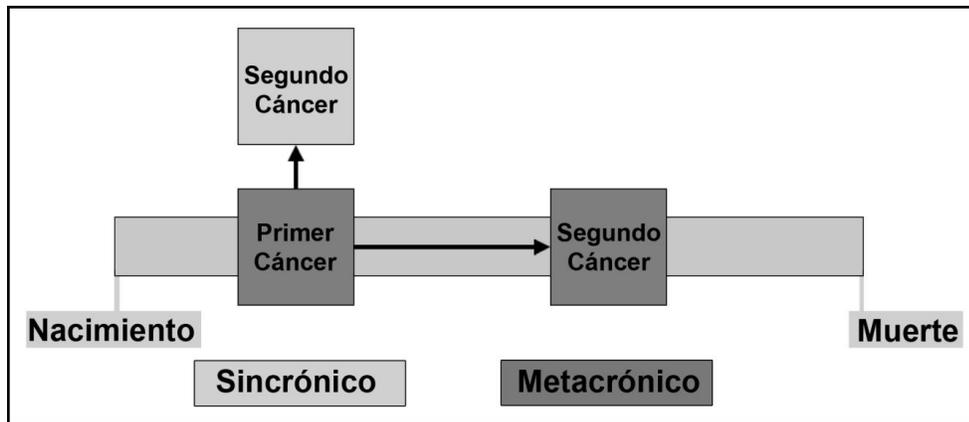
1. INTRODUCCIÓN

La neoplasia es la proliferación anormal de las células de un tejido. Los individuos afectados por una primera neoplasia maligna tienen un mayor riesgo de desarrollar una segunda, Las Segundas Neoplasias han aumentado a nivel mundial ya que la supervivencia a 5 años de los pacientes, en los Estados Unidos (EU) se reporta que ha aumentado de 1976 cuando era de 50% a 66% en el 2002 en población adulta, y aproximadamente de 59% a 10 años (1), por lo que ahora se ven los efectos secundarios a largo plazo de los tratamientos que recibieron los pacientes, El Dr. Lynch presento información de 1973 a 1999 de 9 bases de datos del Surveillance Epidemiology End Results (SEER) en los EU en donde encuentra un 10% de segundas neoplasias sin embargo hace menciona que esta cifra pudiera ser mayor (2). La Quimioterapia con o sin Radioterapia son el estándar de tratamiento para tratamiento del Linfoma No Hodgkin (LNH) debido a las mejoras en detección y el tratamiento han aumentado la supervivencia de estos pacientes, por lo que las Neoplasias Secundarias son de esperarse en esta población (3)

2. SEGUNDAS NEOPLASIAS

2.1. DEFINICIÓN DE SEGUNDA NEOPLASIA

Segunda neoplasia (SN) es aquella que ocurre posterior a un diagnóstico de cáncer, y pudiera caer en dos categorías, sincrónica es aquella de otro extirpe histológico, que se presenta al mismo tiempo que la primera o en los primeros dos meses de acuerdo a criterios de SEER. Y metacronica que se diagnostica 2 meses posteriores a la neoplasia primaria (Fig.1) (2) Una excepción a esta regla son los adenocarcinomas de la próstata múltiples y los carcinomas de células transicionales de vejiga que se consideran una cada uno como una sola neoplasia.



(Fig.1)

2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE SEGUNDA NEOPLASIA

Basándose en 9 bases de datos de cáncer del SEER de EU (Fig.2) se encontraron 2 millones de pacientes con una supervivencia mayor a 2 meses, 390,000 de los cuales fueron más de 10 años. En donde se encontró que los supervivientes tenían un riesgo de 14% mayor de desarrollar una segunda neoplasia comparados con la población general, se encontraron en este estudio 185,407 casos de SN. En este mismo estudio se encontró que el riesgo era mayor en los primeros 5 años y tenía tendencia a bajar en los que tenían una supervivencia mayor (1)

Comentario [DMGCH1]: más

Riesgo de Neoplasias subsecuentes de acuerdo a estadística de SEER 1973-2000.

Edad al Diagnostico	Total			Masculino			Femenino		
	O	O-E	EAR	O	O-E	EAR	O	O-E	EAR
Todos	185.407	1.14	21	100,428	1.11	22	84.979	1.17	21
0-17	351	6.13	15	176	6.44	15	175	5-84	15
18-29	1,401	2.92	22	562	3.39	22	839	2.67	23
30-39	4,909	2.37	39	1,530	2.88	40	3,379	2.20	38
40-49	13,537	1.61	39	4,466	1.83	52	9,071	1.52	34
50-59	34,159	1.27	32	15,957	1.33	46	18,202	1.21	24

60-69	62,286	1.13	23	35,986	1.11	25	26,300	1.14	22
70-79	52,321	1.02	4	32,416	1.00	0	19,902	1.05	9
80-115	16,443	0.92	-19	9,332	0.02	-26	7,111	0.93	-14

O(observado), O-E(Observado sobre esperado), EAR (Excess Absolute Risk por cada 10,000 casos)
(Fig.2)

De un total de 73,958 pacientes con LNH se encontró 5,490 casos de SN, un riesgo de 14% mayor que la población general, el riesgo no se modificó por raza o género, pero se encontraron más casos entre los 30 a 49 años de edad. La principal SN fue cáncer de pulmón seguido de boca, labio y riñón. (4)

