



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

UNIDAD DE ONCOLOGIA

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE CIRUGIA
ONCOLOGIA (adultos)**

**CARACTERISTICAS DEL LINFOMA GASTROINTESTINAL EN EL HOSPITAL
JUAREZ DE MEXICO**

PRESENTA

DRA. MONICA ENRIQUEZ NAJERA

DIRECTOR DE TESIS

DR. ERIK EFRAIN SOSA DURAN

México D.F. a 25 julio 2014

Registro Institucional: HJM2349/14-R



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DE DIVISION DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**DR. FRANCISCO MARIO GARCIA RODRIGUEZ
JEFE DE UNIDAD DE ONCOLOGIA
PROFESOR TITULAR DE SUB ESPECIALIDAD CIRUGIA ONCOLOGICA
ADULTOS
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**DR. ZIAD ABO-HARP HASAN
CIRUJANO ONCOLOGO ADSCRITO A TUMORES MIXTOS
UNIDAD DE ONCOLOGIA
PROFESOR ADJUNTO DE LA SUB ESPECIALIDAD CIRUGIA ONCOLOGICA
(ADULTOS)
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO SSA**

DR. ERIK EFRAIN SOSA DURAN
CIRUJANO ONCOLOGO ADSCRITO A TUMORES MIXTOS
HOSPITAL JUAREZ MEXICO SSA
DIRECTOR DE TESIS
Correspondencia; eriksosa2011@hotmail.com

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su apoyo incondicional en toda mi carrera de Médico Cirujano, especialista y ahora de sub especialista, porque soy, gracias a ustedes, les estaré agradecida siempre.

A los pacientes que me han permitido aprender día con día la Oncología, y que han cambiado mi manera de ver la vida, gracias.

A mis maestros por sus enseñanzas, por el tiempo que han dedicado a ayudarme, por su experiencia compartida, siempre los recordaré y llevaré su ejemplo en mi camino.

A mis compañeros por haber compartido buenos y malos momentos para siempre salir juntos adelante, deseo un camino de éxito para ustedes.

A Rafael López por tu apoyo incondicional en cada paso que he dado.

RESUMEN

Enríquez N. M, Sosa D. E. Características del Linfoma Gastrointestinal en el Hospital Juárez de México.

Introducción: Los linfomas son una neoplasia hematológica de afección principal a nivel ganglionar, la afección extraganglionares representa el 20%, el sitio primario más frecuente es a nivel gastrointestinal en un 30 a 50% y 10 a 15% de los de tipo no Hodgkin, el sitio más afectado es el estómago con un 60-75%, seguido de colon e intestino delgado. El subtipo histopatológico más frecuente es Linfoma difuso de células B y el asociado a mucosas. Sus manifestaciones son inespecíficas. Su diagnóstico se realiza mediante biopsia por endoscopia, para describir la extensión de la enfermedad, la mayoría de los autores aplican la clasificación de Ann Arbor, modificada y el Índice Pronóstico Internacional. El tratamiento de los linfomas gastrointestinales permanece aún como tema de controversia; siendo aceptadas las tres opciones: cirugía, radioterapia, o quimioterapia solos o en combinación.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, teniendo como población a 32 pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin variedad gastrointestinal, del Servicio de Oncología. Se realizó revisión de expedientes obteniendo datos correspondientes a edad, sexo, estado funcional, tiempo de evolución, sintomatología incluyendo síntomas de alarma, endoscopias realizadas, nivel de DHL, Estadio Clínico e Índice Pronóstico Internacional, Subsitio anatómico más frecuentemente afectado, variedad histopatológica del linfoma, manejo y evolución de los pacientes.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico de LNH gastrointestinal, 62.5% en el rango de menores de 60 años, 53.1% género masculino, el síntoma principal fue dolor abdominal en un 31.3%, debutando con abdomen agudo el 12.5% de los pacientes, el tiempo de evolución fue menor de 6 meses en el 53.1%, la pérdida de peso fue mayor a 10kgs en 40.6%, sólo 15.6% de los pacientes presentó síntomas B, la DHL se encontró en rangos normales en 65.6%, predominó subsitio estómago en 50%, intestino delgado en 21.9%, región ileocecal en 12.5%, colon y recto en 12.5%, apéndice 3.1%, la variedad histológica más frecuente fue el linfoma tipo B en un 90.06%, el hallazgo endoscópico más común fue infiltración difusa en 37.5%, el tamaño tumoral fue en el 68.8% mayor de 10cm, la mayoría en estadios IIE1 y IIE2 con un total de 62.6%, el tratamiento empleado fue cirugía en 53.1%, seguido de QT en 28.1%, multimodal 15.6% y paliativo en 3.1%, 50% presentaron Respuesta completa, el tiempo de seguimiento fue 1-3 años en 40.6%, seguido de más de 3 años en 28.1%, el IPI predominante fue de bajo riesgo en 75%.

Conclusiones: Los resultados coinciden con lo reportado en la literatura en cuanto al sitio más afectado, la población más afectada fue en edad productiva, con tiempo considerable de evolución, así como repercusión sistémica importante,, hasta el momento se emplean las tres modalidades aceptadas, con una adecuada respuesta al tratamiento.

INDICE

	PAGINA
1. MARCO TEORICO	7
2. FUNDAMENTOS DEL PROBLEMA	26
3. METODOLOGIA	28
4. RESULTADOS	31
5. DISCUSION	37
6. CONCLUSIONES	39
7. BIBLIOGRAFIA	40

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

El término linfoma identifica un grupo heterogéneo de neoplasias con características clínicas distintas que representan a la neoplasia hematológica más común, representan del 4-5% de nuevos casos de cáncer en Estados Unidos, y la quinta causa de muerte en el mismo país; así como el segundo tumor en frecuencia de crecimiento en términos de mortalidad.

Los linfomas se originan del tejido linfoide, como una expansión de las células B maduras en el 85% de los casos mientras que el 15% se asocia con células T maduras.

En los últimos años se ha progresado en el conocimiento sobre la patología molecular de las neoplasias linfoides, como una expansión clonal de las células B en la mayoría de los casos y de las células T en la minoría. Se ha encontrado que la alteración de protooncogenes y genes supresores tumorales se asocia y contribuye a la aparición de estas enfermedades y por tanto se ha avanzado en el conocimiento de nuevas terapias con anticuerpos monoclonales para su manejo.

Se dividen para su estudio en Linfoma de Hodgkin y No Hodgkin, en general los linfomas de Hodgkin se presentan como adenopatías periféricas, consistencia ahulada, sin cambios en la piel, la mayoría de las veces son tumores definidos móviles así como órganos linfoides; su supervivencia en general ha aumentado a 86% a 5 años, encontrándose dos formas principales: la clásica que representa el 95% de los casos, y la predominantemente linfocítica nodular que corresponde al 5% de los casos; a su vez la clásica se divide en esclerosis nodular (70%), celularidad mixta (20%), predominantemente linfocítica (3-5%) y baja en linfocitos (<2%).¹

En la variedad clásica se presentan con adenopatias indoloras en el cuello, en su mayoría hay compromiso del mediastino, en ocasiones con grandes masas, en la variedad de predominio linfocitico la mayoría de los pacientes son hombres en el grupo de edad de 30 a 50 años, generalmente afectando ganglios cervicales, axilares o inguinales, es raro que se afecten mediastino, bazo o médula ósea.

