



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA**

**“EPIDEMIOLOGIA EN LINFOMAS NO HODGKIN,  
EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO,  
EN EL PERIODO ENERO 2012 A DICIEMBRE 2016.”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. ANDREA IRACEMA MILAN SALVATIERRA.**

**ASESOR DE TESIS: DRA. MONICA MARIA TEJEDA ROMERO.**



**REGISTRO DE TESIS HJM 0276/17-R**

**MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DEL 2018**



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.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO.  
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA.

---

DR. JORGE CRUZ RICO.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA.

---

DRA MÓNICA TEJEDA ROMERO.  
ASESOR DE TESIS.

**REGISTRO DE TESIS HJM 0276/17-R**

## DEDICACIÓN

*A mis padres que no solo me dieron la vida, sino también su paciencia y confianza, quienes me guiaron en cada paso, con sus consejos y ejemplo. Enseñándome valores y respeto, lo que significa la palabra amor, que todo compromiso, esfuerzo y dedicación siempre rendirán frutos. GRACIAS sin ustedes hoy no podría estar aquí. Los amo, son los mejores padres del mundo.*

*A mi hija Luciana, mi pequeña luz en la oscuridad mi razón de vivir, la que me impulso en todo este camino, GRACIAS PRINCESA TE AMO.*

*A mi esposo Mauricio por ser mi compañero de vida en esta aventura que apenas se empieza a escribir, espero que podamos seguir creciendo juntos.  
Te amo.*

## AGRADECIMIENTOS

*Al Hospital Juárez de México, a mis maestros y tutores quienes no solo me permitieron ser parte de su curso de especialización, si no también me enseñaron que un médico no solo se mide por sus conocimientos, si no por lo que lleva dentro.*

*Gracias por confiar en mí, por ser mis maestros, amigos y mi segunda familia. Siempre llevare conmigo sus enseñanzas.*

## **AUTORES.**

Dr. Jorge Cruz Rico. Profesor titular del curso de especialización en hematología.

Dra. Mónica María Tejeda Romero. Profesor Adjunto del curso de Hematología.

Dr. Faustino Leyto Cruz. Profesor ayudante del curso de Hematología.

Dra. Andrea Iracema Milan Salvatierra. Médico Residente de Hematología.

Dra. Ana Lirio Ramírez Avila. Patóloga adscrita del servicio de patología.

Dra. Olga Alejandra Ramírez German. Unidad de Gastos Catastróficos.

M. en C. Daniel Arturo Juárez Ascencio. División de investigación clínica.

## ÍNDICE

### 1.- MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2 HISTORIA	1
1.3 EPIDEMIOLOGÍA	5
1.4 ETIOLOGÍA	11
1.5 CLASIFICACIÓN DE LNH	15
1.6 GENERALIDADES DE LOS LINFOMAS MÁS COMUNES	20
1.7 PRESENTACIÓN CLÍNICA.	26
1.8 DIAGNOSTICO.	27
1.9 ESTATIFICACIÓN.	37
1.10 FACTORES PRONOSTICO.	38
1.11 TRATAMIENTO, RESPUESTA Y SEGUIMIENTO.	42
1.12 PROGRAMA FONDO DE PROTECCIÓN CONTRA GASTOS CATASTRÓFICOS EN SALUD	47

### 2.- JUSTIFICACION 48

### 3.- OBJETIVOS.

4.1 OBJETIVO GENERAL.	49
4.2 OBJETIVO SECUNDARIO.	49

### 4.- METODOLOGÍA. 50

4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.	50
4.2 UNIDAD DE OBSERVACIÓN.	50
4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.	50
4.4 TAMAÑO DE MUESTRA.	50
4.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES.	51

## **5.- TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

5.1.- ESTRATEGIA DE TRABAJO 57

5.2.- ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS 58

5.3.- ASPECTOS ÉTICOS. 59

## **6.- RESULTADOS.**

### **6.1 ESTUDIÓ DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES.**

6.1.1 VARIABLES RELACIONADAS CON EL PACIENTE: 60

6.1.2 VARIABLES RELACIONADAS AL TUMOR 65

6.1.3 VARIABLES DE FACTORES PRONOSTICO. 71

6.1.4 VARIABLES DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO 78

6.1.5 VARIABLES DEPENDIENTE DE EVOLUCIÓN 80

**6.2 ANÁLISIS DE MORTALIDAD 84**

**7.-DISCUSIÓN. 97**

**8.- CONCLUSIONES. 102**

**9.- BIBLIOGRAFÍA. 103**

## ABREVIATURAS

**ACVBP-R:** DOXORRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA, VINDESINA, BLEOMICINA, PREDNISONA Y RITUXIMAB.

**ADN:** ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO.

**ALCL:** LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES.

**ALK + ALCL:** LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES, ALK POSITIVO.

**ALK-ALCL:** LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES, ALK NEGATIVO.

**ALK:** KINASA ANAPLÁSICA DE LINFOMA

**ANTIVCA:** ANTÍGENO DE CÁPSIDE VIRAL.

**BAAF:** ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA.

**C-ALCL:** LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES CUTÁNEAS.

**CCD-1:** CICLINA D1.

**CFM:** CICLOFOSFAMIDA

**CG:** CENTRO GERMINAL.

**COP\_R:** CICLOFOSFAMIDA, VINCRISTINA. PREDNISONA, RITUXIMAB.

**COP:** CICLOFOSFAMIDA, VINCRISTINA. PREDNISONA,

**CHOP-R:** CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, VINCRISTINA, PREDNISONA Y RITUXIMAB.

**DHL:** DESHIDROGENASA LÁCTICA.

**ECOG:** EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP

**EMA:** ANTÍGENO EPITELIAL DE MEMBRANA.

**EPOCH-R:** ETOPÓSIDO, PREDNISONA, VINCRISTINA, CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA Y RITUXIMAB.

**ESHAP:** ETOPOSIDO, METILPREDNISOLONA CITARABINA, CISPLATINO.

**FCR:** FLUDARABINA, DEXAMETASONA, RITUXIMAB.

**FLIPI:** ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS FOLICULARES.

**FPGC:** FONDO DE PROTECCIÓN CONTRA GASTOS CATASTRÓFICOS.

**HARRT:** TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA.

**HJM:** HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

**HLA:** ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO.

**HP:** HELICOBACTER PYLORI

**HTLV-1:** VIRUS DE LA LEUCEMIA DE CÉLULAS T HUMANAS TIPO 1.

**IAM:** INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

**ICC:** INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

**IG:** INMUNOGLOBULINA.

**IGH:** CADENA PESADA DE LA INMUNOGLOBULINA.

**IPI NCCN:** ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LDCGB NCCN.

**IPI:** ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL.

**KI67:** INDICE DE PROLIFERACIÓN.

**LB:** LINFOMA DE BURKITT.

**LCM:** LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO.

**LDCGB:** LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B.

**LF:** LINFOMA FOLICULAR.

**LH:** LINFOMA DE HODGKIN.

**LM:** LINFOMA DEL MANTO.

**LNH GASTOS I II:**

**LNH:** LINFOMA NO HODGKIN.

**LZM:** LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL.

**LZMN:** LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL NODAL.

**LLTA:** LEUCEMIA / LINFOMA DE CÉLULAS T ADULTAS.

**MALT:** TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A MUCOSA.

**MINE:** MITOXANTRONA, IFOSFAMIDA, ETOPÓSIDO, MESNA.

**MIPI:** ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DEL MANTO.

**MO:** MÉDULA ÓSEA.

**MZLE:** LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICO

**NCCN:** NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (RED INTEGRAL NACIONAL DE CÁNCER).

**NCG:** NO CENTRO GERMINAL.

**NK:** CÉLULAS ASESINAS NATURALES.

**NOS:** NO ESPECIFICADO DE OTRA MANERA.

**NPM1-ALK:** NUCLEOFOSMINA KINASA ANAPLÁSICA DE LINFOMA

**OMS:** ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

**PET:** TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.

**PTCL:** LINFOMA CÉLULAS T PERIFÉRICOS.

**RC:** REMISIÓN COMPLETA.

**RICE:** RITUXIMAB, IFOSFAMIDA, VARBOPLATINO, ETOPOSIDO.

**RP:** REMISIÓN PARCIAL.

**RS:** REED-STERNBERG.

**SEER:** PROGRAMA DE VIGILANCIA, EPIDEMIOLOGÍA Y RESULTADOS FINALES.

**SG:** SUPERVIVENCIA GLOBAL

**SIDA:** SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

**SNC:** SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

**SPSS:** SISTEMA DE PROTECCIÓN SOCIAL EN SALUD

**T NOS:** T PERIFÉRICOS NO ESPECIFICADOS

**TC:** TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA.

**VEB:** VIRUS DE EPSTEIN BARR.

**VIH:** VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

**VP16:** ETOPOSIDO.

## 1. MARCO TEÓRICO.

### 1.1 INTRODUCCIÓN.

#### LINFOMA.

Los linfomas son tumores sólidos del sistema inmunológico.<sup>1</sup> Representan un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas, los cuales pueden afectar cualquier órgano. Clásicamente se divide en dos grupos, donde el linfoma No Hodgkin (LNH) representa aproximadamente el 90% de todos los linfomas y el 10% restante se denomina linfoma de Hodgkin (LH)<sup>2</sup>. Los LNH son un reto diagnóstico ya que representan un espectro muy amplio de enfermedades con una amplia gama de variantes histológicas, y características clínicas en la presentación, teniendo al menos 30 entidades diferentes que van desde lo indolente hasta las formas más agresivas, lo que puede dificultar el diagnóstico<sup>2-3</sup>. El diagnóstico oportuno es importante porque las terapias efectivas y a menudo curativas están disponibles para muchos subtipos.<sup>1-3</sup>

### 1.2 HISTORIA.

A lo largo de la historia se ha empleado conceptos y términos diferentes para referirnos a los LNH, en distintos países del mundo, en ocasiones simultáneamente, lo que entraña una dificultad adicional para la comprensión de su evolución histórica<sup>4</sup>. La primera descripción de esta enfermedad se hizo en 1666, por Marcello Malpigio, en el artículo "*De viscerum structura exercitatio anatomica*" quien describió el caso de una mujer joven con una enfermedad que consistía en un aumento de volumen de los ganglios linfáticos y del bazo<sup>5</sup>. Pero no fue hasta 1832 donde Thomas Hodgkin publicó un artículo denominado "Sobre algunos aspectos mórbidos de las glándulas absorbentes y el bazo.", donde describió de manera detallada las historias clínicas y los hallazgos patológicos pos mortem 6 pacientes y uno adicional enviado por un colega. En esta publicación, Hodgkin afirmó que el crecimiento patológico de los ganglios linfáticos

y el bazo era el resultado de una enfermedad primaria de ellos y no la consecuencia de un proceso inflamatorio o infeccioso, como se creía hasta entonces.<sup>4-6-7</sup>

Las siguientes descripciones de casos fueron esporádicas, donde los autores observaban un crecimiento generalizado de los ganglios linfáticos, a menudo asociado a esplenomegalia, de causa desconocida con un curso fatal, los que se produjeron en los últimos años del siglo XVIII y en la primera mitad del siglo XIX, A lo largo de estos años se usaron diversos términos para describir estas patologías, en Inglaterra se utilizó enfermedad de Hodgkin, mientras que en Francia se usaba el termino l'Adenie y en Alemania pseudoleucemia. Estas denominaciones incluían todos los linfomas malignos, tanto a lo que conocemos actualmente por enfermedad de Hodgkin como a los LNH. Estas se basaban en descripciones clínicas y en algunos casos de descripciones de patología macroscópica, desconociéndose aún la diversidad histopatológica de las mismas. En 1863, Virchow usó el término de *Linfosarcoma* para describir un grupo de neoplasias linfoides de curso fatal que ocurría en ausencia de células malignas en la sangre. Fue Billoth en 1871, el que acuñó la expresión Linfoma Maligno, aunque su uso no se generalizó hasta bien entrado nuestro siglo.<sup>7-8</sup> Kundrat 30 años después rescató el nombre de Linfosarcoma y lo actualizó para referirse a un trastorno maligno del sistema linfoide con una afectación inicial limitada. Reservó la expresión Linfosarcomatosis para designar los casos de progresiva diseminación, separándolo de la pseudoleucemia, en la que habría una extensa diseminación inicial del proceso, con afectación masiva de hígado y bazo.<sup>8</sup>

No todos los autores estaban de acuerdo con Kundrat ya que consideraban que linfosarcoma y pseudoleucemia eran parte del mismo proceso llamado enfermedad de Hodgkin. Dreschfel la considero como una pseudoleucemia, donde estableció una forma aguda, que se relacionaba con el linfosarcoma/Linfosarcomatosis y una forma crónica<sup>9</sup>. A lo largo de la primera parte del siglo XX, la histopatología se estableció como disciplina

clave en el diagnóstico médico. En estos años fueron reconociéndose nuevas entidades que se encuadraron bajo el término de Linfosarcoma. Aunque en esa época no se propusieron clasificaciones, muchos patólogos reconocieron que el Linfosarcoma era en realidad un grupo de enfermedades. A finales de los años 30, la mayor parte de los patólogos denominaban Linfosarcoma a las variedades compuestas predominantemente por células de hábito linfoide y tamaño pequeño, y Reticulosarcoma al grupo de tumores compuestos por células grandes. En 1912 fue reconocida la existencia de linfomas con una arquitectura histológica nodular o folicular, pero no fue considerada hasta las descripciones independientes de Brill et al y Symmers sobre pacientes con linfadenopatías y esplenomegalia en los que el estudio histológico revelaba folículos linfoides agrandados.<sup>10</sup> De inicio se consideró como enfermedad benigna, pero la descripción de algunos casos con una evolución rápidamente progresiva con desenlaces fatales hizo aceptar su carácter maligno dentro de los linfomas. Gall et al describieron en 1941, cuatro formas de linfomas foliculares: tipo I compuesto por folículos con células pequeñas; tipo II formado por folículos con una población celular mixta de células pequeñas y grandes; tipo III folículos con células grandes y tipo IV en los que la confluencia de los folículos hacía difícil el diagnóstico.<sup>4-11</sup>

En 1942 Gall y Mallory publicaron el primer esquema de clasificación basado en 618 pacientes. Posteriormente se realizaron diferentes intentos de clasificación. En 1956 Rappaport, realizó uno de los primeros trabajos clave para estas patologías, al cual denominó Linfomas Nodulares, donde se incluía por primera vez los linfomas foliculares, publicado en 1958 la clasificación de Rappaport, la cual consiguió un amplio consenso de uso, sobre todo en EEUU, y muchos de sus conceptos están vigentes todavía en la actualidad.<sup>12</sup>

Durante los últimos años se ha observado un avance en la comprensión de la patogénesis y la biología de los linfomas no Hodgkin, apareciendo nuevos y eficaces tratamientos, estas mejoras en el tratamiento han sido facilitadas por un nuevo esquema

universalmente aceptado para su clasificación, la evaluación sistemática de factores pronósticos clínicamente relevantes y métodos más sensibles para evaluar las respuestas al tratamiento.<sup>2-3</sup> La clasificación de los linfomas no Hodgkin en tipos de bajo grado, grado intermedio y alto grado; por el grupo internacional del trabajo. Sin embargo, este sistema no era clínicamente útil y no incluía una serie de subtipos que sólo se reconocieron más tarde. En 1994, la clasificación revisada del Linfoma Europeo Americano, más recientemente modificada en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud<sup>13</sup>, utilizó morfología, inmunofenotipo, genética y características clínicas para distinguir los diversos subtipos. El Índice pronóstico internacional (IPI) utilizó características clínicas y de laboratorio de rutina para categorizar a los pacientes con linfomas no Hodgkin de células B grandes difusos en grupos de riesgo significativos, permitiendo así comparaciones entre ensayos clínicos.<sup>3-13</sup>

Un índice de progresión internacional para los linfomas foliculares (FLIPI) separa estos linfomas en grupos de riesgo, pero ambos índices probablemente serán reemplazados por un sistema basado en el perfil genético y las funciones de los genes relevantes. La tomografía por emisión de positrones (PET) ha mejorado la sensibilidad de la vigilancia de la enfermedad y se incorporará en los criterios revisados para evaluar las respuestas al tratamiento.<sup>2-14</sup>

## 1.3 EPIDEMIOLOGÍA.

### 1.3.1 INCIDENCIA GLOBAL.

La incidencia del LNH es muy variable entre unos países y otros, pero se aprecia un aumento global y progresivo en el mundo. La incidencia del LNH ha cambiado sustancialmente en las últimas cuatro décadas tanto EEUU y el resto del mundo. En los EE.UU. la incidencia se duplicó entre 1970 (10,2 casos por 100.000) y 1990 (18,5 casos por 100.000 habitantes), y el aumento ha sido más pronunciado en los blancos, hombres y ancianos, así como en aquellos que tienen un diagnóstico de LNH extraganglionar. Parte de este aumento se debe a las mejoras en las técnicas diagnósticas, el efecto del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y las terapias inmunosupresoras. Si bien las tasas de incidencia se estabilizaron entre 1995 y 2010 (alrededor de 19 casos por 100.000 habitantes), las tasas de LNH entre individuos aumentaron anualmente un 1,4% en 1992 y 2003, En el 2012 la incidencia anual aumento a 3,2%.<sup>2-15-16</sup>

Los métodos de estimación de la incidencia son específicos de cada país y la calidad de la estimación depende de la calidad y de la cantidad de información disponible para cada país. En teoría, existen tantos métodos como los países, y debido a la variedad y la complejidad de estos métodos, es casi imposible establecer un puntaje general de calidad para las estimaciones de incidencia, sin embargo, se ha establecido un sistema de puntuación alfanumérica (tabla 1) que describe de manera independiente la disponibilidad de datos sobre incidencia a nivel de país.<sup>17</sup>

La incidencia global del LNH fue estimada por la organización mundial de la salud (OMS) mediante GLOBOCAN, teniendo una estimación de 385.741 casos nuevos en el 2012, de los cuales 63.066 casos fueron reportados en los EE.UU. con un nivel de evidencia A, en el Reino Unido se estimaron 11.836 casos nuevos también con un nivel de evidencia A.<sup>17</sup> esta cifra va en aumento ya que en Estados Unidos se reportaron 72.580 nuevos casos en el 2016.<sup>8</sup> y 13.413 nuevos casos en el Reino Unido.<sup>19</sup>

Tabla 1. Disponibilidad de los datos de incidencia según GLOBOCAN:

A. Alta calidad * datos nacionales o de alta calidad regional (cobertura superior al 50%).
B. Alta calidad * regional (cobertura entre 10% y 50%).
C. Alta calidad * regional (cobertura inferior al 10%).
D. Datos nacionales (tasas).
E. Datos regionales (tasas).
F. Datos de frecuencia.
G. Sin datos.

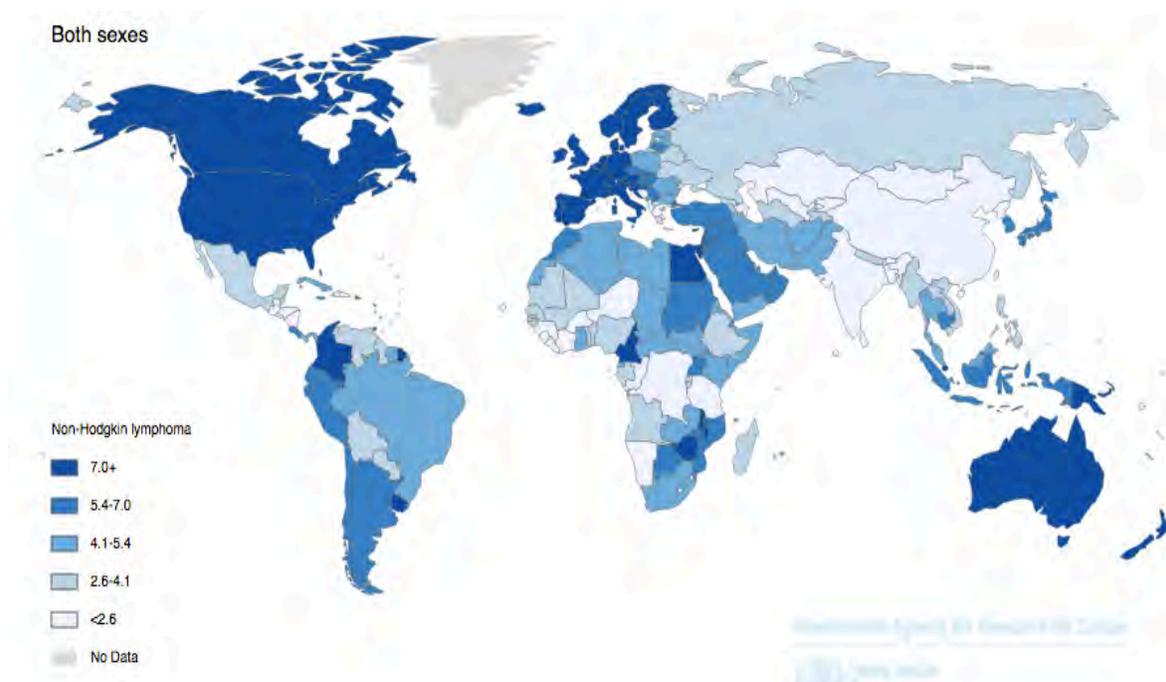
Tomada de GLOBOCAN 2012.