Comentario [DMGCH2]: modificó

Comentario [DMGCH3]: género

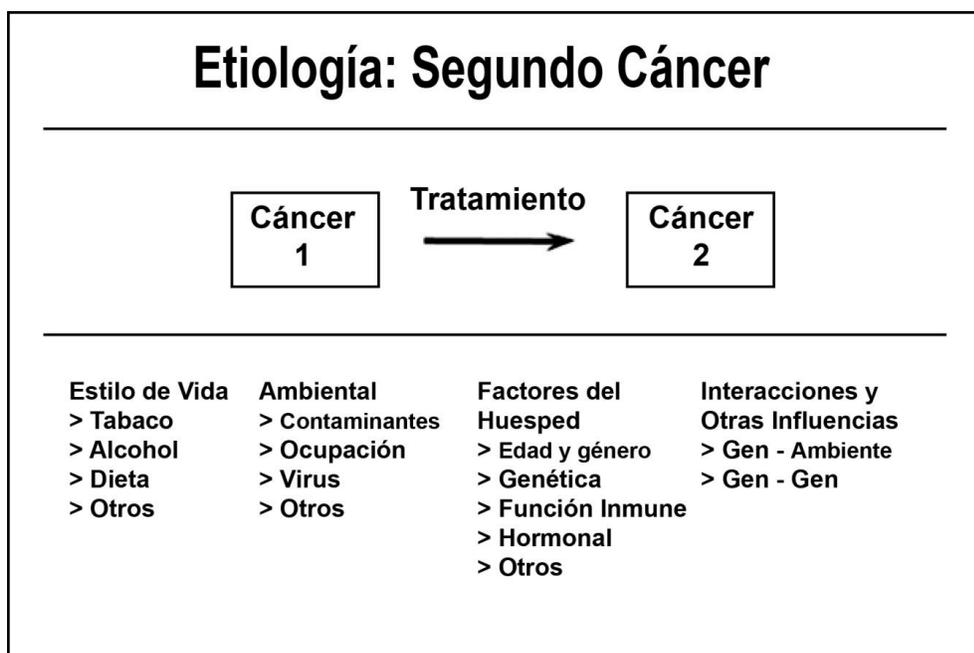
2.3. ETIOLOGÍA DE SEGUNDA NEOPLASIA

La primera asociación entre la quimioterapia y una segunda neoplasia se reportó en 1970 por Kyle y Col. Cuando se describió el caso de una Leucemia Mieloide Aguda posterior a tratamiento de un paciente con Mieloma Múltiple, a la fecha hay relación entre el uso de agentes alquilantes y el desarrollo de SN, asociándose con Cáncer de Vejiga, Sarcomas y Cáncer de pulmón. La leucemia mieloide aguda se asocia a agentes alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II con riesgo de presentarse hasta 5 a 10 años después de su uso.(5) El uso en altas dosis de Radioterapia en pacientes con Linfoma de Hodgkin, Cáncer de testículo, cáncer cervicouterino y cáncer de mama se asocia a presentar una SN, siendo dependiente de la dosis que recibió y del sitio en donde se dio tratamiento. Aunque se sabe por varios estudios que la exposición a quimioterapia y radioterapia previa son los principales factores descritos para presentar una SN, Se debe considerar que en el caso principal de los tumores sólidos pudieran coexistir otros factores que hacen al huésped susceptible a presentar dicha patología, entre los factores que se han descrito 4 entre ellos, estilo de vida, ambientales, factores del huésped y factores de interacción. (fig.3) Dentro de los Factores de estilo de vida podemos encontrar el tabaco, el alcohol, la

Comentario [DMGCH4]: considerar

dieta. Los factores ambientales se refieren a los contaminantes, la ocupación y virus. Los factores del huésped son edad, género, genética, función inmune y hormonal, Los factores de interacción habla de cómo los genes interactúan entre ellos y con el ambiente.

(6)



(Fig.3)

2.3.1. ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA

Existen 4 estudios en la literatura que hablan específicamente sobre la relación el uso de quimioterapia en LNH y segundas neoplasias (Fig.4) (3,7,8,9)

Pacientes	Casos	RR	Incidencia	Linfoma	Tiempo	Población
2,456 (a)	123	1.3	5.00%	LNH	1973-2000	Cohorte Britanica
43,145 (b)	3,008	1.92	6.97%	LLC, LF, LDCGB	1992-2006	SEER 11 Bases EU
77,876 (c)	5,638	1.14	7.23%	LNH	1973-2001	NCI EU
3,412 (d)	118	1.32	3.45%	LNH	1990-2006	Tianjin, China

- (a) Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1568 – 1574
- (b) Morton LM, Curtis RE, Linet MS, et al. Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4935 – 4944.
- (c) Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, et al. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 107: 108– 115.
- (d) Yuanlin Xu, Huaqing Wang, et al Risk of second malignant neoplasms after cyclophosphamide-based chemotherapy with or without radiotherapy for non Hodgkin lymphoma, *Leukemia & Lymphoma*, July 2013; 54(7): 1396 1404

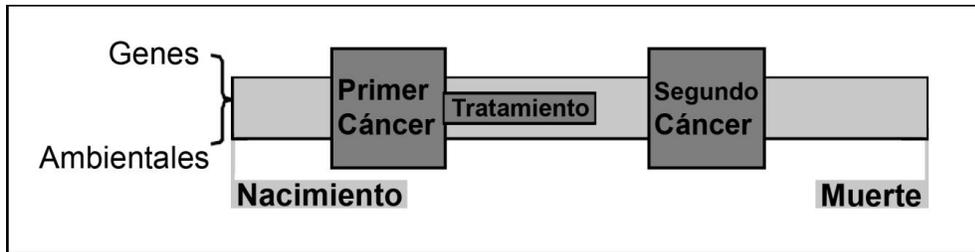
Estos artículos han mostrado que la Radioterapia en una dosis mayor de 40 Gy confiere mayor riesgo de SN, el uso de ciclofosfamida a dosis mayores de 11,200mg por m² tienen mayor riesgo leucemogenico y no se ha demostrado que Rituximab u otros medicamentos estuvieran asociado en este tipo de pacientes y el riesgo de SN. La leucemia y SMD fueron de mayor incidencia en esta población, seguido de cáncer de pulmón. (3)

2.3.2. ASOCIADO A RADIOTERAPIA

En cuanto a la Radioterapia ionizante se sabe que tiene relación con el riesgo de leucemia aguda pero se sabe poco sobre la asociación con LNH, existe un estudio que comparo los LNH segundos primarios y la relación con la radioterapia previa al linfoma se reviso 9 bases de datos de SEER de 1981 al 2007 encontrando 5590 LNH secundarios a un tumor sólido. Se encontró que había un aumento del riesgo relativo a 1.13 en los pacientes de cáncer de pulmón y en aquellos con cáncer de próstata, aunque dicho

Comentario [DMGCH5]: sólido

estudio hace la aclaración de que sus resultados son limitados para poder hacer una relación franca entre radioterapia previa y la presencia de un LNH secundario.(10)



(Fig.4)

2.3.3. EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En poblaciones pediátricas con LNH los estudios muestran que los efectos a largo plazo de los supervivientes son (11):