En cuanto al Linfoma No Hodgkin los dos tipos más comunes son el Linfoma Difuso de Células B y el Linfoma Folicular representan las dos terceras partes de los casos, representando el Difuso al 30-45% de todos los casos, los pacientes se presentan con una masa ganglionar de crecimiento rápido, con frecuencia en cuello o abdomen, o síntomas B o ambos. Pueden ocasionar cuadros graves secundarios al sitio Primario así como Síndrome de vena cava superior, se subdivide a su vez en perfiles genéticos. El linfoma folicular representa del 20-30% de los Linfomas No Hodgkin, comprende el 80% de los linfomas de lenta progresión, es por lo general una enfermedad de la edad media o avanzada, por lo general se presentan con adenopatía periférica indolora, son raras las masas mediastinales grandes, la afección al SNC y de otros órganos.

Linfomas Gastrointestinales

Los linfomas primarios gastrointestinales constituyen sólo el 5-10% de los tumores gastrointestinales y representan del 4-20% de los Linfomas No Hodgkin y 30-45% del total de la enfermedad extranodal;² usualmente afecta a pacientes en el rango de edad de 50-70 años, con una razón hombre mujer de 2:1, los sitios más frecuentemente afectados son estómago en 52-60% algunos refieren hasta 75% de los casos, seguido del colon en 34.8%, intestino delgado 8.2%, esófago <1%. ³

Se consideran tumores poco comunes, aunque el tracto gastrointestinal es uno de los sitios mayores de linfomas extranodales, se ha presentado un incremento en la incidencia de 2.7% anual.

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL Y MÉXICO

La incidencia de linfomas se reporta en 0.8-1.2 casos por 100,000 habitantes, siendo los principales estudios que se tienen al respecto retrospectivos, a nivel mundial se ha analizado en cinco estudios la tasa de incidencia encontrando estadísticas de Dinamarca, Finlandia, Estados Unidos, Inglaterra y Canadá con una tasa de 0.69 hasta 1.73 casos por 100,000 habitantes. La mayoría de los pacientes son mayores de 50 años, afectándose más el género masculino, raza blanca.

En estadísticas norteamericanas, un estudio Canadiense encontró un aumento en la incidencia desde el año 1999 con 0.13 casos por 100,000 habitantes a 2.39 por 100,000 habitantes en el año 2007, en un estudio realizado a 10 años de seguimiento, este incremento en Linfoma No Hodgkin aplica al subtipo extranodal gastrointestinal, su incremento ha sido no sólo en incidencia sino en mortalidad, presentando tasas incluso mas elevadas que las encontradas en países europeos, por lo que ya se vislumbran estrategias para un diagnóstico temprano.⁴

Los tumores de órganos digestivos en México en el año 2004 sumaron 12,101 casos sumando el 10.49% del total del registro nacional de ese año. En 2005 los casos sumaron 11,994 siendo el 10.65% del nacional. Y en el 2006 los casos fueron 10,998 integrando el 10.35%. Los tumores del sistema hematopoyético han aumentado paulatinamente conforme pasa el tiempo, en 2004 sumaron 9,722 registros, siendo el 8.43% del total de ese año, en 2005 fueron 11,820 registros (10.49%), y para 2006 14,340 registros (13.50%).

El LNH variedad difuso que es el más frecuente de la variedad extranodal gastrointestinal presentó una incidencia en 2004 de 2426 pacientes (2.3%), en 2005 2533 pacientes (2.25%) y en 2006 677 casos (0.64%)

Sobresalieron a nivel global, tanto los linfomas no Hodgkin difuso como el de otro tipo y no especificado, ya que ocuparon los lugares séptimo (3.4% con 658 casos) y décimo (2.4% con 453 casos) en orden de frecuencia respectivamente. En cuanto al sexo, el linfoma no Hodgkin difuso su frecuencia de presentación fue muy similar tanto en hombres (1.7% con 336 casos) como en mujeres (1.7% con 322 casos), al igual que el linfoma de otro tipo y el no especificado (hombres 1.3% con 243 casos y mujeres 1.1% con 210 casos). Ambos linfomas ocuparon lugares predominantes dentro de las 10 principales enfermedades por grupo de edad. No hay una categorización sobre los subtipos difusos, ni tampoco en el apartado de tumores gastrointestinales por lo que quizá sean poco exactas las cifras hasta el momento. ^{5,6}

PRESENTACIÓN CLÍNICA.

El cuadro clínico de los pacientes con LNH Gastrointestinal no es específico, siendo incluso comprable a los cuadros de otras enfermedades tanto benignas como malignas⁷ pueden presentarse como síntomas aislados o en combinación, encontrándose los siguientes: dispepsia, dolor epigástrico, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, pérdida de peso, síntomas de malabsorción, obstrucción, anemia y en menor frecuencia ulceración, perforación e intususcepción, algunos pacientes con linfoma rectal se presentan incluso con rectorragia⁸ en algunas referencias incluso los síntomas se categorizan como de alarma entre los cuales se encuentran la anemia, melena, sangrado, vómito persistente, pérdida de peso, o signos no alarma como dolor abdominal o en epigastrio, dispepsia, pirosis de acuerdo con guías europeas de manejo, menos frecuentemente presentan ictericia⁹

Se menciona que el tiempo promedio de duración de los síntomas previo al diagnóstico es hasta de 4.6 meses, en un rango de seguimiento de 1 a 24 meses presentándose la mayoría de los pacientes con síntomas inespecíficos en el 66% de los casos¹⁰

Liang et al reportaron que los tres síntomas más comunes de presentación en un estudio de 425 pacientes con linfomas gatrointestinales fueron dolor abdominal, sangrado gastrointestinal y náusea o vómito¹¹, por otra parte Radic-Kristo et al reportaron que la mayoría de los casos se presentaban con dolor epigástrico (85%), y dispepsia (30%).¹² En el estudio de Dongbing et al. se demuestra que los tres síntomas más comunes fueron dolor abdominal o dispepsia (91.3%), pérdida de apetito (65.2%), pérdida de peso (56.5%) que correlacionó con los estudios previos. ¹³

IMAGENOLOGIA

Los linfomas gastrointestinales deben ser reconocidos, caracterizados y etapificados de manera adecuada ya que el manejo por su localización puede variar.

Los estudios de imagenología para el estudio de los linfomas gastrointestinales, se basan inicialmente en endoscopia lo que permite visualizar la lesión probablemente compatible con linfoma y que pueden variar encontrando lesiones nodulares aspecto similar a ganglios reactivos, o pueden manifestarse como ulceración, hiperplasia, pólipo o lesión infiltrativa.