La incidencia del LNH ha cambiado sustancialmente en las últimas décadas pasando de ser la quinta causa más común de cáncer a la 12va según lo reportado por GLOBOCAN el 2012, la tasa de incidencia de LNH más alta del mundo es la de EE.UU. Los LNH constituyen el 8 lugar en incidencia y el 6 en mortalidad por cáncer. A EE.UU. le sigue en incidencia Canadá. En Europa las tasas de incidencia son más altas en Suiza y países del norte, en España, Alemania y Polonia son inferiores. En Asia las tasas de incidencia son menores, aunque el incremento es similar en Bombay, Japón y China, al de Norteamérica y Escandinavia. Las tasas en Sudamérica son intermedias entre Asia y Norteamérica, con una tendencia al incremento. En México se reportaron 4632 casos nuevos en el 2012 con un nivel de evidencia E, que representan datos regionales. En general, la incidencia del LNH está aumentando en todos los registros, con diferentes incrementos, en ningún país se observó un descenso de la misma.<sup>18-20-21.</sup>

### 1.3.2. INCIDENCIA SEGÚN EL ÁREA GEOGRÁFICA.

La frecuencia relativa de los subtipos específicos de linfoma no Hodgkin varía geográficamente. LNH es más común en los países desarrollados, Como los EE.UU. y Australia que tiene una de las tasas más altas por todo el mundo, Seguido por Europa.

**Grafica 1. INCIDENCIA MUNDIAL DE LNH EN AMBOS SEXOS.**



Tomada de GLOBOCAN 2012.

El Proyecto Internacional de clasificación del linfoma no Hodgkin estudió 4539 casos de siete regiones geográficas (América del Norte, Europa occidental, Europa sudoriental, América central y meridional, África del Norte y Oriente Medio, África meridional y Asia oriental). Los linfomas no Hodgkin eran más propensos a ser linfomas de células B y hubo una mayor incidencia de linfomas de células B de bajo grado en las regiones de ingresos altos que en las regiones de ingresos bajos y medianos. Por el contrario, las regiones de ingreso bajo y de ingresos medios tenían una mayor incidencia de linfomas de células B de alto grado y linfomas de linfocitos T y de células asesinas naturales (NK) que las regiones de altos ingresos. El linfoma extra ganglionar NK-T de tipo nasal fue mucho más común en Asia oriental y, en menor medida, en América Central y del Sur, que en otras regiones. el linfoma extra ganglionar NK de células T está fuertemente asociado con la infección por el virus Epstein-Barr, pero la sorprendente variabilidad geográfica en la incidencia de este subtipo de linfoma indica una contribución de la susceptibilidad del huésped. Sin embargo, un estudio encontró que la distribución de los subtipos de

linfoma en Japón es similar más a la distribución encontrada en los Estados Unidos, lo que sugiere que los cambios en el estilo de vida pueden alterar estos patrones.<sup>2-18</sup>

### **1.3.3. INCIDENCIA SEGÚN LA RAZA.**

La incidencia de LNH ha sido muy bien estudiada en los EE.UU. las cuales varían según la raza / etnia, con la población blanca no hispana con una incidencia estimada de 21 por 100.000 habitantes, con mayor riesgo que las personas de raza negra con una incidencia estimada de 14,3 por 100.000, los Asiáticos / isleños del Pacífico presentaron una incidencia de 13,1 por 100.000 habitantes, en los hispanos la incidencia reportada fue de 17,8 por 100.000 habitantes durante el periodo del 2007-2011.

Los subtipos histológicos de bajo grado, particularmente el linfoma folicular, es más común en los blancos que en los negros. Se ha reportado una mayor incidencia en la raza negra en los subtipos histológicos de linfoma células T periféricos (PTCL), micosis fungoide y síndrome de Sezary. También hay una variación sustancial en la incidencia y Subtipos histológicos en todo el mundo.<sup>16</sup>

### **1.3.4 INCIDENCIA SEGÚN LA EDAD.**

Se ha observado un incremento exponencial en la incidencia de los LNH asociado a la edad de forma global.<sup>2</sup> De acuerdo a GLOBOCAN en 2012 la incidencia estimada en pacientes entre los 15 y 39 años fue de 3.2 casos por cada 100000 habitantes, a partir de los 40 años fue de 61.5 por cada 100000 habitantes entre los 65 y 69 años fue de 22,5 por cada 100000 habitantes, el pico máximo de incidencia se encuentra en los mayores de 75 años con 99.2 por cada 100000 habitantes.<sup>17</sup>

En EEUU el mayor pico se produce entre los 60-64 años para los hombres y entre los 70-74 años para las mujeres, al igual que en otros países occidentales<sup>21</sup>. La media de edad

ha ido aumentando en las dos últimas décadas . La incidencia entre hombres de 75 o más años, aumentado entre un 300-400% entre 1945-1990 en EE.UU. En México la incidencia estimada por la edad en ambos sexos es de 11.7 de los 60 a 64 años, con la mayor incidencia estimada de 17.9 en mayores de 75 años.<sup>17-21</sup>

### **1.3.5 INCIDENCIA SEGÚN EL SEXO.**

Los LNH han sido reportados con mayor incidencia en el sexo masculino, esta tendencia fue desapareciendo ya que en los últimos años la incidencia entre el sexo femenino presento un aumento, hasta igualarse prácticamente la relación hombre: mujer.<sup>16-24</sup> La incidencia de LNH es aproximadamente 50% más alta en hombres 23,9 por 100.000, que en las mujeres 16,4 por 100.000 en los EE.UU. según las estadísticas del SEER (El Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales).<sup>16</sup> Las cuales no presentan variaciones importantes con las reportadas en GLOBOCAN en el 2012 donde la incidencia estimada en los hombres con una tasa bruta a nivel global fue de 6.1 por cada 100000 habitantes, en comparación con la incidencia para mujeres de 4.8 por cada 100000 habitantes. En los Estados Unidos la incidencia estimada fue 22.0 por cada 100000 habitantes, en comparación con la incidencia estimada para mujeres de 18 por cada 100000 habitantes, ambas con una categoría A de evidencia, en México la incidencia estimada para los hombres fue de 4.4 por cada 100000 habitantes, la incidencia para mujeres fue de 3.5 por cada 100000 habitantes, teniendo con una categoría E de evidencia.<sup>17</sup> Aproximadamente 70.800 nuevos casos se estimaron en el 2014 (38.270 hombres y 32.530 mujeres). así mismo se ha reportado un mayor predominio masculino en los subtipos histológicos de linfoma de Burkitt (LB) y Linfoma de células del manto (LCM) mostrando un exceso más marcado entre los hombres, con una tasa de incidencia 4 vs 3 en comparación con las mujeres, las tasas generales de incidencia del LNH Permaneció prácticamente sin cambios durante 2001-2010 entre las mujeres, pero estas tasas fueron en aumento anual de 0,5% entre los hombres.<sup>16</sup>

## **1.6 INCIDENCIA SEGÚN LA LOCALIZACIÓN.**

La enfermedad extra ganglionar primaria ha presentado un aumento más rápido que la enfermedad ganglionar en las últimas décadas, las tasas de incidencia aumentaron de 3.0 a 6.9% por año para los casos de linfomas extra ganglionares comparado con 1.7-2.5% por año para casos ganglionares, con el aumento más grande ocurrió en encéfalo y otras áreas del sistema nervioso central (SNC) con un 224%. Aunque los linfomas primarios del sistema nervioso central son raros, la incidencia ha mostrado un triple aumento. Este dramático aumento ha comenzado a disminuir desde mediados de los años noventa, lo más probable es que debido a la disminución de la incidencia de enfermedades adquiridas como el Síndrome de inmunodeficiencia (SIDA) y la inmunoterapia.<sup>16-26</sup>

## **1.7 INCIDENCIA SEGÚN LA HISTOPATOLOGÍA.**

La incidencia de los linfomas de alto grado ha aumentado mucho más que los de bajo grado donde el Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) y el linfoma folicular (LF) aumentaron 1,4 y 1,8% por año, respectivamente. El LDCGB es el linfoma más común a nivel global donde su incidencia aumenta con la edad desde 0,3/100.000/año (entre los 35-39 años) a 26,6/100.000/año (entre los 80-84 años). Las tasas aumentaron significativamente para el linfoma de la zona marginal (LZM) 1,7% al año y para el Linfoma de células del manto el aumento fue de 1,7% por año, donde la incidencia de este fue de 0.51 a 0.55/100.000 habitantes por año, representando 2 a 10% de todos los LNH.<sup>2-16</sup>

Estas tendencias temporales son difíciles de evaluar debido al reciente conocimiento de estas dos entidades como subtipos distintos.<sup>16</sup> Así mismo debemos tener cuidado al observar las tendencias generales de incidencia, ya que puede no reflejar cambios en la incidencia de subtipos específicos. Por ejemplo, un estudio de los Países Bajos que se centró en el período de 1989 a 2007 mostró que la incidencia de linfomas de células B indolentes y los LNH de células T y NK aumentó considerablemente, mientras que la incidencia de Los linfomas de células B se mantuvieron estables.<sup>2</sup>

## **1.4 ETIOLOGÍA.**

Los factores que afectan el riesgo de un individuo de desarrollar linfoma no Hodgkin han sido ampliamente estudiados. Los estados congénitos y adquiridos de inmunosupresión son el factor más fuerte conocido por aumentar el riesgo.<sup>16</sup> Estos factores incluyen los trastornos inmunitarios, medicamentos, las infecciones, el estilo de vida, la genética, la raza, la historia familiar y los factores ocupacionales. Se ha descubierto que la obesidad es un factor de riesgo para el LDCGB.<sup>2-16</sup>

### **1.4.1. FACTORES GENÉTICOS.**

Numerosos estudios implican el papel de las variantes genéticas que promueven la supervivencia de las células B y el crecimiento con mayor riesgo de LNH, por ejemplo, el riesgo vinculado a la variación genética en varias vías, incluyendo el metabolismo de un solo carbono, citocinas, inmunidad innata, estrés oxidativo y vías de reparación apoptóticas y del ácido desoxirribonucleico (ADN), así como en la región del antígeno leucocitario humano (HLA) y dos recientes asociaciones con el genoma (GWAS).<sup>16</sup> Los perfiles de expresión génica de casi todos los linfomas no Hodgkin son un reflejo de la célula sana de origen equivalente a la que se deriva el linfoma, pero también reflejan cambios que resultan de alteraciones genéticas, epigenéticas y otras moleculares recurrentes (ej. número de ganancias y pérdidas); Tales cambios afectan al transcriptoma y en última instancia, al proteoma. El LNH de células B es un paradigma de cánceres basados en la translocación en los que se produce la expresión génica desregulada como resultado de las translocaciones características que colocan genes clave bajo la influencia del linaje, promotores o potenciadores específicos. Por ejemplo, el locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGH) en el cromosoma 14q32 se transcribe activamente en células B porque estas células requieren la expresión de un receptor de células B en la superficie celular para su supervivencia. El linfoma folicular es

el resultado más común de la translocación t (14; 18) (q32; q21); Esta translocación coloca Bcl-2 (que codifica células B) bajo el control del elemento intensificador de IGH, dando lugar a la expresión constitutiva Bcl-2; esta es una proteína anti-apoptótica, y la translocación t (14; 18) (q32; q21) resulta en una expresión elevada de BCL-2, que bloquea el programa por defecto de la muerte de células apoptóticas en el centro germinal y representa una característica patogénica definitoria del linfoma folicular.<sup>31</sup> Similarmente, el linfoma de células del manto se caracteriza por la translocación (11; 14) (q13; ), Lo que conduce a la expresión desregulada de la ciclina D1, y el linfoma de Burkitt sobre expresa c-myc , como resultado de la translocación t (8; 14) (q24; q32) o variantes (t (2;8) y t(8;22)). Otras translocaciones definen subtipos adicionales tanto de células B como de linfomas de células T. <sup>2-16-30</sup>

#### **1.4.2. FACTORES AUTOINMUNES.**

El riesgo de linfoma no Hodgkin en pacientes con enfermedades autoinmunes está en aumento, Los LNH derivan del sistema inmune, por lo que no es sorprendente que desórdenes asociados con la regulación anormal de los linfocitos presenten un incremento en la incidencia de los LNH. Los LNH que se desarrollan en el seno de una inmunodeficiencia tienen puntos en común, suelen ser de estirpe B, difusos, con mayor frecuencia de localización extra ganglionar, las enfermedades más relacionadas han sido artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso sistémico.<sup>32</sup> No está claro si este aumento del riesgo se relaciona solamente con la enfermedad autoinmune o con las terapias inmunosupresoras utilizadas en su manejo.

La tiroiditis de Hashimoto predispone la aparición de un linfoma tiroideo de bajo grado, tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosa). En la artritis reumatoide se observa un aumento en la incidencia del LNH, aún en ausencia de tratamiento inmunosupresor. El riesgo relativo de presentar un LNH en pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento inmunosupresor es de 2,5 y tratados con azatioprina o ciclofosfamida el incremento es

10 veces mayor<sup>33</sup>. En el síndrome de Sjögren el riesgo de padecer un LNH es 35 veces mayor y si se administra tratamiento inmunosupresor el riesgo es 100 veces mayor.<sup>34</sup> Se sabe que los pacientes que están inmunodeprimidos por otras razones, como los pacientes sometidos a trasplante de órganos o los que tienen infección por el VIH, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin.<sup>17-32</sup> El SIDA incrementa el riesgo de presentar un LNH, la tasa de incidencia es del 5,6% por paciente/año, sustancialmente mayor que en la población general (0,015%). La regulación inmune que resulta en la infección incontrolada y la proliferación de linfocitos B Probablemente contribuyan al desarrollo del LNH. Los estados de inmunodeficiencia adquiridos como la infección por el VIH están asociados con 75 A 100 veces mayor riesgo de LNH en comparación con la población general, aunque los datos recientes en la era post-HARRT (terapia antirretroviral altamente activa) sugieren que ha disminuido, estos NHL suelen ser de alto grado ya menudo presente con enfermedad extra ganglionar. La presencia de LNH en pacientes infectados por VIH presentan un riesgo aumentado que varía según los subtipos del LNH, de 30 veces, 50 veces y 1020 veces para DLBCL, linfoma de Burkitt y Linfoma del sistema nervioso, respectivamente, esto se ha atribuido a una vigilancia inmunológica deficiente, así como a la regulación y estimulación antigénica crónica debido a otras infecciones como los Herpes virus, el virus de Epstein barr (VEB) y el herpes virus humano tipo 8.<sup>2-16</sup>

### **1.4.3 FACTORES INFECCIOSOS.**

Tanto las infecciones virales como bacterianas han estado estrechamente asociadas con el desarrollo de linfomas no Hodgkin. El *Helicobacter pylori* causa la mayoría de los linfomas asociados a la mucosa gástrica.<sup>35</sup> El virus Epstein-Barr está estrechamente asociado con el linfoma de Burkitt y el linfoma nasal NK-T.<sup>36</sup> El DNA del VEB se ha encontrado en un 10-30% de los LNH<sup>37</sup>. El VEB es un importante agente causal del LNH en los pacientes inmunosuprimidos. La relación causal en la población normal está menos

clara, se ha observado que la presencia de títulos de anticuerpos antiVCA (antígeno de cápside viral) IgG e IgM elevan el riesgo de presentar un LNH en un 2,5 y 3,2 respectivamente. Esto podría explicar la relación del VEB en el desarrollo del LNH en pacientes mayores que han tenido un contacto crónico con el virus y tienen una inmunosupresión subclínica.<sup>37</sup> El virus de la hepatitis C se ha asociado con el linfoma esplénico de la zona marginal y LDCGB.<sup>38</sup> Se cree que *Borrelia burgdorferi* y *Clamidia psittacosis* están asociadas al desarrollo de linfomas de zona marginal.<sup>39</sup> La *Coxiella burnetii* se ha propuesto como factor de riesgo para LDCGB y linfoma folicular.<sup>40</sup> El Herpesvirus-8 se asocia al sarcoma de Kaposi y a LNH en pacientes con SIDA. El linfoma se presenta afectando cavidades, con derrame pleural, pericárdico y ascitis, también contienen el genoma del VEB<sup>41</sup>.

#### **1.4.5 FACTORES AMBIENTALES.**

Se han asociado una multitud de agentes físicos y químicos al incremento en la incidencia del LNH. Los efectos de algunos factores de riesgo clave, como los tintes para el cabello, parecen estar disminuyendo debido a los cambios en los ingredientes utilizados en estos productos.<sup>42</sup> Se ha descubierto que la exposición al sol es protectora contra el desarrollo de linfomas no Hodgkin.<sup>43</sup> En un informe que utilizó bases de datos agrupadas, se encontró una asociación entre el tabaquismo y el desarrollo de linfoma folicular.<sup>44</sup> También se ha sugerido el papel de la exposición pasiva al humo del tabaco en niños con LNH.<sup>45</sup> Algunas evidencias indican que la ingesta de alcohol puede ser protectora contra el desarrollo de linfomas no Hodgkin. Los factores de riesgo identificados para los linfomas periféricos de células T, que son menos frecuentes que otros tipos de linfoma no Hodgkin, incluyen la enfermedad celíaca, el eccema, la psoriasis, un extenso historial de tabaquismo y el trabajo con Textiles o eléctricas. En el mismo estudio, 28 personas que consumieron alcohol o habían vivido o trabajado en una granja se encontraron protegidas contra el desarrollo de linfomas de células T periféricos.<sup>16</sup>

Los pacientes que reciben quimioterapia y / o radiación también tienen un riesgo de desarrollar posteriormente LNH secundario. En la base de datos SEER, el riesgo de LNH se incrementó después de la radioterapia inicial para todos los cánceres sólidos, concluyendo que el riesgo aumentó con una latencia mayor después de la radioterapia, pero no hubo patrón claro por subtipo LNH o edad.<sup>16-23</sup>

Estudios epidemiológicos relativos a una historia de transfusión de sangre y el desarrollo de LNH han producido hallazgos contradictorios. Un metaanálisis incluyó 14 estudios que demostraron que la transfusión de sangre estaba asociada con una 20% de aumento en el riesgo de desarrollar LNH, en general la asociación fue similar para hombres y mujeres, así como para transfusiones dadas antes o después de 1992. En contraste, los estudios de casos y controles no han demostrado asociación de LNH con transfusión.<sup>16-46</sup>

## 1.5 CLASIFICACIÓN DE LNH.

Se han propuesto diferentes sistemas de clasificación que han agrupado estas neoplasias según sus características histológicas. Aproximadamente el 85-90% de los LNH se derivan de células B, mientras que los linfomas restantes se derivan de células T o células NK, estos linfomas han sufrido modificaciones en su clasificación, desde la primera clasificación descrita por Rappaport, (tabla 2), posteriormente la clasificación de LNH por el grupo internacional del trabajo, (tabla 3) la cual agrupa los linfomas en 3 grupos bajo intermedio y alto riesgo, hasta la más reciente clasificación por la OMS el 2016. (tabla 4) La clasificación de la OMS es la quinta edición de clasificaciones de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides, la cual se basa en la clasificación de la OMS de 2008 e incorpora información de hallazgos clínicos, morfología, inmunofenotipificación y genética molecular para refinar entidades anteriores que se consideraron condiciones heterogéneas, describe nuevas entidades provisionales sobre la base de los conocimientos acumulados durante los años intermedios y utiliza nuevos hallazgos de los estudios de secuenciación de próxima generación que han proporcionado información sustancial sobre la biología de la enfermedad. El reconocimiento de las funciones de la edad, el sitio anatómico y los perfiles mutacionales se refleja en la revisión del 2016. Rodeando las denominadas lesiones tempranas, que se observan tanto en el linfoma folicular como en el linfoma de células del manto. La revisión de 2016 también añade claridad adicional con respecto a las lesiones limítrofes descritas en 2008, como las lesiones en los linfomas mediastínicos de la zona gris, cuyas características se superponen con el linfoma de Hodgkin de esclerosis nodular y el linfoma de células B mediastínico primario de gran tamaño. Se pueden esperar mejoras adicionales en el esquema de clasificación de la OMS, ya que se logran mejoras fundamentales en nuestra comprensión a través de estudios clínicos y de investigación científica básica. Es importante destacar que dos linfomas específicos, el linfoma folicular y LDCGB, representan aproximadamente el 65% de todos los linfomas no Hodgkin <sup>2-47</sup>

**TABLA 2. CLASIFICACION DE LINFOMAS SEGÚN RAPPAPORT 1966.**

<b>1 LINFOMAS NODULARES.</b>
<b>A.</b> Linfoma linfocítico. Pobremente diferenciado. Moderadamente diferenciado. Bien diferenciado.
<b>B.</b> Linfoma de tipo celular mixto.
<b>C.</b> Sarcoma de células reticulares.
<b>D.</b> Enfermedad de Hodgkin.
<b>2 LINFOMAS DIFUSOS</b>
<b>A.</b> Linfoma linfocítico. Pobremente diferenciado. Moderadamente diferenciado. Bien diferenciado.
<b>B.</b> Linfoma de tipo celular mixto.
<b>C.</b> Sarcoma de células reticulares.
<b>D.</b> Enfermedad de Hodgkin.