Efecto Secundario	Tratamiento Asociado	Factores asociados con mayor riesgo
Déficit Neurocognitivo	Radioterapia a cráneo	Femenino, edad joven, dosis
Hipotiroidismo	Radioterapia a cuello	Dosis y Femenino
Hipogonadismo	Alquilantes, Radioterapia a cráneo o pelvis	Masculino, pubertad, dosis de alquilantes
Osteopenia, Osteoporosis	Esteroides, Metotrexate, Radioterapia	Déficit de Hormona crecimiento
Necrosis Avascular de hueso	Esteroides, Radioterapia	Déxametasina, masculino, adolescente
Tumor SNC	Radioterapia a cráneo	Dosis
SMD o LAM secundarios	Agentes alquilantes, Inhibidores de topoisomerasa II	Edad mayor y Dosis
Cáncer de piel	Radioterapia	Dosis y exposición al sol
Cardiomiopatía	Antraciclicos	Dosis acumulada, Femenino, Mayor de 5 años de edad al tratamiento
Anormalidades dentales	Radioterapia a cráneo	Edad Joven al tratamiento

2.3.4. SINDROMES DE CANCER HEREDITARIOS

Síndrome de Li-Fraumeni es un paradigma de la predisposición a cáncer debido a la presencia de múltiples neoplasias, tanto en niños como adultos. En 1969 se identificaron 4 familias que presentaban rhabdomyosarcomas en la infancia entre hermanos y primos dichas familias tenían historia de cáncer de mama y otras neoplasias. Este síndrome ocurre en la mayoría de las familias que cumplen los criterios clásicos de la enfermedad con mutaciones del gen TP-53. Los criterios clásicos son un caso índice con sarcoma diagnosticado antes de los 45 años, un familiar de primer grado con cualquier tipo de cáncer antes de 45 años de edad, un familiar de primero o segundo grado con cualquier cáncer antes de los 45 años de edad o un sarcoma a cualquier edad.

Existen síndromes tipo Li-Fraumeni de acuerdo a la definición de Eeles son dos familiares de primero o segundo grado con cualquier grado de cáncer relacionado a síndrome de Li-Fraumeni. (12)

3. LINFOMA NO HODGKIN

3.1. DEFINICIÓN DE LINFOMA NO HODGKIN

Linfoma no Hodgkin (LNH) se refiere a aquellas enfermedades malignas del sistema linfático, a excepción de la Enfermedad de Hodgkin

Linfoma Folicular (LF) Neoplasia compuesta de células B, centro germinales que por lo regular tiene un patrón folicular con crecimiento lento y pocas manifestaciones sistémicas

Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es una neoplasia de células linfoides B grandes con un núcleo de tamaño normal o 2 veces mayor que el núcleo de un linfocito normal, con un patrón de crecimiento difuso (13)

3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LNH

El LNH es la 7ª causa de cáncer en hombres y la 6ª causa en mujeres en EU, se estiman 15 a 20 casos/100 000, afecta a Adultos entre los 50 a 70 años se presenta más en Hombres y en caucásicos, 90% son de extirpe B. Los mas comunes son el LDCGB y LF (fig. 2) representando el 30% y 22.6% de los casos respectivamente.(14,15)

Tipo linfoma	%
DCG	30.6 %
Folicular	22.1 %
MALT	7.6 %
Linfoma linfocítico/LLC	6.7 %
Manto	6.0 %

Un Estudio realizado por Rizo y Colaboradores en el Instituto Nacional de Cancerología muestra la misma tendencia de presentación en nuestra población en donde de un total de 2044 pacientes con neoplasias hematológicas se presentaron 658 con LDCGB y 58 con LF (16)

3.3. ETIOLOGÍA DE LNH

La etiología de los LNH continua siendo desconocido. Usualmente aparece **de novo** (primario) pero puede presentarse como progresión o transformación de un linfoma indolente (por ejemplo: leucemia linfocítica crónica, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal) a una forma agresiva como LDCGB. La historia de inmunodeficiencia es un importante factor de riesgo, también se menciona la exposición a ciertos virus como Ebstein-Barr como factor para desarrollo de LNH. Sin embargo algunos estudios han

Comentario [DMGCH6]: *de novo* (en itálica)

Comentario [DMGCH7]: han

mostrado que la edad es un factor asociado a la aparición de estas neoplasias, mientras que la exposición a radiación no está tan bien fundamentada como es el caso de leucemia. (13,17)

Comentario [DMGCH8]: está

3.4. CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con LDCGB se presentan con un tumor de rápido crecimiento, ya sea a nivel nodal o extra nodal; la mitad de los pacientes se encuentran en un estadio clínico I ó II, al diagnóstico.

Lo más frecuente es que los pacientes noten el crecimiento ganglionar, sin referir síntomas asociados; pero lo más frecuente es que cursen con dolor o que exista compromiso de algún otro órgano secundario a la compresión ocasionada por el crecimiento ganglionar.

La presencia de síntomas constitucionales es secundaria a la respuesta inflamatoria, que es producida por el linfoma; estas manifestaciones incluyen pérdida de peso, fiebre, diaforesis, hiporexia.

Los sitios extra nodales más frecuentes son: gastrointestinal (estómago y región ileocecal), hueso, testículo, bazo, glándula salival, tiroides, hígado, riñón.

La infiltración a médula ósea se reporta en un 11-27% de los casos.

En el caso del LF, la mayoría de los pacientes se presentan con un estadio clínico 3-4; adenopatía periférica y central (abdominal y torácica), esplenomegalia. Hasta un 40-70% de los casos tiene infiltración a médula ósea.

Lo más característico es una evolución prolongada (en ocasiones años), con la presencia de adenopatía, no dolorosa, en una o más regiones. Es frecuente que las adenopatía disminuyan y/o aumenten de tamaño, también es posible que remitan de forma espontánea.

La presentación extranodal es frecuente, puede involucrar a cualquier órgano; pero los sitios más frecuentes incluyen médula ósea, piel, tracto gastrointestinal, hueso.

La mayoría de los pacientes pueden no presentar síntomas asociados. Pero aquéllos con masa voluminosa, refieren síntomas B (fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso).

Puede existir transformación a una enfermedad más agresiva, en especial en etapas terminales. (13)

3.5. MORFOLOGÍA

En el LDCGB, los ganglios linfáticos muestran un patrón de crecimiento difuso de linfocitos grandes que han sustituido, parcial o completamente, la arquitectura. Existen 3 variables morfológicas comunes y otras menos frecuentes.

- Centrobástica: es la variante más frecuente; las células son de tamaño mediano a grande, con núcleo oval o redondo y cromatina fina, pueden encontrarse 2-4 nucléolos; el citoplasma es escaso, basófilo. En la mayoría de los casos el tumor es polimórfico, con una mezcla de **centroblastos** e inmunoblastos.
- Inmunoblástica: más del 90% de las células de esta variante son inmunoblastos, con un nucléolo central y abundante citoplasma basófilo. También se pueden encontrar inmunoblastos con diferenciación plasmacítica.
- Anaplásica: se caracteriza por células de tamaño muy grande, poligonales, con un núcleo pleomórfico. Las células pueden mostrar un patrón de crecimiento sinusoidal.