El ultrasonido endoscópico ha demostrado ser preciso para un diagnóstico diferencial en anormalidades gástricas, entre las cuales se encuentra el linfoma, actualmente tiene un papel importante ya que predice remisiones en caso de linfoma tipo MALT, con una tasa de regresión de 80% cuando afecta únicamente mucosa y submucosa, con tratamiento de erradicación.

Es una técnica operador dependiente, sin embargo es la modalidad de imagen más precisa, auxiliar para la etapificación, así como útil en el seguimiento e identificación de recaídas, el uso de endoscopios radiales permite una imagen más completa en comparación con los lineales. ^{14, 15}

Su precisión es del 95% aunque puede variar dependiendo del tipo de lesión y su localización, aunque los estudios realizados demuestran que es un método seguro, factible, efectivo; su sensibilidad es del 65%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 39% ¹⁶

El hallazgo predominante es engrosamiento de paredes gástricas sobre todo de mucosa y submucosa, hasta el momento la ventaja por este tipo de modalidad imagenológica es amplia y sienta las bases del diagnóstico histopatológico.

Generalmente los estudios endoscópicos permiten la realización de toma de biopsia de las anomalías de la mucosa ya que es difícil la diferenciación entre nódulos linfoides neoplásicos de folículos reactivos o pólipos de la mucosa, a excepción de aquellos tumores en intestino delgado.

El ultrasonido endoscópico demuestra cuatro patrones de linfoma gástrico:

- Diseminación superficial

- Infiltrante difuso

- Formador de masa

- Mixto

Los linfomas tipo MALT de bajo grado característicamente se presentan como diseminación superficial o lesión infiltrante difuso, el USG endoscópico es una herramienta para la etapificación ya que permite identificar todas las capas evaluando así la profundidad. ^{17, 18}

En raras ocasiones puede presentarse como engrosamiento de la pared en la TAC, sin embargo este estudio es el método principal de etapificación, ya que permite identificar la extensión extraluminal que no puede evidenciarse por endoscopia convencional y su aparición por subsitios es de la siguiente manera:

- A) Esófago: nodularidad difusa o masa intraluminal única.
- B) Estómago: infiltración difusa involucrando más del 50% del estómago, infiltración segmentaria, forma polipodea localizada, siendo más frecuente la primera imagen. La mayoría de los pacientes tienen adenopatías asociadas, generalmente voluminosas extendiéndose al hilio renal.
- C) Intestino delgado: imagen aneurismal, constrictiva o nodular
- D) Involucro mesentérico: masas redondeadas, masas definidas, omental cake, masas mesentéricas estelares
- E) Colon: Formas difusas de segmentos variables del colon, adenopatías abdominales.

En el contexto de imagen tomográfica, las dos fuentes de falsos positivos son: una asa parcialmente ocupada por contraste que puede confundirse con engrosamiento, casuas inflamatorias u otras enfermedades neoplásicas. ¹⁹

HISTOPATOLOGIA

Los linfomas gastrointestinales más frecuentes son Linfomas asociados a mucosas MALT y Linfoma difuso Células Grandes B, el primero se presenta en una base de inflamación crónica, en particular asociado con infección por H pylori, el segundo; una variante de MALT se asocia a la enfermedad intestinal menor inmunoproliferativa, que se presenta en el intestino delgado y es usualmente asociada con infección por Campylobacter jejuni ²⁰

LINFOMA MALT LINFOMA EXTRANODAL DE ZONA MARGINAL ASOCIADO A TEJIDO LINFOIDE DE MUCOSAS (MALT)

Comprenden el 50% de los LNH primarios gástricos, ocurre predominantemente en pacientes mayores de 50 años, con un pico de incidencia en la séptima década, y una razón H:M 1.5:1, los pacientes comúnmente se presentan con gastritis no específica, y/o ulcera péptica, los hallazgos endoscópicos demuestran superficie eritematosa, y levemente engrosada, con lesiones de diseminación

superficial o lesiones sin formación de masas características. Las lesiones gástricas comúnmente son multifocales, y la mayoría de los pacientes tienen enfermedad estadio I o II. Se han reconocido casos de transformación de MALT a DLBCL

Cuadro Clínico

Su presentación se ha asociado con H pylori en un 80-90% de los casos, y es ampliamente aceptado que la infección bacteriana juega un papel crucial en su patogénesis, la infección crónica provee el estímulo antigénico, resultando en expansión clonal de células linfoides, eventualmente presentando linfoma MALT. Las cadenas de H pylori que expresan las citotoxinas CagA se acoplan con el MCH clase II, por lo que la infección induce activación de células T CD4+, que se han postulado como agentes neoplásicos. Otra teoría independiente de H pylori, es la traslocación 11:18, se han visto también transformaciones de linfomas difusos, independientemente de H pylori, así como en casos con alteraciones genéticas de myc, p53, p15, p16 y Rb. ²¹

Morfología Inmunofenotipo

Se caracteriza por lesiones linfoepiteliales con invasión glandular por células centrocyto like neoplásicas, o células linfoides pequeñas, con contorno nuclear irregular, hipercromasia, escaso citoplasma, pueden observarse a veces células tumorales plasmocitoides, sin embargo debe tenerse precaución ya que puede sobre interpretarse las lesiones linfoepiteliales, que pueden aparecer también en condiciones benignas, los centros germinales reactivos, comúnmente en la parte profunda de la mucosa, asociada con gastritis por H pylori pueden ser colonizados por células de linfoma obliterando la zona del manto, y dando la apariencia de folículos desnudos, el infiltrado linfoide atípico, usualmente se extiende a la lámina propia y la submucosa, la infiltración a la muscular de la mucosa y la disrupción pueden ser datos útiles en el diagnóstico de biopsias pequeñas, en casos de lesiones más grandes, pueden presentarse úlceras en la mucosa, y pueden infiltrar a través de la muscular propia. Aunque el linfoma MALT no presenta un

perfil inmunohistoquímico, puede haber una presencia excesiva de células B neoplásicas, lo cual puede evidenciarse por la inmunomarcación positiva para CD 20, pueden también coexpresar CD43 y BCL 2, así como IgM, y en menor proporción IgA o IgG, siendo rara la expresión de IgD. Las células neoplásicas son negativas para CD10, CD23, y Ciclina D1, no expresan CD5. En casos con diferenciación completa plasmocítica la IHQ para cadenas lambda y kappa puede ser extremadamente útil al identificar población plasmática afectada.