**TABLA 3. INTERNATIONAL WORKING FORMULATION: CLASIFICACIÓN LNH.**

<b>GRADO ALTO:</b>
Inmunoblástico de células grandes. Linfoma linfoblástico. De células pequeñas no segmentadas de Burkitt o no de Burkitt.
<b>GRADO INTERMEDIO:</b>
De células grandes difusas. De células foliculares grandes. De células pequeñas difusas no segmentadas. De células mixtas difusas grandes y pequeñas.
<b>GRADO BAJO:</b>
Leucemia linfocítica crónica/ linfocítica de células pequeñas. De células foliculares pequeñas segmentadas. De células foliculares mixtas grandes y pequeñas.

**TABLA .4 CLASIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN OMS 2016.**

**NEOPLASIAS MADURAS DE CÉLULAS B.**

Leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico pequeño.  
Linfocitosis monoclonal de células B.  
Leucemia de células B prolinfocítica.  
Linfoma esplénico de la zona marginal.  
Leucemia de células pilosas.  
Linfoma esplénico de células B inclasificable o leucemia. †  
Pulpa roja difusa esplénica linfoma de células B pequeño. †  
Variante de leucemia de células peludas.  
Linfoma linfoplasmocítico.  
Linfoma de zona marginal extra ganglionar de tejido linfoide asociado a mucosa.  
Linfoma de la zona marginal nodal.  
Linfoma pediátrico de la zona marginal nodal. †  
Linfoma folicular.  
Neoplasia folicular in situ.  
Linfoma folicular de tipo pediátrico.  
Linfoma de células B grandes con reordenamiento de IRF4. †  
Linfoma central del folículo cutáneo primario.  
Linfoma de células del manto.  
Neoplasia in situ de las células del manto.  
Linfoma difuso de células B grandes (LDCGB), sin otra especificación.  
Linfoma de células B rico en células T o rico en histiocitos.  
LDCGB primario del SNC.  
LDCGB cutáneo primario de tipo pierna.  
LDCGB positivo al VEB, sin otra especificación.  
Úlcera mucocutánea VEB-positiva. †  
LDCGB asociado con inflamación crónica.  
Granulomatosis linfomatoide.  
Linfoma primario de células B mediastínico (tímico).  
Linfoma de células B grandes intravasculares.  
Linfoma B de células grandes positivas a ALK.  
Linfoma plasmablástico.  
Linfoma primario de cavidades.  
LDCGB positivo para el herpesvirus humano 8, no especificado. †  
Linfoma de Burkitt.  
Linfoma tipo Burkitt con aberraciones del cromosoma 11q. †  
Linfoma de células B de alto grado con reordenamientos de BCL2 y MYC o de BCL6 y MYC. †  
Linfoma de células B de alto grado, no especificado de otro modo. †  
Linfoma de células B inclasificable con características que Intermedio entre LDCGB y el linfoma de Hodgkin clásico.

## NEOPLASIAS MADURAS DE CÉLULAS T Y DE ASESINO NATURAL (NK).

Leucemia de células T prolinfocítica.  
Leucemia linfocítica granular de células T.  
Trastorno linfoproliferativo crónico de las células NK. †  
Leucemia agresiva de células NK. †  
Enfermedades linfoproliferativas de células T VEB positivas de Infancia, incluyendo infección cutánea crónica activa de VEB, linfoma de tipo hidroa vacciniforme, hipersensibilidad severa a mordedura de mosquitos, infección sistémica crónica activa de VEB y linfoma sistémico de células T VEB-positivo de la infancia.  
Leucemia o linfoma de células T adultas.  
Linfoma NK-T extra-ganglionar de tipo nasal.  
Linfoma de células T asociado a enteropatía.  
Linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico.  
Trastorno linfoproliferativo de células T indolente tracto gastrointestinal. †  
Linfoma hepatoesplénico de células T.  
Linfoma de células T similar a la paniculitis subcutánea.  
Micosis fungoide.  
Síndrome de Sézary.  
Linfoproliferativas de células T CD30 positivas cutáneas primarias.  
Papulosis linfomatoide.  
Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásicas.  
Linfoma cutáneo primario de células T  $\gamma$   $\delta$ .  
Epidermotrópico agresivo cutáneo CD8-positivo primario.  
Linfoma citotóxico de células T. †  
Linfoma cutáneo acral CD8-positivo de células T. †  
Células T de células pequeñas o medianas de células T cutáneas primarias cutáneas.  
Trastorno linfoproliferativo. †  
Linfoma de células T periférico, sin otra especificación.  
Linfoma de células T angioimmunoblásticas.  
Linfoma folicular de células T. †  
Linfoma anaplásico de células grandes ALK-positivo.  
Linfoma anaplásico de células grandes con ALK negativo.  
Linfoma de células grandes anaplásico asociado con implante de seno. †

Tomado de la clasificación de I OMS 2016.

\* No se incluyen en este panel neoplasias de células plasmáticas, linfomas de Hodgkin, trastornos linfoproliferativos post-trasplante y tumores de células histiocíticas y presentadoras de antígeno. † Entidades provisionales.

## **1.6 GENERALIDADES DE LOS LINFOMAS MÁS COMUNES.**

### **1.6.1 LINFOMAS B MADUROS.**

#### **1.6.1.1 LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B.**

El LDCGB es el linfoma más frecuente, constituyendo un 35% de todos los casos de linfoma no Hodgkin. Más del 50% de los pacientes con LDCGB son mayores de 60 años, por lo que constituyen un desafío terapéutico. También es el linfoma más frecuente asociado a la infección por HIV.<sup>2-48</sup>

La presentación clínica puede ser ganglionar o extra ganglionar y se caracteriza por un alto índice de crecimiento, con síntomas que dependen de la localización tumoral. Su rápida progresión explica que pueda ser diagnosticado en estadios precoces (I y II) a diferencia de lo que ocurre en otros linfomas de comportamiento indolente. Por esta misma razón y la mayor cohesividad de las células que lo componen, el compromiso de médula ósea (MO) al diagnóstico es menos frecuente, observándose en el 30% de los casos. Sin embargo, el 60% de los pacientes tienen estadios III ó IV al diagnóstico.

Un 40 % de los LDCGB se originan en tejido linfoide de localización extra ganglionar, siendo los sitios más frecuentes de compromiso extra ganglionar el tubo digestivo y el cavum. Los síntomas B se presentan en el 30% de los casos. En el laboratorio, la cifra de deshidrogenasa láctica (DHL) representa una medida de la carga tumoral, encontrándose incrementada en el 50 % de los pacientes al diagnóstico. Ciertos subtipos histológicos dentro del grupo constituyen verdaderos síndromes clínicos particulares tales como el linfoma difuso de células grandes primario mediastinal, el linfoma primario de SNC o el linfoma difuso de células grandes B rico en células T, con consideraciones pronósticas y terapéuticas particulares<sup>48-49</sup>.

### **1.6.1.2. LINFOMAS FOLICULARES.**

Los linfomas foliculares representan cerca del 20 % del total de linfomas, siendo el segundo subtipo más frecuente de LNH, Deriva del centro germinal (células B) y mantiene el perfil de expresión genética de esta etapa de maduración. Las células expresan CD19, CD20, CD22 e inmunoglobulinas de superficie, así como CD10 (aproximadamente en el 60%). Se caracteriza por presentar la translocación cromosómica 14;18 (t14;18), lo que contribuye a la sobre-expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2, con la mayor incidencia observada en EE.UU. y Europa Occidental. La mayor frecuencia se observa en adultos en la sexta década de la vida, con una relación masculino/femenina de 1:1,7; es poco frecuente en menores de 20 años, en los pacientes pediátricos hay predominio del sexo masculino.

La presentación habitual es en ganglios linfáticos, afectando también bazo, médula ósea, sangre y anillo de Waldeyer. Las localizaciones extra ganglionares pueden presentarse en piel, tracto gastrointestinal, en particular duodeno, anexos oculares, mama y testículos.

Al diagnóstico la mayoría de los pacientes presenta estadios avanzados, sólo un 1/3 presenta estadios I –II; la infiltración de la médula ósea se encuentra en el 40- 70% de los <sup>50-51</sup> casos.

### **1.6.1.3 LINFOMA DEL MANTO.**

El LCM se origina en los linfocitos B de la zona interna del manto. Representan aproximadamente 5 a 6% de todos los LNH del adulto en EE.UU. y Europa. Frecuentemente, son linfocitos nativos pre-germinales. La patogénesis involucra una disrupción simultánea de los mecanismos implicados en la regulación del ciclo celular (sobre expresión de ciclina D1, disminución de p14, p16) y de las vías que intervienen en la respuesta al daño del DNA, la apoptosis (mutación del gen ATM, p53) y la sobrevida

(sobreexpresión de Bcl2, AKT, mTOR, entre otros). En muchos casos se documenta la t(11;14). La edad media al diagnóstico es de 60-68 años, con predominio masculino (2.5:1). El 70% se presenta en estadios IV con adenopatías generalizadas. El compromiso extra ganglionar es muy frecuente, siendo los sitios más involucrados: médula ósea, bazo, hígado, tracto gastrointestinal y anillo de Waldeyer. La afectación gastrointestinal suele manifestarse como una poliposis múltiple cuya incidencia es más elevada si existe localización en anillo de Waldeyer. El compromiso de sangre periférica es frecuente y por citometría de flujo se detecta en la mayoría de los pacientes.

El pronóstico es malo, siendo generalmente una enfermedad incurable con los tratamientos habituales. Sin embargo, hoy se reconoce una mayor heterogeneidad tanto biológica como clínica, con casos de evolución muy agresiva y corta sobrevida y otros de comportamiento indolente y curso crónico.<sup>52-53</sup>

#### **1.6.1.4 LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL Y MALT.**

Los linfomas de zona marginal (LZM) representan un grupo de linfomas que se originan de los linfocitos B normalmente presentes en la "zona marginal", que es la parte externa de los folículos linfoides secundarios. Los LZM se desarrollan en el tejido linfoide asociado con mucosa (MALT) y / o en los ganglios linfáticos. En la clasificación más reciente de la OMS, los LZM comprenden tres subtipos diferentes con criterios diagnósticos específicos, diferentes comportamientos e implicaciones terapéuticas: el LZM extraganglionar del tipo de tejido linfoide asociado a la mucosa (linfoma MALT), el LZM esplénico con o sin linfocitos villosos (LZMS), y LZM nodal (LZMN)

Los LZM esplénicos y nodales primarios son raros, cada uno de los cuales representa aproximadamente menos del 2% de los LNH. Los LZM extra ganglionares de tipo MALT representan alrededor del 7-8% del LNH, incluyendo las localizaciones gastrointestinales comunes y las localizaciones no gastrointestinales menos habituales, siendo rara la infiltración a medula ósea.<sup>54</sup>

El linfoma MALT surge generalmente en sitios mucosos donde los linfocitos no están normalmente presentes y donde se adquiere MALT en respuesta a procesos autoinmunes, tales como tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjögren o afecciones crónicas e infecciones. Se cree que, en el contexto de una estimulación antigénica persistente, anomalías genéticas adicionales pueden afectar progresivamente a un clon de células B, entre las células B reactivas del tejido inflamatorio crónico y dar lugar a un linfoma MALT. El estómago es el sitio de localización más común, y la remisión de la mayoría de los linfomas MALT gástricos después de la erradicación de *Helicobacter pylori* (HP) indica un fuerte vínculo patogénico entre la proliferación de células tumorales y la inflamación crónica inducida por HP. <sup>55-56</sup>

## **1.6.2 NEOPLASIAS MADURAS DE CÉLULAS T Y DE ASESINO NATURAL (NK).**

### **1.6.2.1 LINFOMAS T PERIFÉRICOS NO ESPECIFICADOS (T NOS).**

Los linfomas maduros de células T, como los linfomas periféricos de células T, son menos comunes que sus homólogos de células B, pero tienen tantos subgrupos, lo que dificulta los ensayos clínicos y significa que las pautas de tratamiento se basan más en la opinión de los expertos que en los resultados de ensayos aleatorios. La mayoría de los linfomas de células T periféricos indolentes afectan a la piel; Estos linfomas incluyen micosis fungoide, linfoma cutáneo anaplásico de células T grandes, papulosis linfomatoide y otras entidades menos comunes. El diagnóstico preciso sigue siendo un problema en el cuidado de los pacientes con linfomas periféricos de células T, y en una gran serie de pacientes que fueron remitidos a los centros médicos académicos, el diagnóstico original se cambió en un tercio de los casos, lo que a menudo condujo a un cambio en la enfermedad. No existe terapia estándar para pacientes con linfoma de células T periférico no especificado de otra manera. <sup>2</sup>

Se definen como los linfomas T (ganglionares y extra ganglionares) que no se

corresponden con otras entidades específicas de la OMS, es decir que constituyen un diagnóstico de exclusión. Como se expresó anteriormente, el linfoma T periférico es el subtipo más frecuente (10-30 % de los casos).<sup>57</sup> La presentación es ganglionar, pero puede verse afectado cualquier sitio. La enfermedad generalizada frecuentemente compromete médula ósea, bazo, hígado y tejidos extra ganglionares. Los sitios más frecuentes son piel y tracto gastrointestinal. Generalmente son sintomáticos y pueden cursar con eosinofilia, prurito y síndrome hemofagocítico. Se comportan como linfomas agresivos, con mala respuesta terapéutica a la quimioterapia y sobrevida del 25 % a los 5 años.<sup>58</sup>

#### **1.6.2.2 LEUCEMIA / LINFOMA DE CÉLULAS T ADULTAS (LLTA).**

La leucemia / linfoma de células T adultas (LLTA) es una leucemia madura de células T, cuya patogénesis está relacionada con la infección con el virus de la leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV-1).<sup>59</sup> Es más común en áreas donde la infección con el virus es endémica, particularmente en Japón, el Caribe, partes de África central, América del Sur e Irán.<sup>60</sup> La mayoría de los individuos que desarrollan la enfermedad lo hacen después de un período de latencia muy largo. En algunas zonas de Japón, la prevalencia oscila entre el 0,3 y el 13% de la población, la incidencia acumulada de LLTA se estima en un 2,5% de los individuos infectados por HTLV-1. LLTA sólo está presente en adultos, con una edad media de 58 años, con una prevalencia ligeramente mayor en varones.<sup>60</sup>

La mayoría de los casos de LLTA presentan una enfermedad generalizada, incluyendo ganglios linfáticos y afectación de la sangre periférica. El grado de afectación de la médula ósea no se correlaciona con la carga de enfermedad en la sangre, lo que sugiere que las células tumorales se reclutan de otros sitios. De hecho, la piel es un sitio muy común de infiltración (> 50%). Las manifestaciones cutáneas son diversas incluyendo eritema, pápulas, nódulos, y raramente eritrodermia. Otros sitios extra ganglionares incluyen el pulmón, el hígado, el bazo, el tracto gastrointestinal y el SNC. Diferentes variantes se han descrito de acuerdo con el grupo de estudio de linfoma japonés, estos

incluyen la crónica, aguda (leucemia) y linfomatosa. La forma más común es la leucemia (60%), típicamente acompañada de leucocitosis significativa, erupción cutánea, linfadenopatía generalizada, hipercalcemia y lesiones óseas líticas, incluso en el marco de leucocitosis marcada, la afectación de la médula ósea puede estar ausente. También son frecuentes infecciones oportunistas adicionales. La variante linfomatosa (20%) no muestra afectación de la sangre periférica, y la hipercalcemia es infrecuente. La supervivencia en las variantes aguda y linfomatosa es muy pobre son una sobrevida menor de un año.<sup>58-61</sup>

#### **1.6.2.3 LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES, ALK POSITIVO (ALK + ALCL).**

ALK + ALCL es un linfoma de células T maduro con expresión de CD30 y ALK1, y un reordenamiento del gen ALK1. Es el segundo subtipo más común de PTCL (25%) y representa el 5% de NHL. Es el subtipo más común de PTCL en niños y representa el 10-30% de todos los linfomas pediátricos. La mayoría de los casos se presentan como linfadenopatía, y el sitio extra ganglionar más común es la piel. Otros sitios afectados incluyen hueso, pulmón, hígado y tejidos blandos.<sup>62</sup> Una presentación leucémica es rara y más frecuente en la variante de células pequeñas. La médula ósea se ve afectada en un pequeño porcentaje (10-30%) de los casos.<sup>63</sup>

#### **1.6.2.4 LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES, ALK NEGATIVO (ALK-ALCL).**

En la actual clasificación de la OMS, esta neoplasia permanece en una categoría provisional. ALK-ALCL es un linfoma de células T maduro con expresión de CD30, morfológicamente idéntico a ALK + ALCL pero carece de la expresión de ALK. Representa el 40-50% de todos los ALCLs, pero ocurre en la población mayor, predominantemente en la sexta década. Los individuos afectados con linfadenopatía y afectación extra ganglionar son muy raros. La mayoría de los pacientes tienen enfermedad avanzada

(estadio III o IV) y síntomas B. Debido a que las formas cutáneas ALCL (C-ALCL) y sistémicas son morfológicamente e inmunofenotípicamente idénticas y puede extenderse locorregionalmente a los ganglios linfáticos, la información clínica es imprescindible para distinguir entre las dos.<sup>64-65</sup>

## **1.7 PRESENTACIÓN CLÍNICA.**

Los pacientes con LNH presentan una clínica muy florida lo que dificulta el diagnóstico, la presencia de síntomas constitucionales es secundaria a la respuesta inflamatoria, la mayoría de los pacientes presentan linfadenopatías indolora, y pueden presentar síntomas B, como fiebre la cual es intermitente durante varios días o semanas sin datos de una infección de predominio vespertino, la sudoración profusa durante la noche y pérdida de peso involuntaria de al menos 10% del peso corporal durante seis meses o 5% durante 3 meses, otros síntomas sistémicos como prurito y fatiga. Sin embargo, dado que el linfoma no Hodgkin puede afectar a cualquier órgano del cuerpo, es posible una gran cantidad de presentaciones, y los síntomas pueden imitar una amplia gama de otras afecciones.<sup>1-2</sup>

## 1.8 DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de los LNH ha incorporado convencionalmente hallazgos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos para clasificación en categorías de enfermedades específicas. A pesar de ello, el comportamiento clínico dentro de cada subtipo de LNH es variable y refleja una heterogeneidad biológica que se reconoce cada vez más con la aplicación de una caracterización molecular imparcial. El reciente descubrimiento de nuevos biomarcadores ha llevado a mejoras en el diagnóstico y pronóstico en LNH. Las tecnologías de secuenciación masiva paralela han identificado mutaciones recurrentes que se dirigen a importantes vías celulares, lo que ha profundizado nuestra comprensión de los mecanismos oncogénicos de muchas de estas neoplasias. Aparte de proporcionar información sobre la patogénesis, la identificación de biomarcadores que podrían proporcionar pistas sobre nuevas opciones terapéuticas o terapias dirigidas con menor toxicidad sería de gran beneficio para los pacientes con linfomas de células B.

El algoritmo diagnóstico debe realizarse mediante un buen examen físico con atención a las áreas linfáticas, incluyendo el anillo de Waldeyer, tamaño del hígado y el bazo, se debe verificar el estado funcional mediante la escala de ECOG (tabla 5), la presencia o no de Síntomas B, una biometría hemática, DHL, Beta-2-microglobulina, panel metabólico completo, panel viral con prueba de elisa para VIH y prueba de hepatitis B, Tomografía computarizada (TC) torácica / abdominal / pélvica (C / A / P) con contraste de calidad diagnóstica y /o PET completo, biopsia de médula ósea + aspirado, pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil (si se planea quimioterapia o RT), todo esto deberá ser confirmado mediante la toma de biopsia adecuada revisada por un hematopatólogo experimentado. Preferiblemente, esta muestra procederá de una biopsia excisional de un ganglio linfático implicado o de un tumor en otro órgano, pero una biopsia con aguja de corte (trucut) es a veces la única opción práctica. Se debe evitar el diagnóstico de LNH mediante aspiración con aguja fina (BAAF) o citología derivada de un derrame. La obtención de una cantidad suficiente de tejido para permitir estudios inmunohistoquímicos y estudios genéticos aumentará la probabilidad de que un

patólogo llegue al diagnóstico correcto. En aquellos pacientes con riesgo de infiltración a SNC el diagnóstico se podría hacer el líquido cefalorraquídeo o toma de biopsia<sup>1-2-66</sup>

El diagnóstico diferencial de los muchos subtipos de linfoma no Hodgkin es amplio y varía para cada subtipo específico <sup>2</sup>

**TABLA 5. ECOG (EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP)**

ECOG 0	<b>El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.</b>
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.