Comentario [DMGCH9]: centroblastos

En el LF se pueden distinguir 2 tipos de células, que normalmente se encuentran en el centro germinal). Células de tamaño pequeño a mediano, con un núcleo alargado, angulado, un nucléolo pequeño y escaso citoplasma, llamadas centrocitos. Células de tamaño grande (2-3 veces el tamaño de un linfocito), con un núcleo redondo, frecuentemente multilobulado y cromatina vesicular, 1 ó 3 nucléolos periféricos, un citoplasma escaso, estrecho, llamadas centroblastos.(13)

Grado	Definición
Bajo grado	0=15 centroblastos
1	0-5 centroblastos
2	6-15 cebtroblastos
Alto Grado	>15 centroblastos
3 ^a	Centrocitos presentes
3B	Capas de centroblastos solidas

Los centrocitos predominan en la mayoría de los casos; los centroblastos están siempre presentes, pero en minoría; así que la apariencia es monomórfica la mayoría de las veces. El número de centroblastos varía y es la base para establecer el grado

En el linfoma folicular, el patrón de crecimiento folicular es el que más predomina. Los folículos neoplásicos son poco definidos y usualmente tienen una zona del manto atenuada o ausente. A diferencia de los centros germinales reactivos, donde los centroblastos y centrocitos ocupan diferentes sitios (polarización); en el linfoma folicular, la distribución no es ordenada. En algunas ocasiones los folículos pueden ser grandes, irregulares, semejjando áreas de crecimiento difuso. La presencia de células neoplásicas en áreas interfoliculares es frecuente, estas células frecuentemente son centrocitos.

Un área difusa se define como aquella que carece completamente de folículos; ésta se puede encontrar cuando existe infiltración al mesenterio y en regiones retroperitoneales. Estas áreas se componen principalmente de centrocitos.

Se debe realizar el reporte, por el patólogo, del patrón de crecimiento: folicular (>75%), folicular y difuso (25-75%), focal folicular/ predominio de difuso (< 25%). (13)

Patrón	Proporción Folicular
Folicular	>75%

Folicular y difuso	25-75%
Folicular Focal	<25%
Difuso	0%

3.6. INMUNOHISTOQUIMICA

Expresan marcadores de células B como CD19, CD20, CD22, CD79a; en el 50-70% de los casos se puede demostrar la presencia de marcadores de inmunoglobulina de superficie o citoplasmática. CD30 se puede expresar, especialmente en la variante anaplásica. CD10 se expresa en el 30-60% de los casos; Bcl6, 60-90%; IRF4/MUM1, 35-65%. Se ha encontrado el marcador FOXP1 en casos que no expresan el fenotipo centrogerminal, pero sí BCL6 IRF4/MUM1 en ausencia de la t14;18. La fracción de proliferación (Ki67) por lo regular es mayor del 40%.

De acuerdo a esto, se le ha dividido en centro germinal (CG; CD10, Bcl 6+, MUM1-) y no centro germinal (células B activadas -ABC-; IRF4/MUM1+, CD10-).

En el caso del LF, las células expresan IgS, así como otros marcadores de panel B (CD19, CD20, CD22, CD79), así como Bcl2 +(80-90% en los grados 1-2, pero 50% en grado 3), Bcl6 +, CD10 +, CD5 - y CD43 -. El CD10 se expresa más fuerte en las áreas foliculares que en las interfoliculares; al igual que Bcl6. También se observa positividad para células dendríticas, que forman una malla, éstas expresan CD21 y CD23. (13)

3.7. MARCADORES MOLECULARES Y GENETICA

Marcadores moleculares en LNH	
Linfoma folicular	t(14;18)/Bcl-2

Linfoma de células del manto	t(11;14) Bcl-1/Ciclina D1
LLC	13q14
Linfoma de Burkitt	t(8;14), c-myc
Anaplásico	t(2;5)

En el LDCGB se pueden encontrar rearrreglos de cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulinas, hipermutaciones en las regiones variables.

Existen hipermutaciones somáticas con blanco en múltiples loci, como en los genes de PIMI, MYC, RHOH/TTF y PAX5; las cuales pueden contribuir en la oncogénesis.

Comentario [DMGCH10]: Existen

Hasta el 30% de los casos muestran anomalías en la región 3q27 que codifica para el gen Bcl6; traslocaciones del gen Bcl2 ocurren hasta en el 20-30% de los casos. Los rearrreglos en el gen MYC se pueden observar hasta en el 10% de los pacientes, generalmente se asocia con otras alteraciones genéticas (20% de los casos con alteraciones del gen MYC presentan la t14;18 o ruptura del Bcl6 o ambas); también presentan un índice de proliferación mayor.

En el caso del LDCGB ABC tienen ganancias del 3q, 18q21-q22 y pérdidas del 6q21-q22. Mientras que el LDCGB CG, presenta ganancias del 12q12, así como rearrreglos del gen Bcl2.

El linfoma folicular se caracteriza por la t(14;18)(q32;q21), así como rearrreglos del gen Bcl2, que se encuentran en menor proporción en el LF grado 3. La t14;18 se presenta hasta en el 90% de los casos, al parecer se presenta en linfocitos B (LB) de memoria. Aunque la t14;18 se puede encontrar en personas sanas, lo que sugiere que se deben adquirir otras alteraciones para desarrollar LF. Alteraciones del 3q27 y Bcl6 se han reportado hasta en el 5-15% de los casos, en especial en el LF grado 3B. También se ha

reportado pérdida del 1p, 6q, 10q y 17p; así como ganancias de los cromosomas 1, 6p, 7, 8, 12q, X y 18Q (13, 18, 19)

3.8. ESTADIFICACIÓN

Ann Arbor	
Etapa I	1 nódulo en 1 región o único sitio extra nodal
Etapa II	Dos o más en mismo lado del diafragma. Localización contigua de 1 sitio extralinfático y región linfática (IIE)
Etapa III	Nódulos en ambos lados del diafragma
Etapa IV	Diseminado con uno o más órganos extralinfáticos con o sin involucro de nódulo linfático

(20)