Anormalidades moleculares

Para los linfomas MALT, las anomalías genéticas, abarcan las trisomías 3, 12, 18, así como traslocaciones balanceadas, específicamente t[11;18] [q21;q21], t[14;18][q32;q21], t[1;14][p22;q32], t[3;14][p14;q32], la traslocación más común de los linfomas MALT gástricos, presentes en 20-30% de los casos es t[11;18] [q21;q21]; usualmente esta traslocación no está asociada con gastritis por H pylori, por lo que estos casos son resistentes al tratamiento antibiótico, todas las traslocaciones mencionadas inducen la activación del oncogen Factor nuclear NF- κ B; se ha postulado que la inflamación crónica lleva a la activación de la vía NF- κ B, por medio de estimulación antigénica, aunado a esto, la activación de CD40 sinergizan con el NF- κ Ba través de la formación del complejo CARMA1-BCL10-MALT1, adicionalmente el estímulo antiapoptótico sostenido realizado por API2-MALT1 parecen jugar un papel esencial en la patogénesis de linfomas MALT

Pronóstico

La respuesta de linfomas MALT de bajo grado al tratamiento de erradicación de H pylori se predice por estadios, la regresión completa de lesiones de bajo grado, estadio temprano posterior al tratamiento de erradicación de H pylori, se ha confirmado en 75-80% de los casos, se ha visto una respuesta completa en casi todos los pacientes con enfermedad limitada a la mucosa gástrica, o submucosa. La respuesta al tratamiento disminuye en casos con enfermedad extendida a la muscular propia o serosa. Más aún se ha mostrado que ningún paciente con enfermedad ganglionar obtuvo respuesta completa con sólo el tratamiento de

erradicación de H pylori. Es importante acotar que aproximadamente el 10% de los linfomas gástricos con la traslocación t[11;18] [q21;q21] son resistentes al tratamiento anti H pylori, sugiriendo la importancia de un estricto seguimiento y en casos indicados ensayos clínicos con quimioterapia, inmunoterapia y/o radioterapia para enfermedad localizada. Los estudios han demostrado que el tratamiento médico es superior al quirúrgico, aunque en ciertas circunstancias como la obstrucción a la salida gástrica y otras complicaciones. 22

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

Es un linfoma agresivo que puede aparecer de novo o de transformación de otro linfoma, frecuentemente tipo MALT, constituye del 40-70% de los linfomas gástricos, más comúnmente afectando hombres en el rango de edad de 50 a 60 años. No hay factores de riesgo definidos aunque la evidencia sugiere que puede aparecer en pacientes con gastritis atrófica, particularmente en un contexto de inmunodeficiencia, pueden encontrarse algunos focos de linfoma MALT en un rango de células pequeñas, hasta población de células grandes con mínimos focos de linfoma MALT.

Morfología e Inmunofenotipo

Se caracteriza por células linfoides grandes, con núcleos agrandados, las células tumorales son medianas a grandes contienen nucleos ovalados, irregulares, con cromatina nuclear vesicular, nucléolos prominentes y citoplasma basófilo con un índice de proliferación alto, la célula semeja un centroblasto o inmunoblasto aunque puede encontrarse una mezcla de ambos tipos celulares, es característico también una infiltración de la lámina propia.

La forma de distinguir un linfoma MALT de un linfoma Difuso de Células Grandes es por su inmunofenotipo, los linfomas MALT y los Difusos muestran positividad a BCL6, sin embargo los Difusos de Células grandes es frecuentemente CD10 y

BCL2 positivo, mientras que la transformación de los linfomas MALT se son CD10 y BCL2 negativos.

Anormalidades moleculares

Se ha documentado en 30% de los Linfomas Difusos de Células B anomalías en BCL6, traslocación de BCL2 en 25%, así como rearrreglos de c-MYC en un 10% de los pacientes.

Pronóstico

Algunos factores afectan el pronóstico de Linfomas Difusos de Células Grandes como la edad, estadio clínico, DHL, uso de quimioterapia se asocian con supervivencia. Así mismo se ha visto un comportamiento agresivo en pacientes con enfermedad extensa, síntomas sistémicos, adenopatías voluminoso, niveles elevados de DHL, se ha visto que los pacientes con CD10 positivo tienen una supervivencia más alta, se continua investigación al respecto del papel de inestabilidad microsatelital, alteraciones alélicas, trisomías cromosómicas.

Otros subtipos de linfomas

Menos frecuentemente se encuentran el Linfoma de Burkitt, Linfoma de Células grandes Epstein Barr positivo del anciano, Linfoma folicular, Linfoma de Células del manto, Linfoma anaplásico de células B grandes, Granulomatosis linfomatoide, Linfoma de Células NK/T, Linfoma Extranodal Células NK/T extranodal.

En un mínimo porcentaje se encuentran el Plasmocitoma extramedular, Linfoma plasmoblástico, Linfoma de Hodgkin, Sarcoma Histiocítico, Sarcoma de células mastocíticas.

SISTEMAS DE ESTADIFICACION

En general la clasificación TNM no ha sido empleada en los linfomas debido a que el sitio de origen no siempre es claro, ni tampoco puede diferenciarse entre el T, N y M; por tanto se ha establecido un sistema de etapificación especial o llamado de AnnArbor, que se emplea tanto para Linfoma de Hodgkin como Linfoma NO Hodgkin.

Tabla 1. Clasificación de Ann Arbor

Estadio	Descripción
I	Involucro de una región ganglionar o un órgano o sitio extralinfático (IE)
II	Involucro de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma, o involucro localizado de un órgano o sitio extraganglionar (IIE)
III	Involucro de región ganglionar en ambos lados del diafragma, o involucro de un órgano o sitio (IIIE), o bazo (IIIS), o ambos (IIIES)
IV	Involucro difuso o diseminado de una o más órganos, con o sin involucro ganglionar asociado, médula ósea o hígado positivo.

Para el subtipo de linfomas gastrointestinales se han realizado ciertas modificaciones por la AJCC y la UICC, específicamente en cuanto a los criterios por Dawson en 1961, que permiten excluir otro tipo de linfomas:

Tabla 2 Criterios de Dawson

1. Ausencia de linfadenopatías periféricas
2. Ausencia de linfadenopatías mediastinales
3. Frotis de sangre periférica normal
4. Durante la laparotomía el compromiso sólo es de esófago, estómago, y el intestino delgado o solo ganglios regionales
5. Ausencia de compromiso hepático y esplénico, excepto por la diseminación directa de la enfermedad a partir de un foco contiguo

La clasificación de Ann Arbor modificada por Musshoff y Schmidt-Vollmer para los linfomas gastrointestinales subdivide el estadio II en II1 y II2, según la afectación ganglionar regional o a distancia.

Tabla 3 Clasificación de Ann Arbor/Musshoff

Estadio	Descripción
IE	Tumor confinado al Tracto Gastrointestinal
IIE1	Involucro de un tumor GI y una región ganglionar regional (mesentéricos, celiacos)
IIE2	Involucro de un tumor GI y ganglios supradiafragmáticos (paraaórticos)
IIIE	Tumor gastrointestinal, involucro de ambos lados del diafragma
IVE	Tumor gastrointestinal con involucro de sitios extraganglionares (médula ósea, hígado)

FACTORES PRONÓSTICOS

El sistema de estadificación de Ann Arbor no provee información pronóstica adecuada para muchos subtipos de Linfoma No Hodgkin y no es óptima para poder tomar decisiones terapéuticas. Conocer si la enfermedad es localizada es un factor importante para los linfomas en general, sin embargo la variedad No Hodgkin tiende a presentarse en forma no localizada, por lo que se utiliza desde 1993 el Índice Pronóstico Internacional, resultado de una colaboración internacional, encontrando que cinco factores eran equivalentes en la predicción de la respuesta al tratamiento, los cuales incluyeron edad mayor a 60 años, Estadio I y II versus III y IV, ninguno o un sitio de afección extranodal, versus dos o más sitios, ECOG 0 o 1 versus 2 o más, Nivel de Deshidrogenasa Láctica.