### 1.8.1 ESTUDIOS DE IMAGEN.

Es importante realizar estudios de imagenología para determinar cuáles son los sitios afectados, estadificación y el pronóstico, como se recomienda en la clasificación de Lugano, tanto las TC que incluya cuello, tórax, abdomen y pelvis como las PET pueden proporcionar información importante, pero la PET-CT combinada es generalmente la modalidad de imagen más útil.<sup>67</sup> La ausencia de actividad metabólica anormal en un sitio sospechoso en una TC o la presencia de actividad metabólica anormal en un sitio que no era anormal en la TC, puede reducir o aumentar la etapa de la enfermedad de un paciente, respectivamente. Además, el PET-CT parecen ser tan sensibles como la biopsia de médula ósea en la identificación de la afectación de la médula ósea en algunos subtipos de linfoma no Hodgkin, incluyendo DLBCL.<sup>68-69</sup> La biopsia de médula ósea sigue siendo preferible para identificar la afectación de la médula ósea en Linfomas más indolentes como el linfoma folicular.<sup>2-69</sup>

A veces se utilizan estudios de estadificación repetida después de uno a tres ciclos de quimioterapia los que se han denominado re estadificación intermedia, para guiar las decisiones de tratamiento, incluida la decisión de alargar o acortar la duración de la terapia o cambiar los esquemas de tratamiento. Sin embargo, el cambio de la terapia en base a la TC de PET no se recomienda en las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). La interpretación de una tomografía computarizada PET-CT es complicada porque los escáneres PET son muy sensibles y los escáneres negativos tienen un alto valor predictivo, mientras que una exploración positiva tiene un valor predictivo más bajo. Un escaneo intermedio es a menudo considerado negativo con un puntaje de Deauville menor o igual a dos, (Tabla 6) que es más estricto que el corte para las exploraciones de fin de tratamiento. Cabe destacar que algunos pacientes con un escaneo intermedio positivo se curarán siguiendo el mismo tratamiento.<sup>70-71</sup>

**TABLA 6 ESCALA DE DEAUVILLE:**

Score	Descripción.
1	Sin lesiones hipermetabólicas.
2	Lesiones hipermetabólicas con SUV menor al del pool mediastinal.
3	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al del pool mediastinal y menor al hepático.
4	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al hepático.
5	Lesiones hipermetabólicas nuevas.
X	Lesiones hipermetabólicas nuevas sin relación al linfoma de base.

Las puntuaciones de 1 y 2 se consideran negativas, 4 y 5 se consideran positivas. "La puntuación 3 debe interpretarse de acuerdo al contexto clínico, pero en muchos pacientes indica un buen pronóstico con el tratamiento estándar".

## **1.8.2 MORFOLOGÍA, INMUNOHISTOQUIMICA E INMUNOFENOTIPO.**

El factor individual más importante en la evolución y pronóstico de los LNH es su variedad histológica. Ello hace que su diagnóstico sea una necesidad básica para una correcta orientación terapéutica.

### **1.8.2.1 LNH ESTIRPE B MADURO.**

#### **LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B.**

El LDCGB es una neoplasia de células B del tamaño de un histiocito o de más de dos veces el de un linfocito. Estos se subdividen en variantes morfológicas, subgrupos inmunofenotípicos, moleculares y entidades distintivas, quedando un grupo sin características propias llamado NOS por sus siglas del inglés. (no especificados de otra manera). Puede presentarse de novo o por transformación de un LNH de células pequeñas. En el LDCGB, los ganglios linfáticos muestran un patrón de crecimiento difuso de linfocitos grandes que han sustituido parcial o completamente, la arquitectura. Las variantes morfológicas son:

- **CENTROBLÁSTICO** Es el más común, con células medianas a grandes, escaso citoplasma, núcleo vesiculoso con 2 a 4 nucléolos apoyados en la membrana nuclear. Son monomorfos o polimorfos con inmunoblastos (< 90%). Hay polilobulados especialmente en hueso. En la mayoría de los casos el tumor es polimórfico, con una mezcla de centroblastos e inmunoblastos.
- **INMUNOBLÁSTICO** Más del 90% son células grandes con citoplasma basófilo, núcleo vesiculoso y nucléolo central prominente. Se debe diferenciar del linfoma plasmoblástico y del plasmocitoma plasmoblástico.
- **ANAPLÁSICO** Las células que lo componen infiltran sinusoides o se presentan en forma cohesiva simulando metástasis. Son de gran tamaño, con amplio citoplasma, núcleos bizarros que remedan células de Reed-Sternberg (RS) o

linfoma anaplásico, pero no están relacionados clínica ni biológicamente con estos últimos, que son T citotóxicos. Tampoco se halla relacionado con los LDCG ALK positivos <sup>2- 48- 70</sup>

EL LDCGB 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 en el 35-65%. Se ha encontrado el marcador FOXP1 en casos que no expresan el fenotipo centro germinal, 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-). <sup>72- 73</sup>

### **LINFOMA FOLICULAR.**

En el LF 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 centrocitocitos ocupan diferentes sitios (polarización); en el linfoma folicular, la distribución no es ordenada. En algunas ocasiones los folículos pueden ser grandes, irregulares, semejando áreas de crecimiento difuso. La presencia de células neoplásicas en áreas interfoliculares es frecuente, estas células frecuentemente son centrocitocitos. 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 centrocitocitos. <sup>50</sup>

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%).<sup>2</sup>

El linfoma folicular se divide en tres grados de acuerdo con el número de grandes células transformadas en el tumor. La clasificación de la OMS de linfoma folicular subdivide el grado 3 en linfomas que se espera que se comportan más como LDCGB, es decir, grado 3B linfomas foliculares, que tienen sábanas de centroblastos y los llamados linfomas foliculares grado 3A (en los que la mayoría de las células grandes son centrocitos). La clasificación de la OMS recomienda que los linfomas foliculares de grado 3B deben ser tratados de la misma manera que los LDCGB, mientras que los linfomas foliculares de grado 3A deben ser tratados de la misma manera que los linfomas foliculares de bajo grado.<sup>74-75</sup>

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<sup>76</sup>

## **LINFOMA DEL MANTO.**

Es una neoplasia de células B que se origina en el área del manto del folículo linfoide, cuyo patrón de crecimiento puede adoptar tres tipos: área del manto, nodular o difuso. Las células son pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos con leve a marcada irregularidad, cromatina dispersa y nucléolo poco conspicuo. Entre estas se aprecian histiocitos epitelioides dispersos dando “imagen en cielo estrellado”. Un 20% de los casos puede mostrar una citología que remeda linfoblastos, con células de tamaño mediano: “variante blastoide”. Con menor frecuencia se pueden ver variantes pleomórficas o de células pequeñas que remedan linfoma linfocítico o linfoma de la zona marginal.<sup>52-53-77</sup>

La médula ósea muestra una infiltración que puede ser paratrabecular o central, intersticial o difusa.

El bazo puede estar infiltrado e inclusive ser el primer sitio de compromiso de la enfermedad. Este hecho debe ser recordado para diferenciarlo del linfoma esplénico de la zona marginal. Se han descrito linfomas de células del manto con comportamiento indolente.

Con técnicas de inmunohistoquímica expresan CD20 +, CD5 +, CD43 + y marcación nuclear con CCD-1 (Ciclina D1), siendo negativos CD23, CD10, bcl-6 y MUM-1. El índice de proliferación mayor de 40% demostrado con MIB-1 (Ki67) se asocia a peor pronóstico. Existen raros casos negativos para la expresión de CCD-1 y t (11; 14) que expresan CCD-2 o CCD-3 y casos con inmunofenotipo aberrante como ausencia de CD5.

En citometría de flujo se observa restricción de cadena liviana de Ig de superficie, generalmente Lambda. IgsM/IgD+, CD20+, CD19+, CD5+, CD23-, CD10-, CD11c-, CD79a+. CD23 puede ser + débil hasta en un 20% de los casos, y debe hacerse diagnóstico diferencial con LLC; en ésta última el CD20 y las Igs son más débiles.<sup>78-79</sup>

## **LINFOMA MARGINAL Y MALT.**

El diagnóstico de LZM debe realizarse de acuerdo con la clasificación actual de la OMS. La presencia de lesiones linfoepiteliales, a pesar de ser muy típicas del linfoma MALT, no es esencial para el diagnóstico, ya que pueden ser vistas tanto en algunas condiciones reactivas como en otros linfomas indolentes. Para el LZM extra ganglionar, la valoración de una transformación histológica potencialmente asociada es esencial y, dado que el término "linfomas MALT de alto grado" ya no es aceptado en la clasificación actual de la OMS, los casos con proliferación de células grandes transformadas para ser diagnosticado como difuso grandes linfomas de células B.

Es recomendable que el diagnóstico sea confirmado por un experto hematopatólogo, ya que la diferenciación de otros linfomas que pueden imitar los LZM no siempre es directa. Por lo tanto, se recomienda un panel de inmunohistoquímica mínimo y debe incluir CD20, CD10, CD5 y ciclina D1.<sup>54-80</sup>

### **1.8.2.2 LINFOMAS DE ESTIRPE T MADUROS**

#### **LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO, NOS**

Comprometen al ganglio en forma difusa o en la zona paracortical. Citológicamente son heterogéneos, con células pequeñas, medianas, grandes y ocasionalmente sternberoides. Frecuentemente las células presentan citoplasma claro y núcleos irregulares con nucléolo. Se observa hiperplasia de vénulas post capilares y un fondo in amatorio que incluye linfocitos pequeños, plasmocitos, eosinófilos e histiocitos epitelioides. Se describen variantes del linfoma T NOS: Variante linfoepitelial (Linfoma de Lennert), Variante folicular, Variante de la zona-T.<sup>57-58</sup>

Muestran un fenotipo aberrante, generalmente CD5-, CD7-, CD4+/- y CD8-. Pueden verse formas CD4/CD8 doble positivo o negativo, y ser CD56+, CD30+ y gránulos citotóxicos+. Generalmente expresan la cadena beta del receptor de células T ( F1).

El índice de proliferación es elevado. El Ki67 > de 70 % se relaciona a mal pronóstico. La mayoría presenta reordenamiento del receptor de células T. Desde el punto de vista citogenético muchos muestran cariotipos complejos con ganancias y deleciones cromosómicas.<sup>81</sup>

#### **LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ALK POSITIVO.**

Posee un amplio espectro morfológico. Las células típicas son usualmente grandes, con citoplasma abundante, núcleos grandes, pleomórficos y típicamente en herradura. Hay diferentes patrones morfológicos:

- Patrón común (60%) con células típicas y compromiso inicial sinusoidal simulando una metástasis.
- Patrón linfohistiocítico (10%) con numerosos histiocitos reactivos.

- Patrón de células pequeñas (5-10%) constituido por células pequeñas a medianas con citoplasma claro, y presencia de células grandes características perivasculares.
- Patrón Hodgkin-like (3%) que remeda una esclerosis nodular.
- Otros patrones: monomorfo, mixoide, o sarcomatoide.

Las células grandes expresan CD30 en la membrana y el área del Golgi. Son por definición ALK+ debido a la presencia de la traslocación que involucra al gen ALK. La proteína ALK es un receptor de tirosina quinasa cuya expresión está normalmente restringida al SNC. La traslocación (2;5) (q23;q25) determina la formación de un gen de fusión de la *nucleophosmin anaplastic lymphoma kinase* (NPM1-ALK). La proteína de fusión resultante determina una activación constitutiva de la quinasa ALK, la que induce la proliferación celular y tiene efecto antiapoptótico (se describen 15 tipos diferentes de variantes). En las células tumorales la positividad del ALK puede ser citoplasmática y/o nuclear dependiendo del tipo de traslocación asociada.

Estos tumores son positivos para el antígeno epitelial de membrana (EMA), y la mayoría de los casos expresan uno o más antígenos asociados a células T; sin embargo, la pérdida de éstos da lugar al fenotipo “nulo”, en el cual se puede demostrar el origen T mediante estudios genéticos. El CD3 está ausente en el 75 % de los casos. Son CD2, CD5 y CD4+ en 70 % de las muestras. La mayoría son positivos para gránulos citotóxicos: TIA-1, granzima B y perforina. CD43+/-, CD45 y CD45RO variables. Son negativos para el VEB. <sup>63-81</sup>

### **LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES ANAPLÁSICO ALK NEGATIVO.**

Es una entidad provisional que resulta indistinguible morfológicamente de las formas ALK +. Se caracteriza por infiltrar sinusoides con un patrón que simula un carcinoma o puede hacerlo difusamente. La citología es similar a los ALK+, si bien la variante de células

pequeñas no ha sido descrita en los ALK -.

El inmunofenotipo es CD30+, en Golgi, membrana y citoplasma. Son CD2+, CD3+, CD5+/, CD43+, CD4+/-, EMA+/- y gránulos citotóxicos +. El diagnóstico diferencial más importante es con el LNH T periférico NOS y el linfoma Hodgkin clásico. La mayoría de los casos (85 %) muestra reordenamiento clonal del receptor de células T. Los restantes son de fenotipo nulo. <sup>64-65-81</sup>

## 1.9 ESTATIFICACIÓN.

El LNH se estadifica de acuerdo con el sistema de Ann Arbor (tabla 7) Este sistema de estadificación según la clasificación Ann Arbor fue utilizado originariamente en la enfermedad de Hodgkin, sin embargo, el LNH no tiene tendencia a extenderse por contigüidad y tienen un origen extra ganglionar mucho más frecuente, por lo que esta clasificación no es satisfactoria para el LNH. No obstante, esta clasificación ofrece información descriptiva de la extensión de la enfermedad y establece un lenguaje común. La ausencia de alternativas con amplio consenso hace esta clasificación un instrumento de trabajo necesario. <sup>72</sup>

**TABLA 7. CLASIFICACIÓN ANN ARBOR.**

<b>Estadio I</b>	<b>Afectación de una única región (I) o de una única localización extra ganglionar (I-E).</b>
<b>Estadio II:</b>	Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación de una localización extra ganglionar localizada y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E).
<b>Estadio III:</b>	Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación extra ganglionar localizada (III-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES).
<b>Estadio IV:</b>	Afectación diseminada de uno o más órganos extra ganglionar, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos.

Síntomas A: ausencia de síntomas B

Síntomas B: Presentes.

## 1.10 FACTORES PRONOSTICO.

Se han desarrollado varios sistemas para predecir el pronóstico y hacer una recomendación de tratamiento y se utilizan ampliamente. El primero de estos sistemas fue el índice pronóstico internacional IPI (tabla 8), el cual fue desarrollado para linfomas agresivos de células B y células T, pero es predictivo en esencialmente todos los subtipos de linfoma no Hodgkin. Donde 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 extra ganglionares. Con estas variables, se creó el (IPI), cada factor se le daba el valor de 1 punto y se dividieron a los pacientes en 4 grupos.<sup>2-82</sup> La modificación del IPI para LDCGB (IPI NCCN) parece mejorar su valor predictivo.<sup>66- 83</sup> (tabla 9) Existen otros sistemas, a veces con varias iteraciones, para linfoma folicular FLIPI.<sup>84</sup> (tabla 10) Linfoma de células del manto, MIPI (tabla 11).<sup>85</sup>

El PET-TC de fin de tratamiento es el mejor predictor de supervivencia libre de enfermedad y se ha convertido en una definición estándar de remisión completa al menos en los linfomas agresivos y en el linfoma folicular. El establecimiento de esta definición estándar fue posible gracias al desarrollo de la puntuación de Deauville (tabla 6) Estudios en LDCGB y LF han demostrado una puntuación menor o igual a tres predice un buen resultado del tratamiento y debe ser la definición de remisión completa.<sup>2</sup>

**TABLA 8. ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL (IPI).**

<b>EDAD MAYOR 60 AÑOS.</b>	<b>1</b>		
<b>ESTADIO CLÍNICO III O IV.</b>	<b>1</b>	Bajo riesgo (0-1 punto):	SG 5 años 73%.
<b>DHL ELEVADA.</b>	<b>1</b>	Bajo a intermedio (2 puntos):	SG 5 años 51%.
<b>ECOG 2 O MAS.</b>	<b>1</b>	Intermedio alto (3 puntos):	SG 5 años 43%.
<b>MAS DE 1 SITIO EXTRAGANGLIONAR.</b>	<b>1</b>	Alto (4-5 puntos):	SG 5 años 26%.

SG: supervivencia global

**TABLA 9. ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LDCGB NCCN (IPI NCCN).**

<b>EDAD &gt;40 años a 60.</b>	<b>1</b>		
<b>&lt;60 a 75.</b>	<b>2</b>		
<b>&gt;75 años.</b>	<b>3</b>		
<b>LDH SERICA normal.</b>			
<b>&gt; 1 a &lt;3.</b>	<b>1</b>	Riesgo bajo 0-1.	
<b>&gt;3.</b>	<b>2</b>	Riesgo intermedio bajo 2-3.	
<b>ANN ARBOR III-IV.</b>	<b>1</b>	Riesgo intermedio alto.	
<b>SITIO EXTRAGANGLIONAR.</b>	<b>1</b>	Riesgo alto >6.	
<b>ECOG &gt;2.</b>	<b>1</b>		

**TABLA 10. ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS FOLICULARES (FLIPI).**

<b>EDAD MAYOR A 60 AÑOS.</b>	<b>1</b>		
<b>ESTADIO III O IV.</b>	<b>1</b>	Bajo riesgo (0-1 puntos):	SG 5 años 91%.
<b>MAS DE 4 REGIONES. LINFÁTICAS AFECTADAS.</b>	<b>1</b>	Intermedio (2 puntos):	SG 5 años 78%.
		Intermedio alto (3-5 puntos):	SG 5 años 53%.
<b>HB MENOR 12 GR/DL.</b>	<b>1</b>		
<b>DHL ELEVADA.</b>	<b>1</b>		

**TABLA 11. ÍNDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMAS DEL MANTO (MIPI).**

<b>EDAD MENOR DE 50 AÑOS.</b>	<b>1</b>		
<b>ECOG 0-1.</b>	<b>1</b>	Bajo riesgo (0 a 3 puntos):	SG 5 años 60%.
<b>DHL NORMAL.</b>	<b>1</b>	Riesgo intermedio (4-5 puntos):	SG 5 años 35%.
<b>LEUCOS MENORES DE 6.700.</b>	<b>1</b>	Riesgo alto (6-11 puntos):	SG 5 años 20%.

### **1.10.1 FACTORES PRONÓSTICOS INDIVIDUALES.**

Existen factores pronósticos individuales que son importantes conocer los cuales se dividieron en factores dependientes del tumor y factores dependientes del paciente.

#### **1.10.1.1 FACTORES DEPENDIENTES DEL TUMOR.**

El Subtipo histológico es el factor pronóstico individual más importante de los LNH. Podemos agruparlos según su comportamiento.<sup>87</sup> El Inmunofenotipo es importante en los LNH de tipo T ya que presentan un peor pronóstico que los B. La sobreexpresión de bcl-2 en los linfomas difusos, se presenta en un 30%. Lo que le confiere un peor pronóstico,<sup>88-89</sup> en comparación con aquellos linfomas que presentan la sobreexpresión de bcl-6, en los linfomas difusos parece que se relaciona con un mejor pronóstico<sup>90</sup>. La Actividad proliferativa se mide con el índice de proliferación Ki67 el cual muestra el porcentaje de células en fase S del ciclo celular, su nivel de actividad se relaciona inversamente con el pronóstico.<sup>91-92</sup> La presencia de síntomas B es un factor pronóstico controvertido, hay datos tanto a favor como en contra.<sup>93</sup> La presencia de Bulky referida al tamaño del diámetro de la masa mayor, se ha definido como más de 7 cm. Su presencia se acompaña de peor pronóstico.<sup>94</sup> El valor plasmático de la LDH es uno de los factores individuales de mayor valor pronóstico, se considera un dato imprescindible para definir el pronóstico de los LNH. Parece depender directamente de la producción por parte de las células tumorales, y es un marcador de la actividad proliferativa,<sup>2-94</sup> actualmente el uso de la  $\beta$ -2-microglobulina se relaciona con la masa tumoral presente por lo que tiene importancia pronóstica.<sup>95</sup>

### **1.10.1.2 FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL PACIENTE.**

Constituyen una serie de factores que presenta el paciente en el momento del diagnóstico y que pueden tener una influencia decisiva en el pronóstico. Donde la edad al diagnóstico juega un papel importante, los pacientes de mayor edad tienen un peor pronóstico con un incremento de la mortalidad debido a las condiciones generales y enfermedades concomitantes. A partir de los 60 años empeora el pronóstico, siendo peor por encima de los 70 años. En los pacientes mayores se observan todas las histologías, aunque son menos frecuentes los linfomas linfoblástico, Burkitt y el anaplásico de células grandes. Las características clínicas y los sitios de afectación no varían con la edad<sup>96</sup>. Aquellos pacientes con enfermedades concomitantes como el VIH tienen un comportamiento más agresivo.<sup>97</sup> El estado general del paciente al diagnóstico es muy importante, la escala más común es la del ECOG, (tabla 5), esta fue diseñada por el "Eastern Cooperative Oncology Group" de Estados Unidos y validada por la OMS, Se publicó en 1982 por Oken et al, esta llega a ser uno de los factores con mayor influencia pronóstico independiente<sup>96</sup>.