PRONOSTICO

Para identificar los factores pronósticos de los pacientes con LNH, se llevó a cabo un proyecto internacional para correlacionar las características clínicas de 2031 pacientes y su pronóstico. Los siguientes parámetros se asociaron a un peor pronóstico: edad mayor a 60 años, Ann Arbor III ó IV, nivel de DHL por arriba del valor normal, ECOG de 2 ó mayor y la infiltración de 2 ó más sitios extranodales. Con estas variables, se creó el Índice Pronóstico Internacional (IPI), cada factor se le daba el valor de 1 punto y se dividieron a los pacientes en 4 grupos (20)

Factor	RR
Edad > 60 años	1.96
DHL (> del valor normal)	1.85
ECOG 2-4	1.80
EC III ó IV	1.47

Sitios extra nodales >1	1.48
Ajustado para la edad < 60 años	
EC III ó IV	2.17
DHL	1.95
ECOG	1.81

Riesgo		Supervivencia a 5 años
Bajo	0-1	73%
Intermedio bajo	2	51%
Intermedio alto	3	43%
Alto	4-5	26%

Hace 30 años la supervivencia global era de 10 años desde la fecha del diagnóstico. Posterior al inicio del tratamiento con el anticuerpo monoclonal combinado con quimioterapia ha mejorado la supervivencia a 12 hasta 14 años. El curso clínico es extremadamente variable, algunos pacientes tienen una enfermedad agresiva y fallecen en 1 año, mientras que otros pueden vivir más de 20 años, con un curso más indolente. Por lo que se hizo necesario hallar aquéllos factores pronósticos para clasificar a los pacientes de acuerdo a un buen o mal pronóstico. Por lo cual surgió The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), el cual tiene 5 factores pronósticos, basado en las características: edad, estadio clínico, número de regiones nodales afectadas, nivel de hemoglobina y deshidrogenasa láctica (DHL); con lo cual se definen 3 grupos. (20.21)

FLIPI	
Hemoglobina	< 12 g/dL
LHD	Elevada
Ann Arbor	III – IV
Ganglios	> 4
Edad	> 60

Resultados FLIPI		
Riesgo	No.Factores	Supervivencia con FLIPI 2
Bajo	0 – 1	96%
Intermedio	2	80%
Alto	>3	59%

Debido a la introducción de rituximab un anticuerpo monoclonal al tratamiento de este linfoma y ya que la clasificación anterior no podía predecir la supervivencia en estos pacientes de forma posterior se realizó una revisión es este índice pronóstico y se definió el FLIPI2.(22)

FLIPI2	
Característica	Comentario
B2MCG	Más del límite normal
Conglomerado ganglionar	Diámetro mayor a 6 cm del conglomerado de mayor tamaño

MO	Infiltrada
Hb	<12 g/dL
Edad	>60 años

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mejora en esquemas de tratamiento y en los estudios de detección oportuna de cáncer han aumentada las tasas de supervivencia por consecuente se están presentando mas efectos secundarios tardíos entre ellos uno de los más importantes es presentar una segunda neoplasia. Existen ya a nivel mundial varios estudios que relacionan el Linfoma de hodgkin con SN, sin embargo los reportes de LNH y SN son escasos se han hecho en poblaciones anglosajonas y uno reciente en asiáticos. Solo un estudio previo habla sobre tipos específicos de LNH la mayoría engloba a cualquier patología sin ser específico,

No existe en México o Latinoamérica a la fecha un estudio que vea la relación entre los LNH y las segundas neoplasias que mencione cuales son las más frecuentes ni las características demográficas o factores de riesgo probables de estos pacientes.

En nuestro estudio se trata de describir cual es la incidencia de SN en LDCGB y LF en nuestro instituto sus características demográficas y los factores de riesgo que se encontraron en dichos pacientes.

IV. JUSTIFICACION

Poder describir las segundas neoplasias en los pacientes con LDCGB y LF ya que a nivel mundial son los más frecuentes llegando a abarcar hasta el 50% de los LNH y en nuestra población ya se ha descrito en publicaciones anteriores por Rizo y Col. que son en nuestro hospital los LNH más frecuentes son el difuso y el folicular.

Debido a que no existen datos de la incidencia, características demográficas y factores de riesgo asociados a los pacientes en México o Latinoamérica para presentar LNH y SN se llevó a cabo este estudio.

Actualmente nuestros pacientes oncológicos tienen mayor supervivencia y están presentando efectos tardíos de los tratamiento recibidos es necesario saber cuáles son para poder darles un tratamiento oportuno y cuáles son los factores asociados ya que pudieran existir algunos modificables.

V. OBJETIVOS

Objetivo General. Describir las segundas neoplasias asociadas a LDCGB y LF,

Objetivos Específico. Describir los factores de riesgo asociados a segundas neoplasias en LDCGB y LF. Su incidencia y las características demográficas de los pacientes

VI. MATERIAL Y METODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, de la población con diagnóstico de LDCGB y/o LF del Instituto Nacional de Cancerología, México

- a) **Diseño del Experimento:** es un estudio retrospectivo observacional y descriptivo.
- b) **Unidad de Observación:** población con diagnóstico de LDCGB y/o LF del Instituto Nacional de Cancerología, México
- c) **Universo de Trabajo:** el universo de trabajo son 19 pacientes que presentaron segunda neoplasia de 40 a 82 años de edad con el diagnóstico de LDCGB y/o LF
- d) **Cálculo de la muestra:** no fue necesario realizar cálculo de muestra debido a que se trata de un estudio acumulativo en cuanto a pacientes.
- e) **Variables:**
- Antecedentes. miembros de una familia comparten los genes, así como el ambiente, los hábitos y estilos de vida.
 - Tipo de Neoplasia secundaria. Cualquier otra histología a la primaria con diferente código CIE.

- TNM. El sistema TNM es el método de estadiaje de neoplasias desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cáncer) en colaboración con la UICC (Union Internacional Contra Cáncer).desde 1977. Se divide en:

- a) TX El tumor primario no puede ser evaluado T0 No hay evidencia de tumor primario Tis Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos) T1, T2, T3, T4 Tamaño y/o extensión del tumor primario.
- b) NX No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales N0 No existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no se encontró cáncer allí) N1, N2, N3 Complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación).
- c) MX No es posible evaluar una metástasis distante M0 No existe metástasis distante (el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo) M1 Metástasis distante (el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo)

- Estadio Clínico de tumor solido

Estadio	Definición
0	Carcinoma in situ
I, II, III	Los números más altos indican enfermedad más extensa: tamaño mayor del tumor o diseminación del cáncer más allá del órgano en donde se formó originalmente a los ganglios linfáticos vecinos o a los

	órganos adyacentes al sitio del tumor primario
IV	El cáncer se ha diseminado a otros órganos.