Tabla 4 Índice pronóstico Internacional

Grupo de riesgo	Variables	RC (%)	Supervivencia a 5 años (%)
Bajo	0,1	87	73
Bajo intermedio	2	67	51
Alto intermedio	3	55	43
Alto	4,5	44	26

VARIABLES ADVERSAS

Edad >60 años
 Estadio Ann Arbor III/IV
 ECOG > o igual a 2
 Número de localizaciones
 extraganglionares > o igual a 2
 LDH > normal

Tabla 5 Supervivencia a 4 años por grupos de riesgo. IPI frente a IPI revisado en pacientes tratados con Rituximab

IPI			IPI Revisado		
Puntuación	Grupo Riesgo	SG a 4 años	Puntuación	Grupo Riesgo	SG a 4 años
0-1	Bajo	82	0	Muy bueno	94
2	Intermedio Bajo	81	1-2	Bueno	79
3	Intermedio Alto	49	3-5	Pobre	55
4	Alto	59			

MANEJO QUIRÚRGICO

La característica del linfoma gastrointestinal de presentarse como enfermedad localizada, sugirió inicialmente un manejo quirúrgico de forma estandarizada, mostrando un excelente resultado en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Sin embargo actualmente el abordaje se centra en manejos sistémicos como la quimioterapia y radioterapia.

El manejo quirúrgico se restringe a las complicaciones del tratamiento sistémico como son oclusión, perforación o sangrado. En algunas ocasiones se emplea como manejo preventivo en tumores voluminosos, en los que la necrosis secundaria al manejo con quimioterapia y radioterapia puede generar complicaciones graves, morbilidad en una laparotomía de urgencia con pacientes de alto riesgo.

Otro beneficio del uso de la cirugía es para resección de masa residuales.

La cirugía ha perdido su papel predominante como tratamiento de elección, en el pasado se sobreestimaba el riesgo de complicaciones por lo que se abogaba por manejo quirúrgico, sin embargo actualmente el riesgo sin manejo quirúrgico es menor al 5%, y es mayor a esta cifra cuando se somete a este tratamiento de manera inicial siendo el riesgo de sangrado del 3-5%, y el riesgo de perforación de 1-2% por lo que se reserva a pacientes seleccionados.²³

En los metaanálisis que se han realizado, se compara cirugía como parte de manejo multimodal vs manejo médico; por lo que esta evidencia no es firme para llegar a conclusiones, aunque no se muestra una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global, si hay una tendencia a mejor periodo libre de enfermedad en el grupo con manejo sistémico, con mayor morbilidad en los

que se realiza manejo quirúrgico; por tanto se reconoce el papel actual predominante de la quimioterapia.

Sin embargo hay casos de linfoma gastrointestinal en los que por la localización y el cuadro con el que debutan son intervenidos la mayoría de las ocasiones sin diagnóstico histopatológico, tal es el caso de linfomas colorrectales o de intestino delgado, a pesar de que no se conoce la incidencia por la rareza de la enfermedad y a que no hay estudios controlados al respecto; se ha visto en algunas series que la tasa de perforación espontánea es alta (5 de 17 pacientes) por lo que es adecuada la realización de hemicolectomía para prevenir mayores complicaciones, a pesar de la controversia actual sobre el mejor manejo, se ha visto que en estos casos el hecho de presentar enfermedad localizada favorece el abordaje inicial quirúrgico ofreciendo a la vez la posibilidad de curación con o sin quimioterapia dependiendo el caso. ²⁴

Se justifica por tanto que pacientes que ingresan con cuadros de abdomen agudo deben ser llevados en calidad de urgencia, ya que incluso los estudios de imagen únicamente pueden presentar engrosamiento de la pared intestinal así fiebre y ataque al estado general, en el transoperatorio se sugiere una adecuada exploración y resolución de la urgencia. ^{25, 26, 27}

QUIMIOTERAPIA EN LINFOMA GASTROINTESTINAL

Actualmente las tasas de respuesta con quimioterapia en la era de Rituximab, varían de 80-90%, en pacientes con enfermedad de bajo grado, en el caso de los Linfomas Difusos de Células grandes la supervivencia a 5 años varía de 30-50%, indicando que hay un espectro clínico de sensibilidad al tratamiento con el esquema actual que incluye RITUXIMAB, CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, VINCRISTINA Y PREDNISONA.

El tratamiento de la enfermedad localizada, es curable con la combinación de inmunquimioterapia, sin embargo esta combinación de tratamiento puede

disminuir la dosis efectiva, por lo que se hace necesario un complemento con radioterapia externa.

Al comparar el estudio de Miller, se encontró que de 400 pacientes, aleatorizados para recibir tratamiento con quimioterapia CHOP por 8 ciclos como modalidad única vs CHOP por tres ciclos más radioterapia, los pacientes del segundo grupo mostraron un mejor periodo de supervivencia libre de enfermedad, la toxicidad a largo plazo fue similar en ambos grupos; aunque la toxicidad cardiaca fue mayor en el primer grupo.²⁸

El tratamiento actual entre quimioterapia sola versus Multimodalidad, debe de evaluarse en virtud de la estratificación de riesgo mediante el Índice pronóstico internacional, presentación clínica, comorbilidades.

No se ha visto beneficio en los estudios que han comparado el esquema estándar de CHOP—R versus otros manejos más agresivos como M-BACOD (Metotrexate, Leucovorin, Bleomicina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina y Dexametasona), ProMACE-CytaBOM (Prednisona, Metotrexate, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Etopósido, seguido de Citarabina, Bleomicina, Vincristina y Metotrexate con leucovorin) y MACOP-B (Metotrexate con leucovorin, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona y Bleomicina).

Los estudios han comparado estos esquemas en cada grupo de tratamiento sin encontrar diferencias estadísticamente significativas al comparar tasa de respuesta, tiempo a la falla del tratamiento, supervivencia global. Por lo que el esquema de CHOP continúa siendo el estándar de manejo actual.

El mecanismo de acción del Rituximab en la época actual de la terapia blanco se realiza mediante fagocitosis y lisis mediada por complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos, activación o desactivación de receptores, potenciación

de efectos de quimioterapia, inducción de respuestas inmunes secundarias, método para dirigir tratamiento con radioisótopos, otros fármacos o toxinas.

En el futuro se busca identificar otros biomarcadores, para elucidar los mecanismos de acción y la biología tumoral, así como la interacción con el microambiente, lo cual va a permitir una medicina personalizada y un mejor abordaje de tratamiento.