## **1.11 TRATAMIENTO, RESPUESTA Y SEGUIMIENTO.**

Los protocolos de quimioterapia se han modificado en las últimas décadas, donde el tratamiento de un paciente en concreto se abordará desde una perspectiva individual y multidisciplinaria. Durante décadas, los recursos para la investigación sobre el LNH fueron infructuosos en el estudio de combinaciones empíricas de fármacos citotóxicos no específicos. Estamos siendo testigos de una revolución desencadenada por terapias dirigidas, en particular el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab, que ahora se utiliza en prácticamente todos los pacientes con linfomas de células B. Los datos preliminares son alentadores usando como tratamiento anticuerpos monoclonales, estos solo han sido validados mediante ensayos aleatorios. La adición de rituximab a la quimioterapia ha aumentado la tasa de curación para los pacientes con LDCGB, combinaciones similares han mejorado la tasa de respuesta y el tiempo prolongado hasta la progresión en el LF.<sup>2-14</sup>

El futuro del tratamiento de los LNH radica en el desarrollo racional de combinaciones de agentes con dianas específicas sobre la célula tumoral.<sup>3</sup>

### **1.11.1 TRATAMIENTO EN ENTIDADES ESPECÍFICAS.**

#### **LINFOMAS B MADUROS.**

LDCGB es el subtipo más común de linfoma no Hodgkin. El avance más importante en el manejo de LDCGB en las últimas dos décadas fue el reconocimiento de que la adición de rituximab a un régimen de quimioterapia que contenía antraciclina mejora significativamente los resultados del tratamiento tanto en ensayos prospectivos aleatorios como en estudios observacionales en poblaciones definidas. Régimen que incluye ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab (conocido como CHOP-R)<sup>2-86</sup> administrado cada 3 semanas ha sido el tratamiento estándar para LDCGB en la mayor parte del mundo. Sin embargo, algunos estudios indican que

regímenes más intensivos podrían mejorar el resultado en pacientes jóvenes que son capaces de tolerar tal terapia. Por ejemplo, el Grupo de Estudios de Linfomas en adultos ha informado que la doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina, prednisona y rituximab (ACVBP-R) es superior a la CHOP-R en pacientes jóvenes (progresión de 3 años-Supervivencia libre 87% vs 73%) con LDCGB. Del mismo modo, los ensayos de fase 2 realizados en los EE.UU. han indicado que el régimen de quimioterapia infusional que incluye etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab (EPOCH-R) podría ser superior al CHOP-R.<sup>98</sup>

En el LF Para los pacientes que están asintomáticos en el momento del diagnóstico y se sienten cómodos al ser observados sin terapia, no hay evidencia que indique el inicio de tratamiento, el llamado método de observar y esperar según las pautas de tratamiento en EE.UU. y en Europa. Sin embargo, la mayoría de los pacientes eventualmente requerirán terapia sistémica. El rituximab monovalente así como el uso de rituximab para el mantenimiento, tuvo una alta tasa de respuesta en un ensayo prospectivo del Reino Unido en el que el 88% de los pacientes que recibieron rituximab seguido de rituximab de mantenimiento no requirieron un nuevo tratamiento a los 3 años y la supervivencia global a los 3 años fue del 97%. Para los pacientes con una enfermedad más voluminosa, y para aquellos que requieren una respuesta rápida al tratamiento debido a síntomas específicos o manifestaciones de su linfoma amenazantes para la vida, el tratamiento inicial suele ser un régimen que combina fármacos quimioterapéuticos tradicionales con rituximab. Aunque se usan muchos regímenes, los dos regímenes más populares en América del Norte son bendamustina más rituximab y CHOP-R.<sup>2- 101-102</sup>

Desde el reconocimiento del LCM como una entidad distinta en los años noventa, la supervivencia de los pacientes con esta condición ha mejorado considerablemente. La mayoría de los pacientes con LCM requieren terapia poco después del diagnóstico. El uso de CHOP-R claramente no es un régimen suficientemente activo para esta enfermedad.<sup>103</sup> Los enfoques comunes para el tratamiento de este tipo de linfoma

incluyen CHOP en el que se utiliza bortezomib en lugar de vincristina, bendamustina más rituximab, y diversos regímenes se han utilizado incluyendo dosis altas de citarabina. Además, se están desarrollando nuevos enfoques de tratamiento que involucran nuevos fármacos, incluyendo la combinación de lenalidomida más rituximab, que logró una tasa de supervivencia libre de progresión de 2 años del 85% y una combinación de ibrutinib con bendamustina y rituximab.<sup>104</sup> Al igual que en los pacientes con linfoma folicular, el rituximab de mantenimiento parece extender la remisión en pacientes con linfoma de células del manto y es frecuentemente utilizado.<sup>105</sup>

Para los pacientes con linfoma MALT gástrico localizado que no logran una remisión completa después del uso de antibióticos, la radioterapia suele ser curativa. Para el linfoma avanzado MALT, la quimioterapia más rituximab es superior al uso de cualquiera de los dos tratamientos por sí solo. Para los pacientes con linfoma de la zona marginal nodal usualmente la administración de quimioterapia, anticuerpos monoclonales o la combinación de estos agentes de manera similar al tratamiento de linfoma folicular de bajo grado. El linfoma de la zona marginal esplénica se presenta típicamente con esplenomegalia y afectación de sangre y médula ósea, pero sin linfadenopatía. Los pacientes con infección concomitante con el virus de la hepatitis C podrían responder a la erradicación del virus. Para otros pacientes con enfermedad sintomática, el rituximab o la esplenectomía con un solo agente pueden conducir a una remisión clínica ya una supervivencia prolongada.<sup>106</sup>

## **LINFOMAS T MADUROS**

Los linfomas maduros de células T, como los linfomas periféricos de células T, tienen tantos subgrupos, lo que dificulta los ensayos clínicos y significa que las pautas de tratamiento se basan más en la opinión de los expertos que en los resultados de ensayos aleatorios. Estos pacientes han recibido tradicionalmente regímenes tales como CHOP a menudo reciben un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas durante la

remisión, y algunos pacientes son curados. Sin embargo, algunos estudios no han demostrado un beneficio definitivo de la incorporación de una antraciclina en el régimen de tratamiento para pacientes con linfoma de células T periférico. Los subtipos específicos de linfoma periférico de células T parecen beneficiarse de regímenes particulares. Por ejemplo, los pacientes con linfoma anaplásico de células T grandes tienen el mejor resultado con un régimen que contiene antraciclina como CHOP o CHOP más etopósido. Los pacientes con linfoma de células T anaplásico positivo a ALK tienen un mejor resultado que aquellos con linfoma de células T anaplásico con ALK negativo.

107-108

Los pacientes con linfoma NK-T localizado en la nariz o los senos nasales pueden ser curados en más del 50% de los casos en que la radioterapia está incluida en el régimen de tratamiento. Estos pacientes parecen ser particularmente sensibles a los regímenes de quimioterapia que incluyen la L-asparaginasa.<sup>109</sup> Una gama de nuevos enfoques de tratamiento son prometedores en el linfoma de células T periférico. Los linfomas de células T periféricos que expresan CD30 (la expresión de CD30 se encuentra en todos los pacientes con linfoma de células T anaplásico) probablemente responderán al conjugado de anticuerpo brentuximab vedotin. El vedetina de Brentuximab se incorpora ahora en los regímenes de primera línea y usualmente sustituye a la vincristina en el régimen CHOP. Otros fármacos quimioterapéuticos como pralatrexato, romidepsina, belinostat y alisertib, todos tienen actividad en linfomas de células T periféricos y pueden utilizarse en pacientes con recaídas o refractarios Enfermedad.<sup>110</sup>

### **1.11.2 SEGUIMIENTO DE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO**

Los problemas de supervivencia son particularmente importantes en una enfermedad en la que los pacientes sobreviven durante mucho tiempo y con frecuencia pueden curarse. Estos temas incluyen la detección y prevención de cánceres adicionales y enfermedades cardiovasculares, el reconocimiento y manejo de la depresión, fatiga, infertilidad, pérdida de trabajo y disfunción sexual.

Se están elaborando directrices para el cuidado de los supervivientes. Estas tareas recaerán en los médicos y oncólogos de atención primaria. En muchas partes del mundo, las imágenes de vigilancia en pacientes que están en remisión completa ha sido rutinaria para los pacientes con linfoma no Hodgkin. En parte, el uso de imágenes de vigilancia ha sido impulsado por la existencia de una terapia de rescate eficaz, incluyendo el potencial para la curación con trasplante de médula ósea. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado que los estudios de imagen de vigilancia puedan mejorar la supervivencia. Un estudio de centros franceses y estadounidenses analizó la imagenología de vigilancia en pacientes con DLBCL que habían alcanzado la remisión completa (RC) con la terapia estándar y encontró que el 20% de los pacientes recaían. La mayoría de los pacientes que habían recaído no fueron identificados en el momento de un seguimiento de rutina, Un estudio comparó los resultados de los pacientes en RC de LDCGB en Dinamarca donde se realizó exámenes de imagen de rutina para la vigilancia en comparación con los resultados de los de Suecia donde no se realizaron imágenes de vigilancia de rutina. Ambos países usaron intervalos de seguimiento y estudios similares. La supervivencia de los pacientes no fue diferente entre estos grupos, y los autores sugirieron que el dinero que se gasta en imágenes podría ser mejor utilizado para abordar cuestiones de supervivencia.<sup>2</sup>

## **1.12 PROGRAMA FONDO DE PROTECCIÓN CONTRA GASTOS CATASTRÓFICOS EN SALUD**

Diversos estudios reportan las consecuencias financieras de la atención de problemas de salud para las familias. Estas consecuencias impulsaron la reforma a la Ley General de Salud en México en 2003, disposiciones que permitieron poner en marcha el Sistema de Protección Social en Salud (SPSS).<sup>111</sup> Este fondo busca otorgar servicios médicos de alta especialidad a las personas que no cuentan con Seguridad Social y que padecen enfermedades de alto costo que pueden poner en riesgo su vida y patrimonio familiar, mediante la gestión de los servicios de salud a través de la Comisión Nacional de Protección Social en Salud.<sup>112</sup> El bien de la salud no puede ser reemplazado, de ahí que el gasto en este rubro usualmente es inevitable. Los costos de los servicios médicos son determinados por la disponibilidad de pago de los consumidores; el gasto puede convertirse en “catastrófico” si es mayor al 40% del ingreso disponible entendido como el ingreso restante después del gasto en alimentos.

El Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (FPGC) proporciona recursos monetarios a través de un fideicomiso, a los prestadores de servicios acreditados y con convenios firmados de las 32 entidades federativas, destinadas "apoyar el financiamiento de la atención de enfermedades de alto costo y que, en consecuencia, provocan gastos catastróficos". El FPGC cubre 59 enfermedades, entre las cuales se encuentra el LNH, cubriendo los procedimientos y estudios que incluyen el diagnóstico, tratamiento con quimioterapia en hospitalización y ambulatoria, vigilancias y fallas al tratamiento. 111

## 2. JUSTIFICACIÓN.

Durante los últimos años se ha observado un progreso impresionante en la comprensión de la patogénesis y biología de los LNH, apareciendo nuevos y eficaces tratamientos. Hay al menos 30 entidades diferentes denominadas LNH y van desde indolentes hasta formas muy agresivas. En conjunto, este tipo de linfomas son el octavo cáncer más común en los Estados Unidos y la sexta causa de muerte por cáncer. El LDCGB y el LF son las variedades más frecuentes, a nivel mundial y representan juntos más del 50% de los LNH, sabiendo que para ambas patologías la supervivencia global ha mejorado, en especial después de la introducción del anticuerpo monoclonal anti CD20 al tratamiento, lo que hace necesario correlacionar los resultados en nuestro medio con la literatura internacional. Este estudio es importante sobre todo porque este grupo poblacional se considera económicamente activo, siendo una importante fuente de ingresos para el núcleo familiar, más del 60% de la población mexicana no cuenta con seguridad social y la falta recursos para el diagnóstico y el pobre apego a tratamiento son la principal causa de mortalidad, teniendo en cuenta que esta población está siendo beneficiada por el programa “fondo de protección contra gastos catastróficos en salud”, el cual cubre todos los procedimientos diagnósticos, tratamiento médico con quimioterapias y radioterapia, vigilancias y falla al tratamiento, podremos relacionar los datos obtenidos en los pacientes con LNH en el Hospital Juárez de México, durante los últimos 5 años, para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas futuras a favor de nuestra población, creando guías de práctica clínica basadas en experiencias reales, ya que México no cuenta con estudios epidemiológicos de la población a nivel nacional, existen algunos reportes aislados pero no una recolección de los 4 sectores de salud, IMSS, ISSSTE, SSA y atención privada.

### **3. OBJETIVOS.**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL:**

Estudiar la incidencia del LNH y sus variantes según el área geográfica, características clínicas, en el período de tiempo estudiado en los pacientes del Hospital Juárez de México, diagnosticados con LNH en el periodo de enero del 2011 a diciembre del 2016.

#### **3.2 OBJETIVO SECUNDARIO**

Analizar las características clínicas y biológicas del LNH y determinar aquellas que tienen valor pronóstico sobre la mortalidad.

## **4. METODOLOGÍA.**

### **4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN:**

Estudio retrospectivo observacional y descriptivo.

### **4.2 UNIDAD DE OBSERVACIÓN:**

Población con diagnóstico de LNH que acudió a la consulta externa y área de hospitalización en los servicios de hematología y oncología clínica del Hospital Juárez de México.

### **4.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

El universo de trabajo son pacientes mayores de 16 años con el diagnóstico de LNH, diagnosticados desde el 1 enero del 2012 al 31 diciembre del 2016 en el Hospital Juárez de México.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 16 años.
- Cumplir con los criterios de diagnóstico de LNH según la OMS.
- Contar con expediente clínico.
- Contar con reporte de estudio histopatológico.
- TC al diagnóstico.

Criterios de exclusión:

- No tener documentado e seguimiento.

Criterios de eliminación:

- Abandono del tratamiento y seguimiento.

### **4.4 TAMAÑO DE MUESTRA.**

El cálculo de la muestra no fue necesario debido a que se trata de un estudio acumulativo en cuanto a pacientes.

#### 4.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO	MEDIDA	CODIGO
<b>AÑO DEL DIAGNOSTICO</b>	Tiempo en el que una persona es diagnosticada.	Independiente cuantitativa	2012 2013 2014 2015 2016	2 3 4 5 6
<b>SERVICIO</b>	Servicio en el que fue atendido el paciente de primera instancia.	Dependiente Cualitativa	Hematología Oncología clínica	1 2
<b>EDAD</b>	Se refiere a la edad en el momento del diagnostico	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos al momento diagnostico	Años
<b>SEXO</b>	Se refiere a genero	Dependiente Cualitativa	Femenino Masculino	1 2
<b>ORIGINARIO</b>	Origen o lugar de nacimiento	Independiente Cualitativa		
<b>ESTADO ACTUAL</b>	Entidad federativa donde radica actualmente	Independiente cualitativa.		
<b>TIPO DE LNH</b>		Independiente Cualitativa	FOLICULAR DIFUSO NK MANTO PLASMABLASTICO MARGINAL ANAPLASICO MALT LINFOCITOS PEQUEÑOS BURKITT MICOSIS FUNGOIDE T PERIFERICO PLASMOCITOIDE	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

<b>LUGAR</b>	Sitio inicial de presentación	Independiente	NASAL	1
			CUELLO	2
			MEDIASTINO	3
			ABDOMEN	4
			TESTÍCULO	5
			SNC	6
			PELVIS	7
			INGUINAL	8
			TRACTO DIGESTIVO	9
			AMÍGDALA	10
			PARÓTIDA	12
			MAMA	13
			OJO	14
			ANILLO WALDEYER	15
			RETROPERITONEO	16
			OROFARINGE	17
			AXILAR	18
			ESTOMAGO	19
			HUESO	20
			PIEL	21
			LENGUA	22
			BAZO	23
			COLUMNA	24
			M.O.	25
			SUPRACLAVICULAR	26
			PULMÓN	27
			PERICARDIO	28
			ANO	29
			TIROIDES	30
			TEJIDOS BLANDOS	31
			CUERDA VOCAL	32
			LACRIMAL	33
			<b>MEDULA ÓSEA</b>	Infiltración por células linfomatosas
<b>ESTADIO CLINICO ANN ARBOR</b>	Clasificación del estadio clínico	Independiente Cualitativa	I II III IV	1 2 3 4

<b>ECOG</b>	Se refiere al estado clínico, de acuerdo a las funciones físicas que pueda realizar, en que se encuentra el paciente	independiente cualitativa	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
<b>SINTOMAS B</b>	Fiebre Pérdida de peso Diaforesis nocturna	Independiente Cualitativa	Presentes Ausentes	1 2
<b>PANEL VIRAL</b>		Independiente, cualitativa	REACTIVO NO REACTIVO NO SE REALIZO	1 2 3
<b>DHL</b>		Independiente cualitativa,	Normal 1 vez elevada 2 veces elevada 3 veces elevada	0 1 2 3
<b>BULKY</b>		Independiente Cualitativa	ENF VOLUMINOSA NO	1 2
<b>Ki67</b>	Marcador de proliferación	Cuantitativo Independiente	No se realizo 1-10% 11-20% 21-30% 31-40% 41-50% 51-60% 61-70 % 71-80 % 81- 90 % 91-100 %	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
<b>CD 20</b>	Marcador de membrana	Cuantitativo Independiente	Positivo Negativo	1 2
<b>IPI (Índice de Pronóstico Internacional):</b>	Clasificación pronóstica, importante para predecir cuál puede ser la evolución, duración de la enfermedad. Se publicó en 1993;	Independiente Cualitativa	No aplica Bajo riesgo (0-1 punto) Bajo a intermedio (2 puntos) Intermedio alto (3 puntos) Alto (4-5 puntos)	11 1 2 3 4

	se encontraron 5 factores pronósticos: ANN ARBOR III-IV, edad > 60 años; elevación DHL, 2 ó más sitios extra ganglionares, ECOG.			
<b>IPI NCC</b> <b>(Índice de Pronóstico Internacional):</b>	Se encontraron 5 factores pronósticos	Independiente Cualitativa	No aplica Riesgo bajo 0-1 Riesgo intermedio bajo 2-3 Riesgo intermedio alto 4 y 5 Riesgo alto >6	11 1 2 3 4
<b>FLIPI</b>	Clasificación pronostica para linfomas foliculares.	Independiente Cualitativa	No aplica Bajo riesgo (0-1 puntos) Intermedio (2 puntos): Riesgo alto (3-5 puntos)	9 1 2 3
<b>MIPI</b>	Clasificación pronostica para linfomas del manto	Independiente Cualitativa	No aplica Bajo riesgo (0 a 3 puntos) Riesgo intermedio (4-5 puntos) riesgo alto (6-11 puntos)	11 1 2 3
<b>QUIMIOTERA-PIA</b>	Tratamiento IV dirigido y vía oral	Dependiente Cuantitativa	CHOP R'CHOP FCR MINE RICE NO RECIBIO BFM 90 CFM PCNSL ESHAO CICLO VP16 ESTEROIDES COP_R COP LNH GASTOS I II	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

<b>QUIMIOTERAPIA DE RESCATE</b>	Tratamiento iv de segunda línea	Dependiente Cuantitativa	NO RECIBIÓ MINE RICE FCR TERCERA LÍNEA RECHAZA DEP DHAP E-PLATINO ESHAP MINE-R-PLATINO AVBD R CHOP	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
<b>RADIOTERAPIA</b>		Dependiente	SI RECIBIÓ NO RECIBIÓ	1 2
<b>MANTENIMIENTO</b>	Rituximab como mantenimiento		RECIBIÓ NO RECIBIÓ NO CANDIDATO	1 2 3
<b>EVOLUCIÓN</b>		Dependiente cualitativa	PROGRESIÓN RECAÍDA REFRACTARIO REMISIÓN ABANDONO MUERTE REMISIÓN PARCIAL PALIATIVO	1 2 3 4 5 6 7 8
<b>EVOLUCIÓN ACTUAL</b>		Dependiente Cualitativa	REMISIÓN RECAÍDA ABANDONO MUERTE CONTINUA EN QX ACTIVIDAD PALIATIVO	1 2 3 4 5 6 7
<b>RECAÍDA</b>	Reaparición de la enfermedad	Independiente cualitativa	SI NO NO APLICA	1 2 3

<b>MORTALIDAD</b>		Independiente Cualitativa	SI NO	1 2
<b>CAUSA DE MORTALIDAD</b>	Causas relacionadas o no relacionadas a linfoma	Independiente Cualitativo	NO APLICA SE DESCONOCE NEUMONÍA SEPSIS ABANDONO DE TRATAMIENTO INSUFICIENCIA RESPIRATORIA ACIDOSIS METABÓLICA CHOQUE HIPOVOLÉMICO LISIS TUMORAL INSUFICIENCIA RENAL AGUDA NEUTROPENIA FEBRIL ICC IAM Máximo beneficio Colitis neutropenia C.A. secundario	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

## **5. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

### **5.1 ESTRATEGIA DE TRABAJO**

Se realizó una revisión retrospectiva de enero del 2012 a diciembre del 2016, de los expedientes de pacientes que acudieron a la consulta externa y área de hospitalización en el Hospital Juárez de México en los servicios de hematología y oncología clínica; con el diagnóstico de LNH, el cual se basó en el reporte de patología existente en el expediente.

Construimos una base de datos en el programa SPSS para ingresar los datos demográficos y resultados de los estudios realizados, donde se incluyeron edad, sexo, el origen o lugar de nacimiento y el estado actual, el año de diagnóstico, tipo de LNH, lugar de diagnóstico histopatológico, presencia de CD20, KI67, el estadio clínico, ECOG, presencia de síntomas B, enfermedad voluminosa, panel viral, los valores de DHL, los IPI específicos para cada linfoma, la terapia utilizada como quimioterapia, radioterapia y el mantenimiento, así como la evaluación de la respuesta al tratamiento. En caso de mortalidad se describirán las causas del deceso.

Estos datos se obtuvieron a través de la revisión del expediente clínico y expediente de gastos catastróficos, reportes de histopatología, archivo de laboratorio electrónico (sofilab) y archivo de imagen electrónico (web server).