- Sincrónica o metacrónica. Sincrónica es aquella de otro extirpe histológico, que se presenta al mismo tiempo que la primera o en los primeros dos meses de acuerdo a criterios de SEER.

Comentario [DMGCH11]: Sincrónica o metacrónica.

Comentario [DMGCH12]: acento

Metacrónica que se diagnostica 2 meses posteriores a la neoplasia primaria

Comentario [DMGCH13]: acento

- Tratamiento para Neoplasia Sólida. Método por el cual se trata su tumor sólido entre los cuales se encuentran Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia, Paliativo, Yodo radioactivo, o combinación de ellos.
- Tipo de Linfoma. Linfoma no Hodgkin (LNH) se refiere a aquellas enfermedades malignas del sistema linfático, a excepción de la Enfermedad de Hodgkin

Comentario [DMGCH14]: sólido

- Linfoma Folicular (LF) Neoplasia compuesta de células B, centro germinales que por lo regular tiene un patrón folicular con crecimiento lento y pocas manifestaciones sistémicas

Comentario [DMGCH15]: folicular con

- Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es una neoplasia de células linfoides B grandes con un núcleo de tamaño normal o 2 veces mayor que el núcleo de un linfocito normal, con un patrón de crecimiento difuso

Comentario [DMGCH16]: plural: sistémicas.

- Radioterapia. La radioterapia es una forma de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa).
- Tratamiento para LNH. Método por el cual se trata el Linfoma ya sea Quimioterapia, Radioterapia o ambas.
- Tiempo entre neoplasias. Lapso de tiempo entre el diagnóstico de la primera neoplasia y el diagnóstico de la segunda neoplasia.
- Exposición a factores de riesgo. La quimioterapia y radioterapia previa son los principales factores descritos para presentar una SN, Se debe considerar que en el caso principal de los tumores sólidos pudieran coexistir otros factores que hacen al huésped susceptible a presentar dicha patología, entre los factores que se han descrito 4 Estilo de Vida, Ambientales, Factores del Huésped y Factores de interacción.
- Tiempo entre exposición y segunda neoplasia. El periodo de tiempo que transcurrió entre la exposición a factores de riesgo previamente mencionados y el diagnóstico de la segunda neoplasia.
- Edad: tiempo que una persona o ser ha vivido desde su nacimiento. El indicador son los años cumplidos. Tipo de variable cuantitativa, nivel de medición de razón (años).
- Sexo: condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los organismos. El indicador es masculino y femenino. Tipo de variable: cualitativa; unidad de medición: masculino o femenino.

- ECOG (Eastern Co-operative Group Performance Scale): se refiere al estado clínico, de acuerdo a las funciones físicas que pueda realizar, en que se encuentra el paciente. La escala cuenta con 5 estadios, que se describen a continuación

Estado general	Definición
0	Asintomático
1	Sintomático, pero puede continuar como paciente ambulatorio
2	Sintomático, pero permanece en cama < 50% en total durante un día
3	Sintomático; permanece > 50% , del total de un día, en cama
4	Bedridden

- Síntomas B: se definen como la presencia de fiebre (>38...3º C) y diaforesis nocturna y pérdida >10% de peso (IMC). Tipo de variable: cualitativa; unidad de medición: sí o no
- Bulky: se refiere a la presencia de tumor grande, que se define de acuerdo al sitio dónde se localiza. Tipo de variable: cualitativa; unidad de medición: sí o no
- Estadio clínico: se refiere a la estadificación, de acuerdo a la escala de Ann Arbor modificado por Cotswold
 - Estadio I: una sola región ganglionar o estructura del sistema linfático.

- Estadio II: 2 ó más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (el mediastino se considera como 1 solo sitio, pero las adenopatías hiliares se consideran como bilaterales)
 - Estadio III: Involucro de 2 ó más regiones a ambos lados del diafragma
 - Estadio IV: infiltración a 1 ó más sitios extra nodales.
- Deshidrogenasa láctica: es una enzima catalizadora, que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo (corazón, hígado, riñones, glóbulos rojos, leucocitos, pulmón, cerebro). Corresponde a la categoría de las oxidorreductasas, dado que cataliza una reacción redox, en la que el piruvato es reducido a lactato gracias a la oxidación de NADH a NAD+. La DHL pasa a la sangre ante toda destrucción de estos tejidos (traumática, infección o neoplasia), por lo que su elevación significa la lesión de un tejido. Valores 105-333 UI/l. Tipo de variable: cualitativa, ya que sólo se reportaba sí se encontraba elevada o no
 - IPI (Índice de Pronóstico Internacional): clasificación pronóstica, importante para predecir cuál puede ser la evolución, duración de la enfermedad. Se publicó en 1993; se encontraron 5 factores pronósticos: Ann Arbor III-IV, edad > 60 años; elevación DHL, 2 ó más sitios extra nodales, ECOG. Se definieron 4 grupos.

Riesgo		Supervivencia a 5 años
Bajo	0-1	73%
Intermedio bajo	2	51%

Intermedio alto	3	43%
Alto	4-5	26%

- **PET-CT:** Tomografía por emisión de positrones. Las indicaciones en el Instituto, son 6 horas de ayuno y niveles de glucosa no > 150 mg/dL. Se utilizó ¹⁸FDG. Se reportó el SUV, en aquéllos estudios que contaban con este reporte. El hipermetabolismo se reporta como difuso, focal, sin aumento o sin especificar. Variable cualitativa; se reportan los hallazgos como: nódulo solitario, múltiples nódulos, bocio, aumento de tamaño heterogéneo, tumor dependiente de tiroides, quiste

f) Estrategia de trabajo. Se realizó una revisión retrospectiva de una cohorte de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, México de Enero del 2007 a Diciembre del 2012 se revisaron los expedientes de pacientes con el diagnóstico de LDCGB y/o LF. Se **revisó** los datos de las variables previamente mencionados de los pacientes que presentaron una segunda neoplasia y tenían diagnóstico de LDCGB, o LF. Se **realizó** una base de datos para hacer análisis de dicha variables.