RADIOTERAPIA EN LINFOMA GASTROINTESTINAL

Actualmente la radioterapia con una dosis de 30Gy en 15 fracciones al estómago y ganglios perigástricos, es el tratamiento estandard para linfomas tipo MALT de bajo grado, en el caso de estadios avanzados, el tratamiento de elección es quimioterapia, no hay consenso en cuanto al manejo con radioterapia; en este contexto sólo en casos de síntomas localizados pueden utilizarse bajas dosis de radiación pueden ser efectivas y generar adecuadas tasas de respuesta y los efectos adversos son limitados.

En el caso de los linfomas difusos de células B el manejo con quimioterapia 3-4 ciclos con CHOP-R, más Radioterapia es suficiente para obtener tasas de respuesta completa; el papel de la Radioterapia aun es controversial, en general los resultados del tratamiento para estadios tempranos son favorables, con diferentes esquemas terapéuticos una remisión completa puede obtenerse en 80-90% de los pacientes, y puede esperarse una tasa de supervivencia a 5 años del 80%.²⁹

En el caso de etapas III a IV, el tratamiento de elección es quimioterapia, en estos estadios la radioterapia puede ser indicado en casos de remisión parcial después de la quimioterapia, aunque en estos pacientes la respuesta completa puede obtenerse en el 60-70%, aunque la supervivencia a 5 años es del 40%, menor comparada con estadios I y II.

Los efectos adversos de la radioterapia dependen del volumen tumoral, técnica de tratamiento, la dosis aplicada así como esquema fraccionado. En el pasado la irradiación a abdomen total se daba en dosis de 20Gy/3-4 semanas/5 fracciones a la semana, actualmente se irradia únicamente abdomen y ganglios perigástricos con una dosis 30 Gy/15 fracciones usando radioterapia 3D o de intensidad modulada, la dosis actual y la protección de los órganos adyacentes, conllevan una mejor tolerancia al tratamiento. ³⁰

Aun así los efectos son comunes, los agudos son anorexia, náusea y vómito, que pueden ser prevenidas con el uso de antieméticos, en el caso de irradiación a abdomen total los pacientes presentan diarrea e incluso supresión de la médula ósea, ya que el hígado se encuentra con protector únicamente la elevación de transaminasas es temporal. Los efectos a largo plazo se observan sobre todo en irradiación extendida, en caso de irradiación a riñón, puede generar daño crónico e hipertensión (más de 20 Gy en 3-5 semanas), con las dosis actuales el daño esperado al estómago es mínimo.

Se ha observado que un número limitado de pacientes con linfomas de bajo grado enfermedad localizada en el duodeno y recto, presentan buenos resultados posterior a la radioterapia.

El papel de la radioterapia es usualmente muy limitado en linfomas difusos de células grandes, en enfermedad avanzada, cuando no es posible la resección, el tratamiento sistémico, generalmente es complementado con el uso de radioterapia.

En cuanto variedades menos comunes de linfoma como tipo Burkitt, IPSID (Enfermedad de intestino delgado inmunoproliferativa), EATCL (Linfoma de Células T asociado a enteropatía), no hay papel establecido de la radioterapia. El uso paliativo de la Radioterapia se aplica en casos de sangrado, dolor abdominal y obstrucción.

FUNDAMENTACION DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACION

Cuáles son las características demográficas, clínicas e histopatológicas del linfoma gastrointestinal, en el Servicio de Oncología del Hospital Juárez de México, así como el tratamiento empleado y la respuesta al mismo.

OBJETIVO

Caracterizar a la población del Hospital Juárez de México con diagnóstico de LNH gastrointestinal.

JUSTIFICACION

Las estadísticas sobre la incidencia y evolución de los pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin variedad gastrointestinal se conocen únicamente por las series de casos a nivel internacional, hasta el momento se reconocen cinco series de casos en base a las cuales se ha realizado un consenso sobre las características clínicas, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, en la última serie de casos realizada en 2012, se ha visto un aumento en su incidencia, mayor en occidente que la descrita en otros países por lo que se hace importante conocer la casuística en nuestro país, a nivel nacional los Reportes Histopatológicos de Neoplasias, engloban por una parte los tumores de tubo digestivo y por otra los Linfomas No Hodgkin sin hacer distinción a los subtipos más importantes como lo es la variedad gastrointestinal pese al aumento notable en su incidencia, motivo por el cual tiene importancia conocer en nuestra institución, centro de Referencia, la serie de casos; para así conocer las características de un tumor poco frecuente en la población mexicana, la evolución el tratamiento empleado y la respuesta al mismo y así plantear las mejores opciones terapéuticas, ya que debido a las pocas series aún hay temas controversiales en torno al Linfoma Gastrointestinal y esto se ve reflejado en que no existen guías hasta el momento para su abordaje clínico.

HIPÓTESIS.

No aplica

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes con diagnóstico de Linfoma Gastrointestinal diagnosticados en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de marzo 2006 a marzo 2014.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Retrospectivo y descriptivo.

UNIVERSO DEL ESTUDIO

- Se revisarán los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Linfoma Gastrointestinal de la unidad de oncología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de marzo 2006- marzo 2014

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico Linfoma Gastrointestinal tratados en la unidad de oncología del Hospital Juárez de México.
- Con diagnóstico confirmado histológicamente.
- Con expediente clínico completo
- Que no recibieron tratamiento previo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de Linfoma Gastrointestinal tratados fuera de la unidad.
- Pacientes que no aceptaron tratamiento
- Pacientes que no concluyeron su diagnóstico histopatológico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expediente incompleto

ANALISIS DE DATOS

VARIABLES

- **DEPENDIENTE**
 - Sexo
 - Edad
 - Ocupación
 - Lugar de origen
 - Lugar de residencia
 - Tiempo de evolución
 - Síntomas clínicos
 - Signos clínicos
 - Tiempo de evolución
 - Sitio anatómico afectado
 - Tratamiento administrado

- **INDEPENDIENTE**
 - Subtipo de tumor así como como variante histopatológica
 - Género de los pacientes más afectados por subtipo
 - Edad de presentación y tiempo de evolución hasta el diagnóstico oncológico

CONSIDERACIONES ETICAS

Sin consideraciones éticas

PRUEBA ESTADÍSTICA

- Se analizaran los datos obtenidos con medidas de tendencia central (mediana, media, moda) así como frecuencias y porcentajes, mediante programa estadístico SPSS versión 22

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS, MATERIALES Y FINANCIEROS.

A) RECURSOS FÍSICOS.

Hospital Juárez de México, unidad de oncología, hoja de historia clínica de la consulta de oncología y notas además de hoja de recolección de datos.

B) RECURSOS FINANCIEROS

Papelería en general.