### **EXPEDIENTE CLÍNICO.**

Se recogieron los casos de LNH registrados en el programa gastos catastróficos en salud, en el hospital Juárez de México durante dicho período.

### **ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.**

Las técnicas histológicas empleadas fueron la microscopía óptica e inmunohistoquímica. En ganglio linfático, tejido extra ganglionar y medula ósea. Estos se basaron en los criterios de la OMS para cada subtipo de linfoma previamente mencionados.

**SOFILAB.**

Software especializado para almacenamiento de los estudios de laboratorios clínicos, que permitió la recolecta de datos para factores pronostico como DHL, leucocitos y hemoglobina al diagnóstico.

**WEB SERBER.**

software especializado para almacenamiento de estudios de imagen, el cual nos permitió la recolección de las tomografías realizadas en dichos pacientes al diagnóstico.

Nota. - aquellos pacientes que no cuentan con tomografía por parte del servicio de imagenología de nuestra institución, deberán estar bien especificados en el expediente clínico caso contrario no se podrán incluir en el estudio.

**5.2 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.**

Las variables fueron independientes cualitativas y cuantitativas. Se realizó un estudio descriptivo de las variables independientes.

Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de las frecuencias y sus variables demográficas y clínicas utilizando el paquete de bases de datos SPSS versión 24.

Para las variables cuantitativas se analizaron por media y desviación estándar, las variables cualitativas dicotómicas se hizo una tabla de correlación de  $\chi^2$  y matrices de correlación.

### **5.3.- ASPECTOS ÉTICOS.**

Este estudio es considerado un estudio de investigación sin riesgo, ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

De acuerdo con el enunciado anterior y por tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo, este trabajo es considerado como una investigación sin riesgo.

## 6. RESULTADOS

Se registraron 306 pacientes adultos con diagnóstico histológico de LNH entre enero de 2012 y diciembre de 2016 atendidos en la consulta externa, quimioterapia ambulatoria y áreas de hospitalización de los servicios de hematología y oncología clínica del Hospital Juárez de México, todos los pacientes contaron con el seguro de gastos catastróficos en salud, el cual cubre el diagnóstico, tratamiento, mantenimiento y seguimiento por 5 años. Lo que hace uniforme a la población de estudio.

### 6.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES.

#### 6.1.1 VARIABLES RELACIONADAS CON EL PACIENTE.

##### INCIDENCIA POR AÑO DE DIAGNOSTICO.

Se estudiaron 306 pacientes con LNH, en el periodo comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2016, la mayor incidencia se encontró en el 2015 con 70 pacientes representado el 21,2%. (tabla 12). Estos pacientes procedieron de los servicios de hematología y oncología clínica, con 75 pacientes (24.5%) y 231 pacientes (75.5%) respectivamente (tabla 13).

**TABLA 12. FRECUENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LNH POR AÑO.**

AÑO DEL DIAGNOSTICO		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	2012	59	19,3	19,3	19,3
	2013	57	18,6	18,6	37,9
	2014	55	18,0	18,0	55,9
	2015	70	22,9	22,9	78,8
	2016	65	21,2	21,2	100,0
	Total	306	100,0	100,0	

**TABLA 13. FRECUENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS POR SERVICIO DE PROCEDENCIA.**

SERVICIO DE ATENCION		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HEMATO	75	24,5	24,5	24,5
	ONCO	231	75,5	75,5	100,0
	Total	306	100,0	100,0	

**INCIDENCIA SEGÚN EL SEXO**

La incidencia global según el sexo fue similar tanto en mujeres como en hombres, 151 pacientes fueron mujeres (49,3%) y 155 pacientes fueron hombres (50,7%) (tabla 14). La relación mujeres/hombres fue de 1:1.02, La mediana de edad de los varones fue de 62 años, rango 15-88 años, y de las mujeres 61 años, rango 19-99 años. La incidencia de casos de mujeres fue aumentando con los años, como se puede observar en la tabla 15.

**TABLA 14. PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LNH SEGÚN EL SEXO.**

SEXO		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	FEMENINO	151	49,3	49,3	49,3
	MASCULINO	155	50,7	50,7	100,0
	Total	306	100,0	100,0	

**INCIDENCIA SEGÚN LA EDAD.**

La mediana de edad al diagnóstico fue de 55.94 años y la edad media de 56 años, con un rango comprendido entre 17 a 99 años. La edad mediana de edad para los linfomas de tipo B fue de 57 años con un rango de 18 a 99 años, en comparación con linfomas de tipo T maduros y NK con la edad mediana de 44 años, con un rango de 17 a 86 años.

**INCIDENCIA SEGÚN EL AREA GEOGRAFICA.**

Se describe por estados, la Ciudad de México y el Estado de México presentaron la mayor incidencia con 83 pacientes (27.1%) y 73 pacientes (23.9%) respectivamente, se describen en la (tabla 16).

La incidencia según el estado de residencia actual fue mayor para el estado de México con un número de 152 pacientes (49.7%) seguido de la Ciudad de México con 84 pacientes (27,5%), Se describe en la tabla 17.

**TABLA 15. NÚMERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LNH SEGÚN EL AÑO DEL DIAGNÓSTICO SEGÚN EL SEXO.**

		SEXO	FEMENINO	MASCULINO	Total
<b>AÑO DEL DIAGNOSTICO</b>	2012	Recuento	24	35	59
		% AÑO	40,7%	59,3%	100,0%
		% SEXO	15,9%	22,6%	19,3%
		% del total	7,8%	11,4%	19,3%
	2013	Recuento	25	32	57
		% AÑO	43,9%	56,1%	100,0%
		% SEXO	16,6%	20,6%	18,6%
		% del total	8,2%	10,5%	18,6%
	2014	Recuento	25	30	55
		% AÑO	45,5%	54,5%	100,0%
		% SEXO	16,6%	19,4%	18,0%
		% del total	8,2%	9,8%	18,0%
	2015	Recuento	41	29	70
		% AÑO	58,6%	41,4%	100,0%
		% SEXO	27,2%	18,7%	22,9%
		% del total	13,4%	9,5%	22,9%
2016	Recuento	36	29	65	
	% AÑO	55,4%	44,6%	100,0%	
	% SEXO	23,8%	18,7%	21,2%	
	% total	11,8%	9,5%	21,2%	
<b>Total</b>	Recuento	151	155	306	
	% dentro de AÑO	49,3%	50,7%	100,0%	
	% dentro de SEXO	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	49,3%	50,7%	100,0%	

**TABLA 16. PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LNH EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO POR LUGAR DE NACIMIENTO.**

	ORIGINARIO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CIUDAD DE MEXICO	83	27,1	27,1	27,1
	ESTADO DE MEXICO	73	23,9	23,9	51,0
	PUEBLA	25	8,2	8,2	59,2
	OAXACA	15	4,9	4,9	64,1
	SONORA	2	,7	,7	64,7
	TOLUCA	1	,3	,3	65,0
	HIDALGO	45	14,7	14,7	79,7
	QUERETARO	4	1,3	1,3	81,0
	GUANAJUATO	8	2,6	2,6	83,7
	GUERRERO	5	1,6	1,6	85,3
	MICHOACAN	5	1,6	1,6	86,9
	SLP	4	1,3	1,3	88,2
	TAMPICO	1	,3	,3	88,6
	TABASCO	2	,7	,7	89,2
	COAHULA	2	,7	,7	89,9
	PACHUCA	1	,3	,3	90,2
	VERACRUZ	17	5,6	5,6	95,8
	CHIAPAS	7	2,3	2,3	98,0
	MERIDA	1	,3	,3	98,4
	TLAXCALA	4	1,3	1,3	99,7
	FRONTERA GUATEMALA	1	,3	,3	100,0
	Total	306		100,0	100,0

**TABLA 17. PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON LNH EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO POR LUGAR DE RESIDENCIA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.**

	ESTADO	ACTUAL	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válido</b>	CIUDAD DE MEXICO.	DE	84	27,5	27,5	27,5
	ESTADO DE MEXICO	DE	152	49,7	49,7	77,1
	PUEBLA		12	3,9	3,9	81,0
	OAXACA		5	1,6	1,6	82,7
	QUERETARO		30	9,8	9,8	92,5
	GUERRERO		2	,7	,7	93,1
	GUANAJUATO		2	,7	,7	93,8
	GUERRERO		2	,7	,7	94,4
	MICHOACAN		3	1,0	1,0	95,4
	SAN LUIS POTOSI		2	,7	,7	96,1
	VERACRUZ		5	1,6	1,6	97,7
	CHIAPAS		3	1,0	1,0	98,7
	TLAXCALA		3	1,0	1,0	99,7
	MORELOS		1	,3	,3	100,0
	Total		306	100,0	100,0	

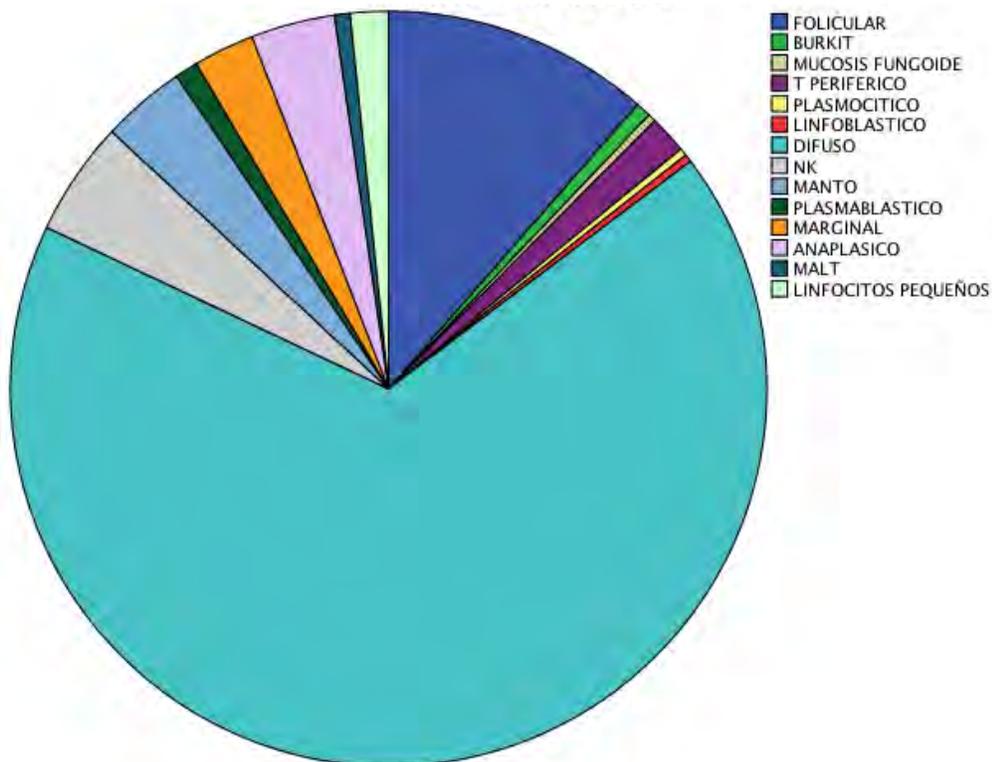
## 6.1.2 VARIABLES RELACIONADAS AL TUMOR

### INCIDENCIA SEGÚN PATRON HISTOLOGICO

La incidencia de nuestro hospital según el patrón histológico, reporto que 274 linfomas (89,5%) fueron de estirpe B, 32 casos (10.5%) fueron de estirpe T maduras y NK. (Gráfica 2). Entre los linfomas de tipo B se presentó una mayor incidencia hacia los LDCGB con 206 pacientes (67,35), seguidos del LF con 35 casos (11.4%), LM con 11 pacientes (3.6%), linfoma marginal 8 pacientes (2,6%). (Gráfica 3)

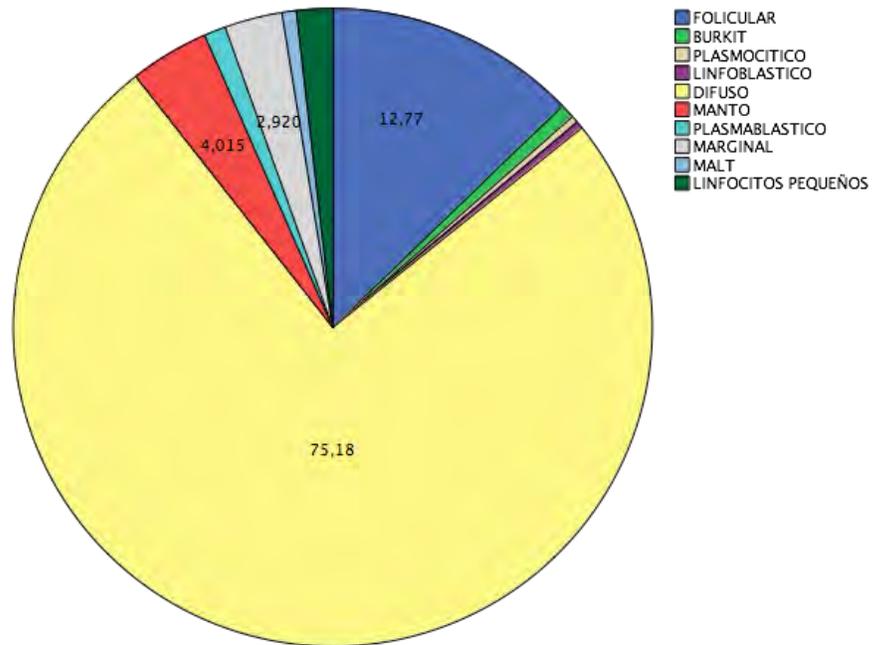
En los linfomas de tipo T maduros y NK, la mayor incidencia se reportó hacia los LNK con 15 casos (4.9%), seguidos de 11 pacientes con linfoma anaplásico (3,6%), LTP con 5 casos (1,6%), la cual se describe en la gráfica 4.

### GRÁFICA 2. INCIDENCIA POR VARIANTE HISTOLOGICA



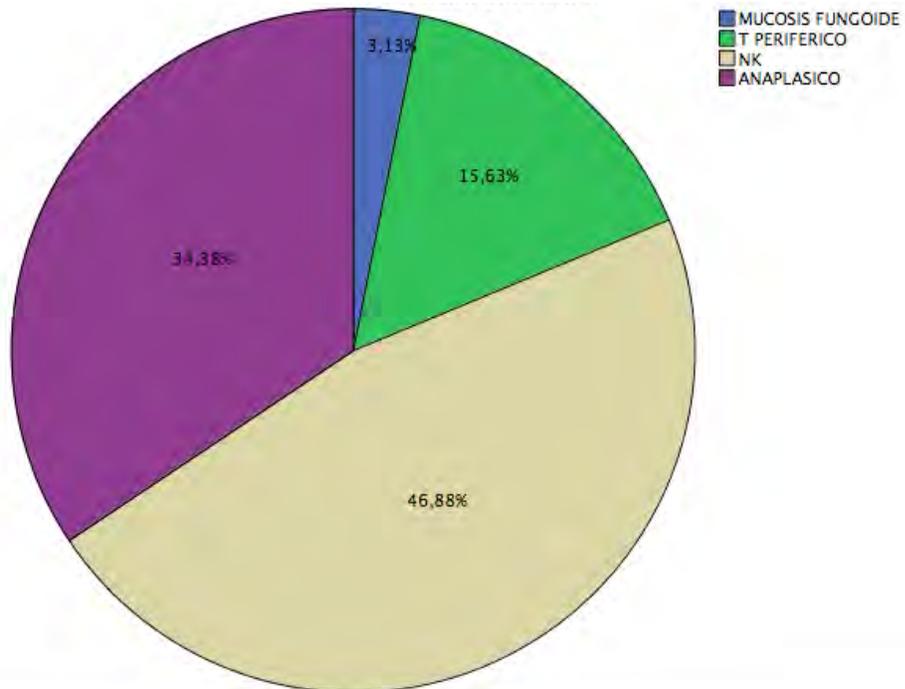
ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2017.

**GRÁFICA 3. INCIDENCIA POR VARIANTE HISTOLÓGICA LNH TIPO B.**



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2017

**GRÁFICA 4. INCIDENCIA POR VARIANTE HISTOLÓGICA LNH TIPO T MADURAS Y NK.**



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2017

**TABLA 18. INDICENCIA POR TIPO DE LINFOMA**

VARIANTE	TIPO DE LNH	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>B</b>	FOLICULAR	35	12,8	12,8	12,8
	BURKIT	2	,7	,7	13,5
	PLASMOCITICO	1	,4	,4	13,9
	LINFOBLASTICO	1	,4	,4	14,2
	DIFUSO	206	75,2	75,2	89,4
	MANTO	11	4,0	4,0	93,4
	PLASMABLASTICO	3	1,1	1,1	94,5
	MARGINAL	8	2,9	2,9	97,4
	MALT	2	,7	,7	98,2
	LINFOCITOS PEQUEÑOS	5	1,8	1,8	100,0
	Total	274	100,0	100,0	
<b>T - NK</b>	MICOSIS FUNGOIDE	1	3,1	3,1	3,1
	T PERIFERICO	5	15,6	15,6	18,8
	NK	15	46,9	46,9	65,6
	ANAPLASICO	11	34,4	34,4	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

### **PRESENCIA DE CD20**

De los 274 linfomas de estirpe B, 264 pacientes (96,35%) fueron CD20 positivo, solo 8 pacientes (2,91%) fueron CD20 negativo y en 2 casos (0,72%) no se encontró el reportado en el informe de histopatología.

### **INFILTRACIÓN EN M.O.**

Se valoró la infiltración de medula ósea por biopsia M.O. en 276 pacientes con 29 casos (10.5%) de infiltración a M.O. de los cuales 26 casos (89,6%) fueron de tipo B y 3 casos (10.4%) fueron de estirpe T.

Según la variante histológica los linfomas que infiltraron M.O. fueron el linfoma plasmablastico (100%), linfoma de linfocitos pequeños (60%), Linfoma marginal (25%), LF (22%), LNK (12.5%), anaplásico (9%) y el LDCGB en (5,3%).

**TABLA 19. INFILTRACIÓN A MEDULA ÓSEA POR TIPO DE LINFOMA**

	MO. AL DIAGNOSTICO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>B</b>	INFILTRADA	26	9,5	9,5	9,5
	NORMAL	220	80,3	80,3	89,8
	NO SE REALIZA	28	10,2	10,2	100,0
	Total	274	100,0	100,0	
<b>T NK</b>	INFILTRADA	3	9,4	9,4	9,4
	NORMAL	27	84,4	84,4	93,8
	NO SE REALIZA	2	6,3	6,3	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

### **LOCALIZACIÓN PRIMARIA.**

La localización primaria al diagnóstico fue de predominio ganglionar con 163 pacientes (59,48%), en comparación con la extra ganglionar con 143 pacientes (40,52%). (gráfica 5).

En los casos de presentación ganglionar la localización más frecuente fue la cervical con 89 pacientes (29,08%), seguidas de las inguinales con 21 pacientes (6,9%), retro peritoneo 14 pacientes (4.6%), mediastinales con 13 pacientes (4,2%), axilares con 12 pacientes (3.9%).

La localización extra ganglionar más frecuente fue en amígdala con 19 pacientes (6,2%), seguida la intestinal con 18 pacientes (5,9%) y estómago con 18 pacientes (5,9%), centro facial con 15 pacientes (4.9%). Se describe en la tabla 20.

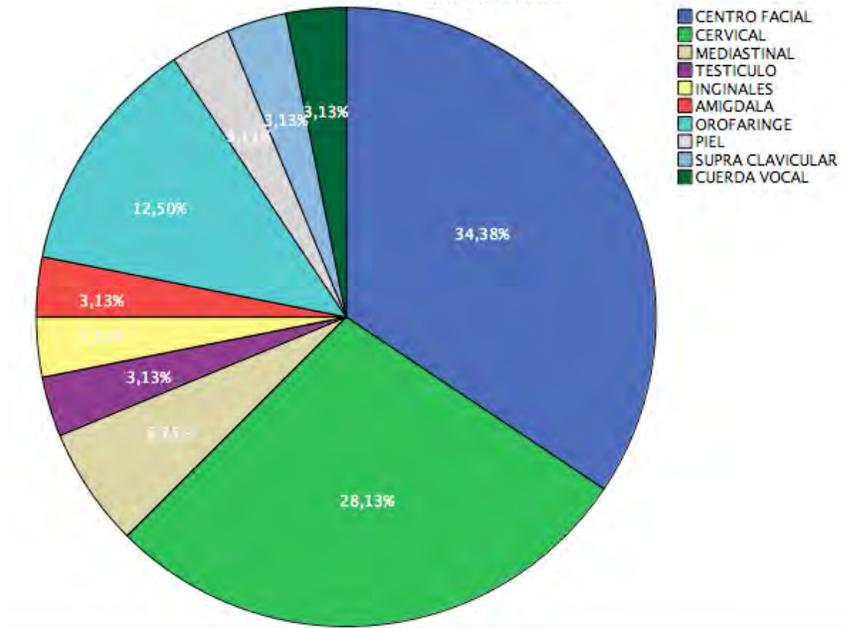
Según el patrón histológico en los LNH de tipo B Se encontró una mayor incidencia a nivel cervical con 29,20%, seguido de ganglios en región inguinal con 7,30%, intestino y amígdala con 6,57% cada una. (Gráfica 5).