Comentario [DMGCH17]: revisaron

Comentario [DMGCH18]: realizó (Acento)

g) Criterios de inclusión: se incluyeron aquéllos pacientes que contaban reporte de patología de una neoplasia que fuera diferente al primario, se incluyeron los tumores sincrónicos y metacronicos, debían tener diagnóstico de LDCGB o LF como tumor primario o secundario, **en** un periodo de Enero

Comentario [DMGCH19]: en

de 2007 a Diciembre 2012, Debían tener en el expediente las variables a evaluar.

h) Criterios de exclusión. Pacientes que no tuvieran reporte de patología que confirmara una segunda neoplasia, pacientes que no tuvieran en su expediente las variables a evaluar, pacientes con tumores benignos.

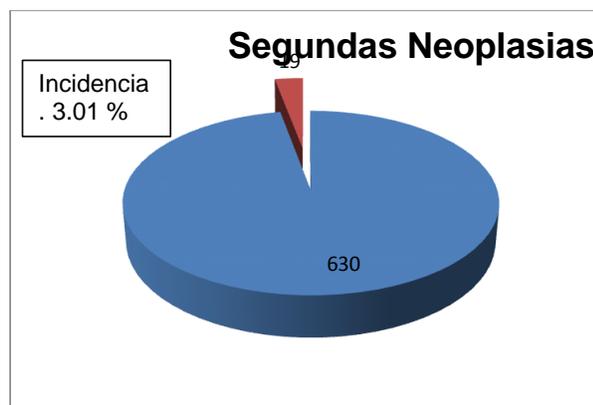
i) Análisis Estadístico. se hizo una descripción de los pacientes.

VII. RESULTADOS

Se realizó una revisión sistémica de forma retrospectiva en los Expedientes Clínicos de pacientes con diagnóstico de LDCGB o LF del Instituto Nacional de Cancerología, México que comprende de un periodo de tiempo de Enero de 2007 a Diciembre de 2012.

Comentario [DMGCH20]: realizó

De un total de 630 pacientes se encontraron 19 casos que presentaron una segunda neoplasia, con una incidencia de 3.01% de presentación de segunda neoplasia en nuestros pacientes, con edades entre 40 a 82 años, de estos pacientes 3 fueron sexo masculino y 16 fueron femenino, 8 pacientes tenían Linfoma Folicular y 11 pacientes tuvieron Linfoma Difuso de Células Grandes B, 3 de las neoplasias fueron sincrónicas y 16 fueron metacronicas, (6 casos se presento primero la neoplasia solida y en 10 casos fue primero el LNH) se presento un caso con 3 neoplasias.



INCIDENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS EN LNH (INCAN 2007-2012)

NS	Neoplasia Solida	TNM	LNH	Estadio de LNH	Edad	Sexo
Metacronica	Cáncer papilar tiroides	T4aNxM0	FOLICULAR	IV-B	54	F
Metacronica	Cáncer de Recto	T2N1M0	LDCGB	I-BE	75	F
Metacronica	Cáncer epidermoide de piel	TisN0M0	FOLICULAR	II-AE	63	M
Metacronica	Cáncer papilar tiroides	T1bNxM0	FOLICULAR	IV-B	65	F
Metacronica	Cáncer epidermoide de piel	T1N0M0	LDCGB	II-AE	80	F
Metacronica	Adenocarcinoma Gástrico	TxNxM0	FOLICULAR	III-B	71	F
Sincronica	Cáncer papilar tiroides	T4aNxM0	FOLICULAR	IV-BX	67	F
Metacronica	Adenocarcinoma de Recto	T3N1M0	DCGB	III-AX	57	F
Metacronica	Cáncer epidermoide de piel	T2N0M0	DCGB	II-B	76	M
Metacronica	Cáncer de mama + melanoma acral	TxN0M0	DCGB	IV-A	51	F
Sincronica	Cáncer de mama	T1cN0M0	DCGB	IV-A	40	F
Metacronica	Cáncer Cervicouterino	TIA1	DCGB	IV-AX	55	F
Metacronica	Cáncer de mama	T1cN0M0	DCGB	III-B	52	F
Metacronica	Cáncer papilar tiroides	T4aN1bM0	FOLICULAR	III-B	65	F
Metacronica	Cáncer papilar tiroides	T4aNxM0	FOLICULAR	IV-A	60	F
Metacronica	Cáncer basocelular de piel	T1N0M0	FOLICULAR	IV-B	82	F
Metacronica	Cáncer papilar tiroides	T1bNxM0	DCGB	III-BX	59	F
Metacronica	Ca epidermoide de vulva	T1N0M0	DCGB	IV-BX	73	F
Sincronica	Adenocarcinoma de Colon	TxNxM0	DCGB	IV BX	53	M

Comentario [DMGCH21]: Estadio de LNH.

TABLA DE CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Las segundas neoplasias fueron 6 casos de cáncer papilar de tiroides, 2 casos de adenocarcinoma de recto, 3 casos de cáncer de mama, 1 caso de adenocarcinoma de colon, 1 caso de cáncer cervicouterino, 4 casos de cáncer de piel no melanoma (3 epidermoides y 1 basocelular), 1 paciente con melanoma, 1 cáncer epidermoide de vulva, 1 caso con adenocarcinoma gástrico con células en sello,

Casos	Neoplasia	Porcentaje
6	Cáncer papilar de tiroides	30%
2	Adenocarcinoma de Recto	10%
3	Cáncer de mama	15%
1	Adenocarcinoma de Colon	5%
4	Cáncer de piel no melanoma	20%
1	Melanoma	5%
1	Cáncer epidermoide de Vulva	5%
1	Adenocarcinoma Gástrico	5%

El más frecuente fue el cáncer papilar de tiroides, ya que el 30% de las segundas neoplasias se asocio a dicha patología es importante recalcar que los estudios previos sobre LNH y SN no lo mencionan entre los más frecuentes, Fue seguido en frecuencia por Cáncer de piel no melanoma el cual se encuentre dentro de la SN más frecuentes en la literatura, Cáncer de mama en donde hay varios artículos de reportes de caso en la literatura.

11 Pacientes tuvieron previo a presentar su segunda neoplasia quimioterapia a base de agentes alquilantes (ciclofosfamida en todos los casos), el tiempo entre el inicio de tratamiento hasta el diagnostico de SN fue de 594 a 2159 días, con dosis de ciclofosfamida de 3750 mg a 6000 mg por m², aquellos que no habían tenido exposición previa habían sido neoplasias sincrónicas (3) y en 5 casos solo había recibido cirugía previo a su segunda neoplasia.