RESULTADOS

De los 32 pacientes que se incluyeron en este estudio se encontró que la edad de presentación predominó en el grupo de menores de 60 años, con un 62.5% versus 53.1% en los mayores de 60 años, el género más afectado fue masculino 53.1% versus 46.9%, al estudiar el síntoma principal que refieren los pacientes predominó el dolor abdominal en un 31.3%, seguida de hiporexia 9.4%, vómito 6.3%, melena 9.4%, cambio en el hábito intestinal 9.4%, obstrucción 18.8%, masa palpable 3.1%, abdomen agudo 12.5%, el estado funcional de los pacientes predominantemente fue del 80% representando el 21.9%, con un tiempo de evolución en la mayoría de los casos de menos de 6 meses representando el 53.1%, seguido de 6 meses a un año 28.1%, más de un año en 18.8%, sin embargo con repercusión en sus condiciones por una pérdida de peso mayor a 10 kgs en el 40.6%, los pacientes presentaron Síntomas B en un 15.6% del total de los pacientes, encontrando al 65.6% de la población con DHL dentro de parámetros normales.

En cuanto a las características del tumor afectó predominantemente estómago en un 50%, intestino delgado en 21.9%, región ileocecal en 12.5%, colon y recto en 12.5%, apéndice 3.1%, lo que coincide con lo reportado por la literatura, la variedad histológica más frecuente fue el linfoma tipo B en un 90.06%, el hallazgo endoscópico más común fue infiltración difusa en 37.5%, seguida de protruyente y ulcerada con un 18.8% para ambas variables, el tamaño tumoral fue mayor de 10cm en 68.8% de los pacientes, predominando histología de Grado intermedio en un 84.4%.

Al estudiar la estadificación encontramos que los estadios clínicos más frecuentemente encontrados fueron IIE1 y IIE2 con un total de 62.6%, seguido de EC IE en un 18.8%, EC IV en un 15.6% y 3.1% en EC IIIE, con un IPI predominante de bajo riesgo en 75%, seguido de intermedio alto en 12.5%, intermedio bajo en 9.4%, alto en 3.1%.

El tratamiento empleado fue cirugía en 53.1%, seguido de QT en 28.1%, Multimodal 15.6%, Paliativo en 3.1%, en cuanto a la respuesta 50% presentaron Respuesta completa, 25% Respuesta parcial, 15.6% Progresión, Muerte en 6.3% y Recaída en 3.1%, el tiempo de seguimiento fue 1-3 años en 40.6%, más de 3 años en 28.1%, menor a 6 meses en 18.8% y de 6 meses a 1 año.

EDAD

	Frecuencia	Porcentaje
Válido <60	20	62.5
>60	12	37.5
Total	32	100.0

SEXO

	Frecuencia	Porcentaje
Válido FEMENINO	15	46.9
MASCULINO	17	53.1
Total	32	100.0

SINTOMAS

	Frecuencia	Porcentaje
Válido DOLOR ABDOMINAL	10	31.3
HIPOREXIA	3	9.4
VOMITO	2	6.3
MELENA	3	9.4
CAMBIO HI	3	9.4
OBSTRUCCION	6	18.8
MASA PALPABLE	1	3.1
ABDOMEN AGUDO	4	12.5
Total	32	100.0

KARNOVSKY

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	100	1	3.1
	90	6	18.8
	80	18	56.3
	70	7	21.9
	Total	32	100.0

EVOLUCION

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	<6 MESES	17	53.1
	6 MESES A 1 AÑO	9	28.1
	>1 AÑO	6	18.8
	Total	32	100.0

KILOGRAMOS

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	<5	2	6.3
	5-10	8	25.0
	>10	13	40.6
	NO ESPECIFICADOS	9	28.1
	Total	32	100.0

SB

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SI	5	15.6
	NO	27	84.4
	Total	32	100.0

DHL

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NORMAL	21	65.6
	1-2 VECES	8	25.0
	2-3 VECES	2	6.3
	MAS DE 3 VECES	1	3.1
	Total	32	100.0

SITIO

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	ESTOMAGO	16	50.0
	INTESTINO DELGADO	7	21.9
	ILEOCECAL	4	12.5
	COLON RECTO	4	12.5
	APENDICE	1	3.1
	Total	32	100.0

VARIEDAD

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	B	28	87.5
	T	3	9.4
	3.00	1	3.1
	Total	32	100.0

ENDOSCOPIA

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	1	20	62.5
	NO SE HIZO	12	37.5
	Total	32	100.0

HALLAZGOS

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	ULCERATIVO	6	18.8
	PROTRUYENTE	6	18.8
	INFILTRACION DIFUSA	7	21.9
	NO SE HIZO	12	37.5
	NEGATIVA	1	3.1
	Total	32	100.0

TAMAÑO

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	<10CM	10	31.3
	>10CM	22	68.8
	Total	32	100.0

GRADO

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	BAJO	2	6.3
	INTERMEDIO	27	84.4
	ALTO	3	9.4
	Total	32	100.0

ESTADIO

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	IE	6	18.8
	IIE1	10	31.3
	IIE2	10	31.3
	IIIE	1	3.1
	IV	5	15.6
	Total	32	100.0

IPI

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	BAJO	24	75.0
	INTERMEDIO BAJO	3	9.4
	INTERMEDIO ALTO	4	12.5
	ALTO	1	3.1
	Total	32	100.0

TRATAMIENTO

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	CIRUGIA	17	53.1
	QT	9	28.1
	MULTIMODAL	5	15.6
	PALIATIVO	1	3.1
	Total	32	100.0

ALARMA

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SI	16	50.0
	NO	16	50.0
	Total	32	100.0

RESPUESTA

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	COMPLETA	16	50.0
	PARCIAL	8	25.0
	RECAIDA	1	3.1
	PROGRESION	5	15.6
	MUERTE	2	6.3
	Total	32	100.0

SEGUIMIENTO

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	<6 MESES	6	18.8
	6 MESES A 1 AÑO	4	12.5
	1-3 AÑOS	13	40.6
	>3 AÑOS	9	28.1
	Total	32	100.0

DISCUSION

Al comparar los resultados obtenidos en esta serie de casos, encontramos que las características epidemiológicas coinciden con lo que se reporta en la literatura en lo que se refiere a síntomas principales, así como sitio anatómico afectado, variedad histopatológica más frecuente, llama la atención que la población más afectada es en menores de 60 años, predominantemente en el género masculino, los pacientes se presentan con un tiempo de evolución menor a 6 meses, seguido de 6 meses a 1 año, con una pérdida de peso considerable, la mayoría refiriendo más de 10kgs a pesar del tiempo de evolución antes referido.

En nuestro estudio la mitad de los pacientes se presenta con datos de alarma, algunos con diagnóstico realizado por endoscopia previo a su manejo y otros debutando con este tipo de cuadro clínico, el cual se resuelve evolucionando el paciente en forma satisfactoria.

Como síntomas B acompañantes del linfoma únicamente encontramos a la pérdida de peso en casi el 41% de los pacientes analizados, fiebre en sólo 15% de los pacientes y 90.6% con niveles de DHL dentro de normalidad o con elevación hasta 2 veces su valor normal.