El lugar de presentación al diagnóstico para el LNH tipo T con mayor frecuencia fue la región centro facial con un 34,38%, seguido de la región cervical 28,13%, orofaringe 12,5% y mediastino con 6,25% (Gráfica 6).

**TABLA 20. INCIDENCIA POR LUGAR ANATÓMICO DE DIAGNÓSTICO.**

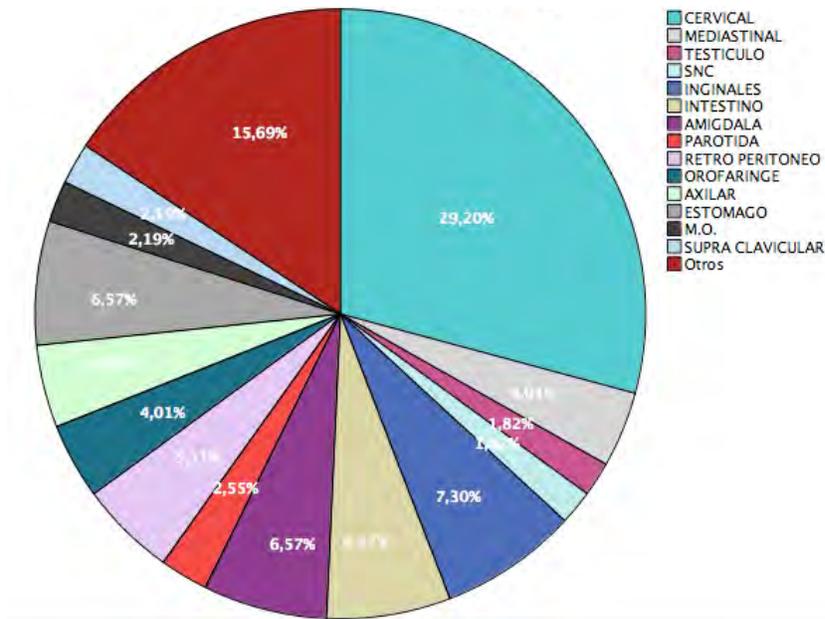
	LUGAR DEL DIAGNOSTICO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CENTRO FACIAL	15	4,9	4,9	4,9
	CERVICAL	89	29,1	29,1	34,0
	MEDIASTINO	13	4,2	4,2	38,2
	ABDOMEN	3	1,0	1,0	39,2
	TESTICULO	6	2,0	2,0	41,2
	SNC	5	1,6	1,6	42,8
	INGLE	21	6,9	6,9	49,7
	INTESTINO	18	5,9	5,9	55,6
	AMIGDALA	19	6,2	6,2	61,8
	ESOFAGO	3	1,0	1,0	62,7
	PAROTIDA	7	2,3	2,3	65,0
	MAMA	4	1,3	1,3	66,3
	OJO	4	1,3	1,3	67,6
	ANILLO WALDEYER	2	,7	,7	68,3
	RETRIPEROTONEOM	14	4,6	4,6	72,9
	OROFARINGE	15	4,9	4,9	77,8
	AXILAR	12	3,9	3,9	81,7
	ESTOMAGO	18	5,9	5,9	87,6
	HUESO	3	1,0	1,0	88,6
	PIEL	4	1,3	1,3	89,9
	LENGUA	2	,7	,7	90,5
	BAZO	3	1,0	1,0	91,5
	COLUMNA	4	1,3	1,3	92,8
	M.O.	6	2,0	2,0	94,8
	SUPRA CLAVICULAR	7	2,3	2,3	97,1
	PULMON	2	,7	,7	97,7
	PERICARDIO	1	,3	,3	98,0
	ANO	1	,3	,3	98,4
	TIROIDES	2	,7	,7	99,0
	TEJIDOS BLANDOS	1	,3	,3	99,3
CUERDA VOCAL	1	,3	,3	99,7	
LACRIMAL	1	,3	,3	100,0	
TOTAL	306	100,0	100,0		

**GRÁFICA 5. INCIDENCIA POR LUGAR DEL DIAGNÓSTICO POR TIPO DE LNH B**



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2017

**GRÁFICA 6. INCIDENCIA POR LUGAR DEL DIAGNÓSTICO POR TIPO DE LNH T - NK**



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2017

### 7.1.3 VARIABLES DE FACTORES PRONOSTICO.

#### PRESENCIA DE KI67

El ki67 se valoró en 199 casos, en los linfomas de tipo T 4 casos fueron valorados donde el 64% de estos linfomas presentaron un KI67 mayor de 70.

En los linfomas de tipo B la presencia del Ki67 se analizó en 185 casos, donde el 65,9% fueron mayores a 60%.

Los linfomas que presentaron un mayor índice de proliferación fueron los: LNH NK, Anaplasico, LB, LDCGB, LM, plasmablastico y LCTP.

#### INCIDENCIA DE SÍNTOMAS B.

La incidencia de los síntomas B se presentó en 236 pacientes (77,1%) de los cuales 209 pacientes (76,2%) de estirpe B presentaron síntomas B al diagnóstico y 27 pacientes (84,3) fueron de estirpe T.

TABLA 21. PRESENCIA DE SÍNTOMAS B, POR TIPO DE LINFOMA.

TIPO DE LNH	SINTOMAS B	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
B	SI	209	76,3	76,3	76,3
	NO	65	23,7	23,7	100,0
	Total	274	100,0	100,0	
T	SI	27	84,4	84,4	84,4
	NO	5	15,6	15,6	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

#### INCIDENCIA DE VIH.

Este dato no fue valorable ya que el 72,2% de los pacientes no contaban con un panel viral al diagnóstico. Solo 85 pacientes (27,8%) fueron valorados donde 11 pacientes fueron VIH positivos. (12,9%)

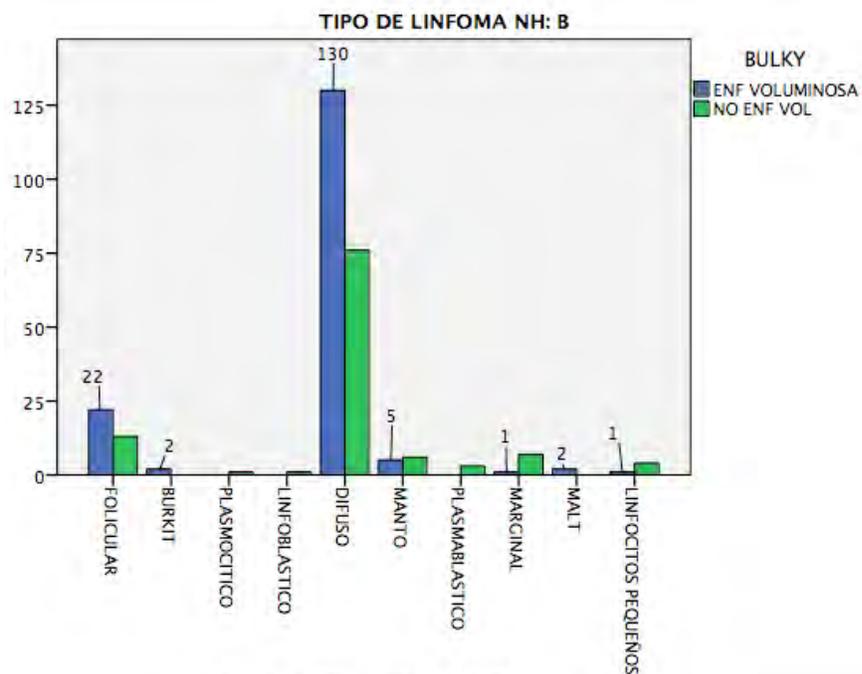
## MASA VOLUMINOSA.

La presencia de Bulky se presentó en 182 pacientes (59,5%) al momento del diagnóstico.

**TABLA 22. MASA VOLUMINOSA AL DIAGNOSTICO.**

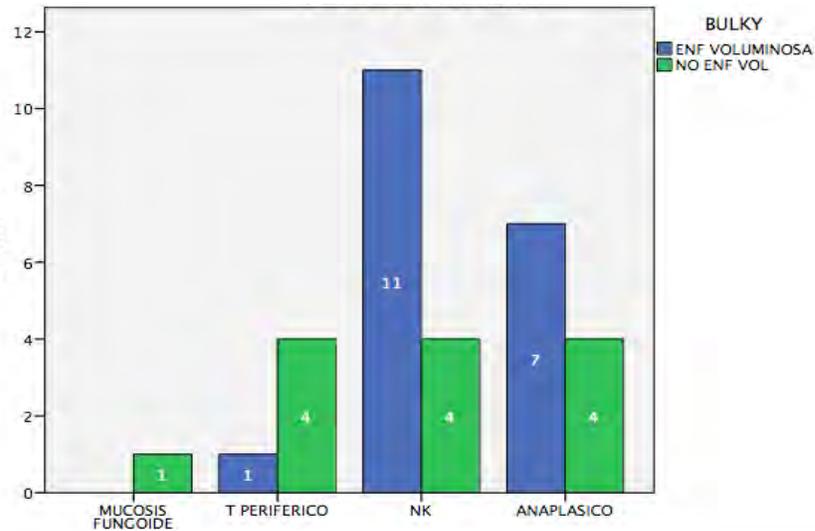
	BULKY	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ENF VOLUMINOSA	182	59,5	59,5	59,5
	NO ENF VOL	124	40,5	40,5	100,0
	Total	306	100,0	100,0	

**GRÁFICA 7. ENFERMEDAD VOLUMINOSA AL DIAGNOSTICO POR TIPO DE LNH B**



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2017.

**GRÁFICA 8. ENFERMEDAD VOLUMINOSA AL DIAGNOSTICO POR TIPO DE LNH T – NK.**

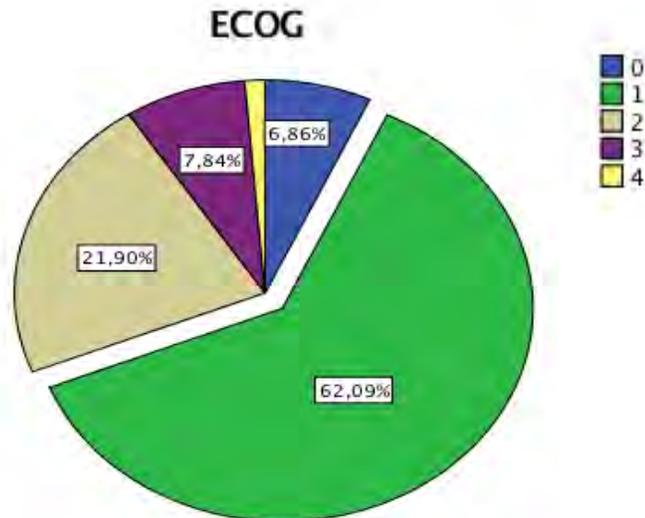


ELABORACIÓN PROPIA HJM 2017.

**ECOG:**

El ECOG más frecuente al diagnóstico fue de 1, con 190 pacientes (62.1%), similar para los linfomas t maduros y NK con 21 pacientes (65,6%) ECOG 2 , 6 pacientes (18,8%). Para el subgrupo de linfomas B también fue el estadio 1 con 169 pacientes (61,7%), el ECOG 2 se encontró en 61 pacientes (22,3%).

**GRÁFICA 9. ECOG AL DIAGNÓSTICO.**



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2017

## DHL AL DIAGNÓSTICO.

Se valoró la DHL en 295 pacientes al diagnóstico, de los cuales 199 (67.2%) se encontraron dentro de parámetros normales

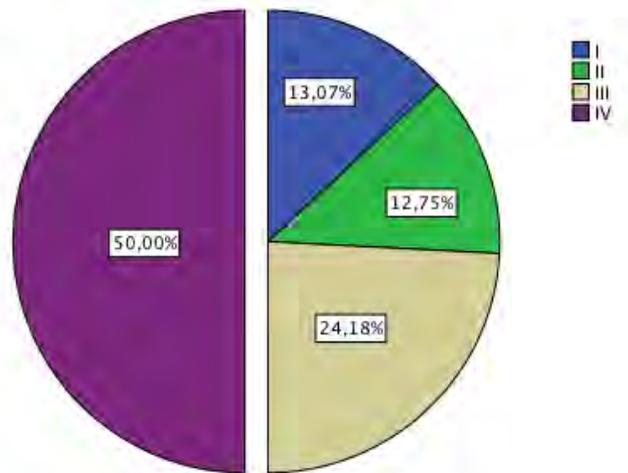
TABLA 23. DHL AL DIAGNÓSTICO.

DHL	TIPO LNH	NORMAL	1 VEZ ELEVADO	2 VECES ELEVADO	3 VECES ELEVADO	Total
VARIANTE HISTOLOGICA	FOLICULAR	29	6	0	0	35
	BURKIT	1	0	0	0	1
	MICOSIS FUNGOIDE	1	0	0	0	1
	T PERIFERICO	1	3	1	0	5
	PLASMOCITICO	1	0	0	0	1
	LINFOLASTICO	1	0	0	0	1
	DIFUSO	127	41	9	21	198
	NK	11	1	0	2	14
	MANTO	8	2	0	1	11
	PLASMABLASTICO	2	0	0	1	3
	MARGINAL	7	1	0	0	8
	ANAPLASICO	4	5	2	0	11
	MALT	2	0	0	0	2
LINFOCITOS PEQUEÑOS	4	1	0	0	5	
<b>Total</b>		199	60	12	25	296

## ESTADIO CLÍNICO POR ESCALA ANN ARBOR

El más frecuente fue el estadio IV en 153 pacientes (50%), seguido por el estadio III en 39 pacientes (12,7%), estadio II en 39 (12,7%) y estadio I también con 39 (12,7%). En un paciente (0,3%) el estudio de extensión no se encontraba completo. (Gráfica 10).

**GRÁFICA 10. ESTADIO CLÍNICO POR ANN ARBOR AL DIAGNÓSTICO.**



ELABORACIÓN PROPIA. HJM 2017

### **ÍNDICES PRONÓSTICOS**

Fueron evaluables 295 pacientes, los que se clasificaron según el sub tipo histológico, utilizando la escala pronostica de IPI NCCN para 197 LDCGB, escala de FLIPI para 35 pacientes con LF, la escala de MIPI para 11 pacientes con LM y por último la escala de IPI para los 52 restantes, 11 pacientes no fueron evaluables al no contar con DHL al diagnóstico registrada en el expediente clínico o en sofilab.

#### **INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LDCGB. NCCN (IPI NCCN).**

En la escala de IPI NCCN fueron evaluados 197 pacientes, presentando la mayor incidencia en el grupo de riesgo intermedio bajo, con 88 pacientes (44.7%) seguidos del riesgo intermedio alto con 69 pacientes (35%), 23 pacientes en riesgo bajo (11.7%) finalmente 17 pacientes en riesgo alto (8.6%).

**TABLA 24. INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LDCGB. NCCN.**

	IPI NCCN	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válido</b>	bajo riesgo 0-1	23	7.6	11.7	11.7
	riesgo intermedio bajo 2-3	88	28.9	44.7	56.3
	riesgo intermedio alto 4-5	69	22.7	35.0	91.4
	riesgo alto 6 o mayor	17	5.6	8.6	100.0
	Total	197	64.8	100.0	

### INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LF. FLIPI

Para la escala de FLIPI se evaluaron 35 LF, con una mayor incidencia para el grupo de alto riesgo con 13 pacientes (37.1%), 11 pacientes (31,4%) para los grupos de riesgo bajo e intermedio.

**TABLA 25. INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LF. FLIPI**

	FLIPI	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válido</b>	BAJO RIESGO 0-1	11	3.6	31.4	31.4
	RIESGO INTERMEDIO 2	11	3.6	31.4	62.9
	ALTO RIESGO	13	4.3	37.1	100.0
	Total	35	11.5	100.0	

### INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LCM MIPI.

Se evaluaron 11 pacientes en la Escala MIPI, donde el 100% presentaron un riesgo alto.

**TABLA 25. INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LCM MIPI.**

	MIPI	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válido</b>	RIESGO ALTO 6-11	11	3.6	100.0	100.0

## INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LNH. IPI

Para la escala IPI, se evaluaron 52 pacientes, donde 22 pacientes se encontraban en riesgo bajo (42,3%), 20 pacientes en riesgo bajo a intermedio (38.5%), 7 pacientes en riesgo intermedio alto (13.5%) y por último 3 pacientes en riesgo alto (13.5%). (TABLA 26).

**TABLA 26. INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LNH. IPI**

	IPI	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válido</b>	RIESGO BAJO 0-1	22	42.3	42.3	42.3
	RIESGO BAJO A INTERMEDIO 2	20	38.5	38.5	80.8
	RIESGO INTERMEDIO ALTO 3	7	13.5	13.5	94.2
	RIESGO ALTO 4-5	3	5.8	5.8	100.0
	Total	52	100.0	100.0	

## 6.1.4 VARIABLES DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO

### QUIMIOTERAPIA

El uso de quimioterapia se puede evaluar en 305 pacientes, donde la quimioterapia más empleada fue el RCHOP con 209 pacientes (68,3%), seguida de CHOP con 45 pacientes (14,7%), esteroides en un 1,6%. De estos pacientes 30 pacientes no recibieron quimioterapia (9.8%).

TABLA 27. TIPO DE QUIMIOTERAPIA.

	TIPO DE QUIMIOTERAPIA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Valor perdido	1	,3	,3	,3
	CHOP	45	14,7	14,7	15,0
	RCHOP	209	68,3	68,3	83,3
	FCR	5	1,6	1,6	85,0
	MINE	2	,7	,7	85,6
	NO RECIBIO	30	9,8	9,8	95,4
	BFM 90	1	,3	,3	95,8
	CICLOFOSFAMIDA	1	,3	,3	96,1
	PCNSL	1	,3	,3	96,4
	ciclo-vp16	1	,3	,3	96,7
	Esteroides	5	1,6	1,6	98,4
	COPR	2	,7	,7	99,0
	Cop	1	,3	,3	99,3
	LNH GASTOS I II	1	,3	,3	99,7
	CISPLATINO VP16 DEXA	1	,3	,3	100,0
	Total	306	100,0	100,0	

### MANTENIMIENTO.

El uso de mantenimiento se evaluó en 305 pacientes, donde 60 pacientes (19,6%) usaron mantenimiento, 34 pacientes con LDCGB (56,7%), 19 pacientes con LF (31,7%).

**TABLA 28. USO DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LNH POR VARIANTE HISTOLÓGICA.**

	VARIANTE HISTOLOGICA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>rituximab</b>	FOLICULAR	19	31,7	31,7	31,7
	T PERIFERICO	1	1,7	1,7	33,3
	DIFUSO	34	56,7	56,7	90,0
	NK	1	1,7	1,7	91,7
	MANTO	1	1,7	1,7	93,3
	MARGINAL	1	1,7	1,7	95,0
	ANAPLASICO	1	1,7	1,7	96,7
	LINFOCITOS PEQUEÑOS	2	3,3	3,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

## **RADIOTERAPIA.**

Se utilizó radioterapia en 133 pacientes, 63 pacientes con LDCGB (63,9%), 21 pacientes con LF (15,8%), 12 pacientes con LNH NK (9%) como se describe en la tabla 29.

**TABLA 29. USO DE RADIOTERAPIA EN LNH.**

RADIOTERAPIA	VARIANTE HISTOLOGICA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Si</b>	FOLICULAR	21	15,8	15,8	15,8
	T PERIFERICO	2	1,5	1,5	17,3
	DIFUSO	85	63,9	63,9	81,2
	NK	12	9,0	9,0	90,2
	MANTO	4	3,0	3,0	93,2
	MARGINAL	1	,8	,8	94,0
	ANAPLASICO	5	3,8	3,8	97,7
	LINFOCITOS PEQUEÑOS	3	2,3	2,3	100,0
	Total	133	100,0	100,0	

### 6.1.5 VARIABLES DEPENDIENTE DE EVOLUCIÓN

Se valoró la evolución inicial en 305 pacientes, donde 140 pacientes hicieron remisión completa (45,8%), 26 pacientes remisión parcial (8,5%), 63 pacientes (20.6%) fallecieron antes de concluir la quimioterapia, 29 pacientes (9.5%) fueron refractarios y 7 pacientes (2.3%) progresaron. 35 pacientes (11.4%) abandonaron la quimioterapia y seguimiento.

Tabla 30.

**TABLA 30. EVOLUCIÓN INICIAL EN PACIENTES CON LNH.**

	EVOLUCION	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	Progresión	7	2,3	2,3	2,3
	Recaída	2	,7	,7	3,0
	Refractario	29	9,5	9,5	12,5
	Remisión completa	140	45,8	45,9	58,4
	Abandono	35	11,4	11,5	69,8
	Muerte	63	20,6	20,7	90,5
	Remision parcial	26	8,5	8,5	99,0
	Paliativo	3	1,0	1,0	100,0
	Total	305	99,7	100,0	
<b>Perdidos</b>	Sistema	1	,3		
<b>Total</b>	306	100,0			

Según el tipo de LNH, los pacientes con linfomas de estirpe B tuvieron una remisión completa en 131 pacientes (47,8%), en comparación con los LNH de tipo t maduros y NK donde 9 pacientes alcanzaron la remisión completa (28.1%). Se enlista la evolución por tipo de linfoma en la tabla 31.