Días entre QT y SN	Dosis de Ciclofosfamida	Tipo de SN
1197	6000	Tumor Solido
594	6000	Tumor Solido
1242	4500	Tumor Solido
1421	6000	Tumor Solido
945	4500	Tumor Solido
2159	6000	Tumor Solido
1731	3750	Tumor Solido
755	6000	LNH
237	6000	Tumor Solido
256	6000	Tumor Solido
463	6000	Tumor Solido

Solo un paciente fue expuesto a radioterapia (RT) previo a su segunda neoplasia cabe mencionar que recibió Quimioterapia previo a RT, el tiempo entre la primera sesión de RT y la SN fue de 206 días, recibió 36 Gy

5 pacientes tenían antecedentes heredofamiliares de cáncer y un paciente de ellos fue valorado por genética y diagnosticado como síndrome de Li-Fraumeni.

VIII. DISCUSIÓN

Nuestros resultados son algo diferentes a los de estudios previos ya que de acuerdo a la incidencia de SEER casi un 10% de los sobrevivientes llegan a tener segundas neoplasia, estudios en población de LNH hay pocos y en ellos la incidencia va de 3.45 a 7.23 %, en China a el estudio más reciente mostró tener una incidencia un poco parecida a la nuestra , aunque cabe señalar que estos estudios con excepción de un toman a todos los LNH y no hace una subdivisión dependiendo de las diferencias histológicas, en nuestro estudio se escogieron solo dos tipos LDCGB y LF, que son los linfomas más frecuentes a nivel mundial asi como en nuestro medio.

Cabe señalar que hay múltiples estudios en donde se habla de segundas neoplasias en supervivientes de Linfoma de Hodgkin ya que sus pacientes tienden a ser jóvenes y con muy buena respuesta a tratamiento, en estos trabajos se hace mención a que se deben tomar medidas importantes para reducir los efectos secundarios a largo plazo y se han realizado propuestas de recibir menor cantidad de quimioterapia asi como limitar la exposición a radioterapia. Con las nuevas estrategias de tratamiento estamos entrando en una era en donde la expectativa de vida de los pacientes con LNH ha aumentado de 50 a 60% previo al tratamiento con monoclonales a cerca de un 80% de respuestas con supervivencias aumentadas por lo que existen autores que mencionan que no solo deberíamos pensar en llevar al paciente a respuesta y evitar la recaída sino pensar en el futuro del paciente y las posibles complicaciones que tendrá con nuestra terapia, y sin

Comentario [DMGCH22]: China
(inicia con mayúscula)

Comentario [DMGCH23]: más

Comentario [DMGCH24]: mostró

duda una de los efectos menos deseados es que presente una segunda neoplasia.

Nuestro estudio es el único de su tipo en población mexicana a esta fecha aunque nuestra muestra de pacientes es menor a la de los estudios de la literatura y el seguimiento no es tan largo como el de ellos nos da un panorama de que incidencia presentamos de LNH y SN. Este estudio muestra una cosa que ningún otro estudio había mostrado ya que presenta 6 casos de cáncer papilar de tiroides como NS principal en LNH siendo el 30% de las neoplasias. La mayoría de los estudios anteriores mencionan que las neoplasias hematológicas son las principales NS y seguido de cáncer de pulmón y próstata(1,2,3)

Comentario [DMGCH25]: Referencia
¿??

Otro estudio de nuestra institución se ha enfocado en la relación entre problemas de tiroides y el LNH ya que hay poco escrito sobre esto y es un fenómeno que ocurre con frecuencia en los pacientes que nosotros vemos, sería importante ver si estos pacientes tienen algún factor de riesgo que los predisponga a tener alteraciones tiroideas y linfoma.

Comentario [DMGCH26]: Referencia?

En nuestro estudio encontramos un paciente con síndrome de Li.Fraumeni que presento tres neoplasias, y solo 5 de nuestros casos tuvieron antecedentes hereditarios para cáncer.

IX. **BIBLIOGRAFIA**

Comentario [DMGCH27]: Por favor refiere las referencias en el texto.

1. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (eds). *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006
2. Howe HL (ed). *A Review of the Definition for Multiple Primary Cancers in the United States. Workshop Proceedings From December 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey*. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, May 2003
3. Yuanlin Xu , Huaqing Wang, et al Risk of second malignant neoplasms after cyclophosphamide-based chemotherapy with or without radiotherapy for non Hodgkin lymphoma, *Leukemia & Lymphoma*, July 2013; 54(7): 1396 1404
4. M. Dores, Timothy R. Coté, Lois B. Travis *New Malignancies Following Hodgkin Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, and Myeloma* National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006.
5. DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Lippincott, Williams, Wilkins 8th Edition, 2008
6. Travis LB. Therapy-associated solid tumors *Acta Oncol* 2002;41(4):323.
7. Mudie NY , Swerdlow AJ , Higgins CD , et al . Risk of second malignancy after non-Hodgkin ' s lymphoma: a British Cohort Study .*J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1568 – 1574

8. Morton LM , Curtis RE , Linet MS , et al . Second malignancy risks after non-Hodgkin ' s lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype . J Clin Oncol 2010 ; 28 : 4935 – 4944
9. Tward JD , Wendland MM , Shrieve DC , et al . The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma . Cancer 2006; 107: 108– 115.
10. Clara J. Kim , D. Michal Freedman Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers *Leukemia & Lymphoma*, 2012; 1-7
11. Nicolas X. von der Weid, Adult life after surviving lymphoma in childhood, Support Care Cancer (2008) 16:339–345
12. Granados Garcia Martin, Herrera Gomez Angel, Manual de oncología, Ed. McGraw Hill, Cuarta Edición, México, 2010 pp1255-59
13. Sweedlow S, Et Al. WHO Clasification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, WHO press IARC, Lyon 2008
14. Jemal A. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71–96
15. Aurora V, Winter JN Current controversies in follicular lymphoma; Blood reviews (2006) 20; 179-200
16. Rizo, Cancerología 2007; 2:203-287
17. Hardell. A Case–Control Study of Non-Hodgkin Lymphoma and Exposure to Pesticides. Cancer 1999;85:1353–60
18. Post-Graduate Hematology; Hoffbrand, Blackwell, 5ta Ed; 2005
19. Korsmeyer. Bcl-2 Initiates a New Category of Oncogenes: Regulators of Cell Death. Blood 1992;180:879-886
20. Williams Hematology; 7ª Edición; McGraw-Hill

21. Solal-Céligny. *Blood* 2004;104:1258-1265

22. Federico. *J Clin Oncol* 2009;27:4555-4562

23. Lois B. Travis The Epidemiology of Second Primary Cancers *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11). November 2006