El estudio diagnóstico en nuestra institución fue la endoscopia con toma de biopsia predominando variedad LNH tipo B, con tumores caracterizados por lesiones infiltrativas extensas, la mayoría de los pacientes con masas mayores a 10cm, con afección a ganglios regionales lo que se ve reflejado en los estadios clínicos predominantes que fueron IIE1 y IIE2 con más del 50% de los pacientes.

A los pacientes en nuestra institución se opta por manejo sistémico, sin embargo un gran número de ellos presentan cuadros de abdomen agudo por lo que la cirugía es el tratamiento inicial, generalmente pacientes con tumores de intestino delgado o región ileocecal que se presentan con cuadros oclusivos y presencia de sangrado.

La evolución de los pacientes con el tratamiento ofrecido en nuestra institución ha sido favorable, en estos últimos 5 años de los pacientes manejados con tratamiento multimodal solo uno de los pacientes presentó recaída, y progresaron

aquellos que de inicio se encontraban en estadios III, los pacientes con enfermedad metastásica predominantemente a hígado, tuvieron una mala evolución pese a los tratamientos considerando incluso únicamente manejo paliativo en pacientes que por edad y estado funcional no hubieran tolerado ninguna de las tres opciones.

CONCLUSIONES

No hay estadísticas nacionales sobre el Linfoma no Hodgkin gastrointestinal ya que las series engloban al total de los linfomas o al total de los tumores del tracto gastrointestinal, en esta serie de casos se definen ciertas características que coinciden con lo reportado en la literatura.

La presentación en nuestra población afectó con más frecuencia hombres menores de 60 años, con síntomas como dolor abdominal versus cuadros oclusivos, suelen presentarse con tumores mayores de 10cm, con detrimento de su estado nutricional por la pérdida considerable de peso, con estadios con afección locorregional con buena respuesta al tratamiento inicial.

El estudio de serie de casos es el inicio de una caracterización en el caso de tumores poco frecuentes sin embargo con aumento en la incidencia, ya que hasta el momento actual y pese a las controversias puede ser adecuadamente manejado es necesario conocer este tipo de patologías y considerarlas como diagnósticos diferenciales de enfermedades benignas y malignas para poder eventualmente realizar guías de manejo para un tumor potencialmente curable en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA.

1. De Vita, Hellman et al. Cancer: Principles and Practice of Oncology 9th Edition
2. Marnelli A, Christopher D, Mingyi C, et al. Gastrointestinal lymphomas: morphology, immunophenotype and molecular features. J Gastrointest Oncol; ; 3 (3): 209-225
3. Ghimire P, Wu GY. Primary Gastrointestinal Lymphoma World J Gastroenterol 2011; 17(6):697-707
4. Howell JM, Auer-G I et al. Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in a North American population Can J Gastroenterol Vol 26 No 7 July 2012 452-456
5. Rizo et al. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cancer 2000-2004. Cancerología 2 (2007): 203-287
6. Dirección General de Epidemiología (DGE), Base de datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2004-2006 (RHNM) Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica México: Secretaria de salud.
7. Ding D, Pei W, et al. Analysis of Clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of 46 patients with primary gastrointestinal non-Hodgkin Lymphoma Molecular and Clinical Oncology 2: 259-264, 2014
8. Bautista M, D.Ake C et al. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features. J Gastrointest Oncol 2012; 3(3): 209-225
9. Praaven S, K Ho C et al. Clinical Characteristics and Treatment outcome of Gastrointestinal Non-Hodgkin Lymphoma Med J Malasya Vol 65 No 2 Junio 2010 98-100
10. Andriani A, Zullo A et al. Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma: A multicentre study. Aliment Pharmacol Therapy 23, 2006 721-726
11. Liang R, Todd D, Chan TK, et al: Prognostic factors for primary gastrointestinal lymphoma. Hematol Oncol 13: 153-163, 1995.
12. Radic-Kristo D, Planinc-Peraica A, Ostojic S, et al: Primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in adults: clinicopathologic and survival characteristics. Coll Antropol 34: 413-417, 2010
13. Dongbing D, Wenju P, Wenbin C, et al: Analysis of clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of 46 patients with primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma
14. Tellez-Avila FI, García-Osogobio S, Chavez-Tapia NC, et al. Utility of endoscopy in patients with incidental gastrointestinal luminal wall thickening detected with CT. Surg Endosc 2009;23:2191-6.
15. Fusaroli P, Caletti G. Endoscopic ultrasound staging of Gastric Lymphoma. Endoscopy 2013 55, 662-668.
16. Krishnan K, Dalal S, et al. Rapid on site Evaluation of Endoscopic Ultrasound Core Biopsy Specimens has excellent specificity and positive predictive value for gastrointestinal lesions. Dig Dis Sci (2013) 58: 2007-2012.

17. Lupescu, Grascu et al Computer Tomographic Evaluation of Digestive Tract non-Hodgkin Lymphomas J Gastroenterol Liver Dis September 2007 Vol 16 No 3, 315-319
18. Kelessis NG, Vassilopoulos PP, Tsamakidis KG, et al. Is gastroscopy still a valid diagnostic tool in detecting gastric MALT lymphomas? A dilemma beyond the eye. Mucosa-associated lymphoid tissue. Surg Endosc 2003;17:469-74.
19. Mehra M, Agarwal B. Endoscopic diagnosis and staging of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Curr Opin Gastroenterol 2008;24:623-6.
20. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with Campylobacter jejuni. N Engl J Med 2004;350:239-248
21. Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:6370-8.
22. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, et al. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. Ann Surg 2004;240:28-37.
23. Cirocci R, Farinella E et al. Surgical treatment of primitive gastrointestinal lymphomas: a systematic review. World Journal of Surgical Oncology 2011, 9:145.
24. Goran Z S, Milica D N et al. Primary colorectal lymphoma: An overview World J Gastrointest Oncol 2011 January 15; 3(1): 14-18
25. Abdalla M, El-Hennawy Unusual presentation for primary appendiceal lymphoma: A case report . Indian J Surg 72(Suppl 1): 289–292 289
26. Tadashi T Malignant tumors of the small intestine: A histopathologic study of 41 cases among 1,312 consecutive specimens of small intestine Int J Clin Exp Pathol 2012;5(3):203-209
27. Stanojević GZ, Stojanović MP et al. Non-Hodgkin's lymphomas of the large bowel-clinical characteristics, prognostic factors and survival. *Acta Chir Iugosl* 2008; 55: 109-114
28. Cultreeta J, Dalia S. Diffuse Large B Cell Lymphoma: Current Strategies and Future Directions Cancer Control July 2012, Vol 19, No 3, 204-213
29. Aleman B, Haaas R, et al. Role of radiotherapy in the treatment of lymphomas of the gastrointestinal tract. Best Practice & Clinica Gastroenterology 24 (2010) 27-34
30. Specht L. Radiotherapy studies and extra nodal Non-Hodgkin Lymphomas, Progress and Challenges. Clinical Oncology 24 (2012) 313-318