### RECAÍDA.

Se evaluó la recaída en 202 pacientes que concluyeron el primer esquema de quimioterapia. Los pacientes que abandonaron la quimioterapia, fallecieron o se fueron a paliativo no fueron valorados. De los 202 paciente evaluado 65 pacientes (32,2%) presentaron una recaída. Según el tipo de LNH 57 pacientes con LNH B presentaron una

recaída (30,8%) en comparación de los LNH T y NK con 8 pacientes (47.1%). Se enlista los detalles en la tabla 33.

**TABLA 31. EVOLUCIÓN INICIAL POR TIPO DE LNH.**

TIPO LNH		EVOLUCIÓN	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
B	Válidos	Progresión	6	2,2	2,2	2,2
		Recaída	2	,7	,7	2,9
		Refractario	25	9,1	9,2	12,1
		Remisión	131	47,8	48,0	60,1
		Abandono	27	9,9	9,9	70,0
		Muerte	57	20,8	20,9	90,8
		Remision parcial	23	8,4	8,4	99,3
		Paliativo	2	,7	,7	100,0
		Total	273	99,6	100,0	
	Perdidos	Sistema	1	,4		
Total	274	100,0				
T	Válidos	Progresión	1	3,1	3,1	3,1
		Refractario	4	12,5	12,5	15,6
		Remisión	9	28,1	28,1	43,8
		Abandono	8	25,0	25,0	68,8
		Muerte	6	18,8	18,8	87,5
		Remisión parcial	3	9,4	9,4	96,9
		Paliativo	1	3,1	3,1	100,0
		Total	32	100,0	100,0	

**TABLA 32. EVOLUCIÓN DE RECAIDA EN PACIENTES CON LNH.**

	RECAIDA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	65	21,2	32,2	32,2
	NO	137	44,8	67,8	100,0
	Total	202	66,0	100,0	
Perdidos	no aplica	103	33,7		
	Sistema	1	,3		
	Total	104	34,0		
Total	306	100,0			

**TABLA 33. EVOLUCIÓN DE RECAIDA POR TIPO DE LNH.**

TIPO LNH		RECAIDA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>B</b>	Válidos	SI	57	20,8	30,8	30,8
		NO	128	46,7	69,2	100,0
		Total	185	67,5	100,0	
	Perdidos	no aplica	88	32,1		
		Sistema	1	,4		
		Total	89	32,5		
Total	274	100,0				
<b>T-NK</b>	Válidos	SI	8	25,0	47,1	47,1
		NO	9	28,1	52,9	100,0
		Total	17	53,1	100,0	
	Perdidos	no aplica	15	46,9		
	Total	32	100,0			

### QUIMIOTERAPIA DE RESCATE

De los 65 pacientes que presentaron recaída solo 54 recibieron quimioterapia de 2 línea, donde el esquema RICE fue el más utilizado con 19 pacientes (34.5%) seguido de 15 pacientes con esquema MINE, los esquemas de quimioterapia empleados se enlistan en la tabla 34.

### EVOLUCION ACTUAL.

Se evaluó la evolución actual de los 253 pacientes a mayo del 2017, se excluyeron 52 pacientes (17%) que abandonaron el tratamiento, 1 paciente no se evaluó ya que el expediente se encontraba incompleto.

132 pacientes se encuentran en remisión (52,2%) seguidos de 100 pacientes que fallecieron (39,5%) (Tabla 35).

**TABLA 34. QUIMIOTERAPIA DE 2DA LÍNEA.**

	QUIMIOTERAPIA INTENSIVA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>		1	,3	1,8	1,8
	MINE	15	4,9	27,3	29,1
	MINE R CISPLATINO	1	,3	1,8	30,9
	ABVD	1	,3	1,8	32,7
	RCHOP	2	,7	3,6	36,4
	SAN JUDAS	1	,3	1,8	38,2
	RICE	19	6,2	34,5	72,7
	FCR	7	2,3	12,7	85,5
	DOS QUIMIOS	1	,3	1,8	87,3
	rechaza	1	,3	1,8	89,1
	dep	2	,7	3,6	92,7
	DHAP	1	,3	1,8	94,5
	e-platino	1	,3	1,8	96,4
	ESHAP	2	,7	3,6	100,0
	Total	55	18,0	100,0	
<b>Perdidos</b>	NO	251	82,0		
<b>Total</b>	306	100,0			

**TABLA 35. EVOLUCIÓN FINAL DE PACIENTES CON LNH**

	EVOLUCION ACTUAL	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	remisión	132	43,1	52,2	52,2
	recaída	4	1,3	1,6	53,8
	muerte	100	32,7	39,5	93,3
	CONTINUA EN QX	14	4,6	5,5	98,8
	progresión	3	1,0	1,2	100,0
	Total	253	82,7	100,0	
<b>Perdidos</b>	abandono	52	17,0		
	Sistema	1	,3		
	Total	53	17,3		
<b>Total</b>	306	100,0			

## 6.2 ANÁLISIS DE MORTALIDAD

### MORTALIDAD

En la evolución de 253 pacientes se documentó una mortalidad de 39,5% (tabla 35). En la evaluación global de la mortalidad de 306 pacientes se documentó 116 defunciones (37.9%) Es importante mencionar que se documentó la muerte de 16 pacientes abandonaron el tratamiento y seguimiento o se fueron a quimioterapia por vía telefónica por el servicio de gastos catastróficos.

**TABLA 36. MORTALIDAD GLOBAL EN PACIENTES CON LNH DEL HJM.**

	MORTALIDAD	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	116	37,9	37,9	37,9
	NO	190	62,1	62,1	100,0
	Total	306	100,0	100,0	

### CAUSAS DE MORTALIDAD

Se evaluó las causas relacionadas a la mortalidad de los pacientes con LNH, donde las causas más comunes en 53 pacientes (45.7%) fueron relacionadas con la enfermedad, se desconoce la causa de defunción de 60 pacientes (51.7%) los cuales no fallecieron dentro de nuestra institución, estos fueron documentados por vía telefónica y en la mayoría de los casos los familiares no otorgaron una copia del certificado de defunción al programa GC. (tabla 37). Se desglosa a detalle las causas de defunción en tabla 38.

**TABLA 37. CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON LNH DEL HJM.**

	MORTALIDAD	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	SE DESCONOCE	60	19,6	51,7	51,7
	RELACIONADAS	53	17,3	45,7	97,4
	NO RELACIONADAS	2	,7	1,7	99,1
	CA SECUNDARIO	1	,3	,9	100,0
	Total	116	37,9	100,0	
<b>vivos</b>		190	62,1		
<b>Total</b>	306	100,0			

**TABLA 38. DETALLE DE CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON LNH DEL HJM.**

	CAUSA DE DEFUNCION	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	SE DESCONOCE	60	19,6	51,7	51,7
	neumonía	4	1,3	3,4	55,2
	sepsis	9	2,9	7,8	62,9
	insuficiencia respiratoria	3	1,0	2,6	65,5
	acidosis metabólica	27	8,8	23,3	88,8
	CHOQUE HIPOVOLEMICO	2	,7	1,7	90,5
	LISIS TUMORAL	2	,7	1,7	92,2
	insuficiencia renal aguda	1	,3	,9	93,1
	icc	1	,3	,9	94,0
	IAM	1	,3	,9	94,8
	PROGRESION	5	1,6	4,3	99,1
	CA SECUNDARIO	1	,3	,9	100,0
	Total	116	37,9	100,0	
	<b>No aplica</b>	vivos	190	62,1	
<b>Total</b>	306	100,0			

### **MORTALIDAD POR AÑO DE DIGNOSTICO.**

Se observó una mayor mortalidad según el año de diagnóstico en los pacientes diagnosticados el 2012, en comparación con los diagnosticados el 2016. Se enlista detalles en la tabla 39.

**TABLA 39. DETALLE DE CAUSAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON LNH DEL HJM.**

MORTALIDAD		SI	NO	Total
AÑO DEL DIAGNOSTICO	2012	31	28	59
	2013	27	30	57
	2014	28	27	55
	2015	21	49	70
	2016	9	56	65
<b>Total</b>	116	190	306	

### MORTALIDAD SEGÚN EL SEXO

Encontramos que la mortalidad fue mayor en el sexo masculino con 69 casos (44,5%) en comparación con el sexo femenino donde la mortalidad se presentó en 47 casos (31,1%) como se describe en la tabla 40.

**Tabla 40. TABLA DE CONTINGENCIA SEXO \* MORTALIDAD**

	MORTALIDAD		si	NO	TOTAL
SEXO	FEMENINO	Recuento	47	104	151
		% dentro de SEXO	31,1%	68,9%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	40,5%	54,7%	49,3%
		% del total	15,4%	34,0%	49,3%
	MASCULINO	Recuento	69	86	155
		% dentro de SEXO	44,5%	55,5%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	59,5%	45,3%	50,7%
		% del total	22,5%	28,1%	50,7%
<b>Total</b>	Recuento		116	190	306
	% dentro de SEXO		37,9%	62,1%	100,0%
	% dentro de MORTALIDAD		100,0%	100,0%	100,0%
	% del total		37,9%	62,1%	100,0%

### MORTALIDAD RELACIONADA A LOS FACTORES PRONOSTICOS.

- **SINTOMAS B**

En relación a los factores pronósticos pudimos encontrar que se presentó en 236 pacientes de los cuales 97 fallecieron (41,1%) en comparación de los 70 pacientes que no presentaron síntomas B donde solo 19 fallecieron (27,1%).

**TABLA 41. DE CONTINGENCIA PRESENCIA DE SINTOMAS B \* MORTALIDAD**

	MORTALIDAD		SI	NO	TOTAL
<b>PRESENCIA DE SINTOMAS B</b>	SI	Recuento	97	139	236
		% dentro de PRESENCIA DE SINTOMAS B	41,1%	58,9%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	83,6%	73,2%	77,1%
		% del total	31,7%	45,4%	77,1%
	NO	Recuento	19	51	70
		% dentro de PRESENCIA DE SINTOMAS B	27,1%	72,9%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	16,4%	26,8%	22,9%
		% del total	6,2%	16,7%	22,9%
<b>Total</b>	Recuento		116	190	306
	% dentro de PRESENCIA DE SINTOMAS B		37,9%	62,1%	100,0%
	% dentro de MORTALIDAD		100,0%	100,0%	100,0%
	% del total		37,9%	62,1%	100,0%

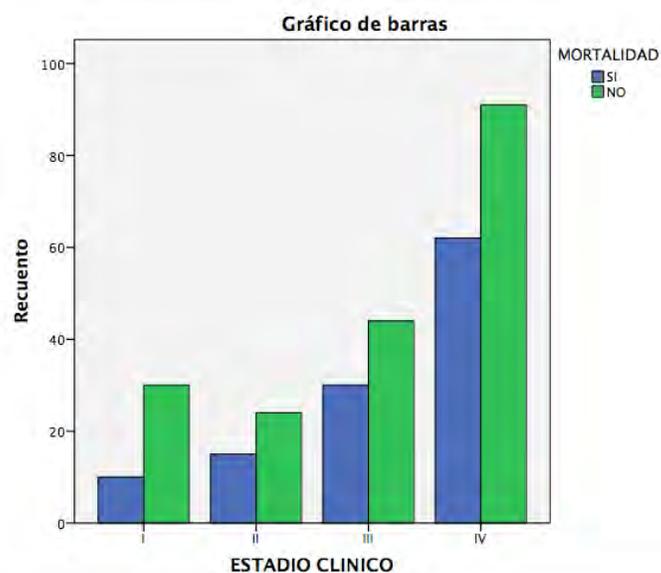
- **ESTADIO CLÍNICO**

Para el estadio clínico la mortalidad se relacionó con los estadios clínicos más avanzados, donde los 10 pacientes con un estadio clínico I presentaron una mortalidad del 25%, en comparación con 62 casos para el estadio IV con una mortalidad de 40,5% como se puede observar en la tabla 42 y la gráfica 11.

**TABLA 42. TABLA DE CONTINGENCIA ESTADIO CLINICO \* MORTALIDAD**

		MORTALIDAD	SI	NO	TOTAL
<b>ESTADIO CLINICO</b>	I	Recuento	10	30	40
		% dentro de ESTADIO CLINICO	25,0%	75,0%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	8,5%	15,9%	13,1%
		% del total	3,3%	9,8%	13,1%
	II	Recuento	15	24	39
		% dentro de ESTADIO CLINICO	38,5%	61,5%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	12,8%	12,7%	12,7%
		% del total	4,9%	7,8%	12,7%
	III	Recuento	30	44	74
		% dentro de ESTADIO CLINICO	40,5%	59,5%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	25,6%	23,3%	24,2%
		% del total	9,8%	14,4%	24,2%
IV	Recuento	62	91	153	
	% dentro de ESTADIO CLINICO	40,5%	59,5%	100,0%	
	% dentro de MORTALIDAD	53,0%	48,1%	50,0%	
	% del total	20,3%	29,7%	50,0%	
<b>Total</b>	Recuento	117	189	306	
	% dentro de ESTADIO CLINICO	38,2%	61,8%	100,0%	
	% dentro de MORTALIDAD	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	38,2%	61,8%	100,0%	

**GRAFICA 11. MORTALIDAD POR ESTADIO CLÍNICO.**



ELABORACIÓN PROPIA 2017.

- **ENFERMEDAD VOLUMINOSA.**

En cuanto a la enfermedad voluminosa se analizó la mortalidad en 133 pacientes con enfermedad voluminosa donde 96 pacientes presentaron una mortalidad con el 72,2%, en comparación con los 114 casos que no presentaron una masa voluminosa al diagnóstico, donde la mortalidad se presentó en 49 casos representando en 43%.

**TABLA 43. CONTINGENCIA RADIOTERAPIA \* BULKY**

ENF VOLUMINOSA	MORTALIDAD	SI	NO	TOTAL	
RADIOTERAPIA	si	Recuento	96	37	133
		% dentro de RADIOTERAPIA	72,2%	27,8%	100,0%
		% dentro de BULKY	66,2%	36,3%	53,8%
		% del total	38,9%	15,0%	53,8%
	no	Recuento	49	65	114
		% dentro de RADIOTERAPIA	43,0%	57,0%	100,0%
		% dentro de BULKY	33,8%	63,7%	46,2%
		% del total	19,8%	26,3%	46,2%
Total	Recuento	145	102	247	
	% dentro de RADIOTERAPIA	58,7%	41,3%	100,0%	
	% dentro de BULKY	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	58,7%	41,3%	100,0%	

- **INDICE DE PROLIFERACIÓN.**

El índice de proliferación se relacionó con una mayor mortalidad a aquellos pacientes que presentaban un ki67 igual o mayor a 40% de proliferación con una mortalidad del 80%, en comparación de los 18% fallecidos con un índice de proliferación menor a 40%.

- **DESHIDROGENASA LACTICA**

En esta variable pudimos encontrar una alta relación con el número de veces elevada del valor normal, en aquellos pacientes que presentaban una DHL normal se observó una mortalidad del 29,1% en comparación con aquellos pacientes que tenían la DHL elevada 3 veces del valor normal con una mortalidad del 72%. (tabla 44).

**TABLA 44. TABLA DE CONTINGENCIA DESHIDROGENASA LACTICA \* MORTALIDAD**

		MORTALIDAD	SI	NO	TOTAL
<b>DHL</b>	NORMAL	Recuento	58	141	199
		% dentro de DHL	29,1%	70,9%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	53,2%	75,4%	67,2%
		% del total	19,6%	47,6%	67,2%
	1 VEZ ELEVADO	Recuento	26	34	60
		% dentro de DHL	43,3%	56,7%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	23,9%	18,2%	20,3%
		% del total	8,8%	11,5%	20,3%
	2 VECES ELEVADO	Recuento	7	5	12
		% dentro de DHL	58,3%	41,7%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	6,4%	2,7%	4,1%
		% del total	2,4%	1,7%	4,1%
	3 VECES ELEVADO	Recuento	18	7	25
		% dentro de DHL	72,0%	28,0%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	16,5%	3,7%	8,4%
		% del total	6,1%	2,4%	8,4%
<b>Total</b>	Recuento		109	187	296
	% dentro de DHL		36,8%	63,2%	100,0%
	% dentro de MORTALIDAD		100,0%	100,0%	100,0%
	% del total		36,8%	63,2%	100,0%

- **ECOG**

Para la afectación del estado general, se utilizó la escala de ECOG el cual se relacionó con la mortalidad, aquellos pacientes con un ECOG de 0 presentaron una mortalidad del 21%, en comparación con aquellos pacientes que presentaron un ECOG de 3 y 4 con 66,7% y 100% respectivamente.

**Tabla 45. contingencia ECOG \* MORTALIDAD**

		MORTALIDAD	SI	NO	TOTAL
ECOG	0	Recuento	3	18	21
		% dentro de ECOG	14,3%	85,7%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	2,6%	9,5%	6,9%
		% del total	1,0%	5,9%	6,9%
	1	Recuento	48	142	190
		% dentro de ECOG	25,3%	74,7%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	41,4%	74,7%	62,1%
		% del total	15,7%	46,4%	62,1%
	2	Recuento	45	22	67
		% dentro de ECOG	67,2%	32,8%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	38,8%	11,6%	21,9%
		% del total	14,7%	7,2%	21,9%
	3	Recuento	16	8	24
		% dentro de ECOG	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	13,8%	4,2%	7,8%
		% del total	5,2%	2,6%	7,8%
4	Recuento	4	0	4	
	% dentro de ECOG	100,0%	0,0%	100,0%	
	% dentro de MORTALIDAD	3,4%	0,0%	1,3%	
	% del total	1,3%	0,0%	1,3%	
Total	Recuento	116	190	306	
	% dentro de ECOG	37,9%	62,1%	100,0%	
	% dentro de MORTALIDAD	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	37,9%	62,1%	100,0%	

- **Índices pronósticos.**

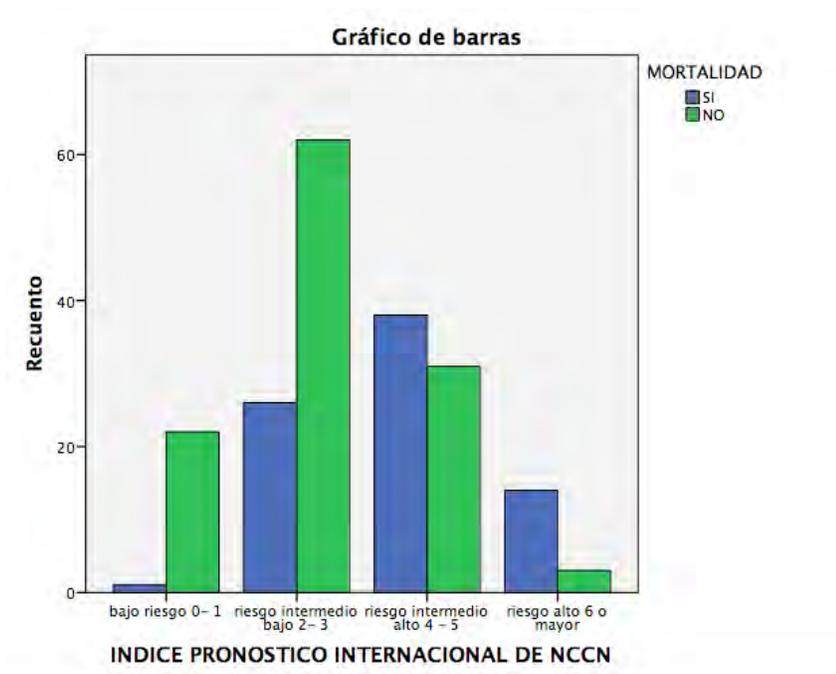
El índice pronóstico internacional para LDCGB por la clasificación de la NCCN, mostro una alta mortalidad con relación a aquellos pacientes con un riesgo intermedio alto y riesgo alto con 55,1% y 82,4% respectivamente en comparación de aquellos pacientes que presentaron un bajo riesgo y un riesgo intermedio bajo con una mortalidad del 4,3% y 29,5% respectivamente. (Grafica 12). Los detalles se enlistan en la tabla 46.

En los LF también se apreció una mayor mortalidad en aquellos pacientes con riesgo alto con un 46% en comparación con el riesgo bajo con un 9,1% (tabla 47).

Los linfomas del manto se estudiaron con el índice de proliferación MIPI donde no se pudo comprar la mortalidad ya que el 100% de nuestros pacientes fueron clasificados como MIPI de alto riesgo, se observó una mortalidad del 18,2% (tabla 48).

El resto de los linfomas se estudiaron con el índice pronóstico internacional donde la mortalidad se asoció a aquellos pacientes con riesgo intermedio alto y riesgo alto, con una mortalidad del 42,9% y 66,7% respectivamente en comparación con aquellos pacientes que presentaron un riesgo bajo y riesgo intermedio bajo con una mortalidad del 36,4% y 30% respectivamente. (tabla 49).

GRAFICA 12. MORTALIDAD POR IPI NCCN



ELABORACIÓN PROPIA 2017.

**TABLA 46. DE CONTINGENCIA INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DE NCCN \* MORTALIDAD**

	RIESGO	MORTALIDAD	SI	NO	TOTAL
<b>IPI NCCN</b>	bajo riesgo 0- 1	Recuento	1	22	23
		% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DE NCCN	4,3%	95,7%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	1,3%	18,6%	11,7%
		% del total	0,5%	11,2%	11,7%
	riesgo intermedio bajo 2- 3	Recuento	26	62	88
		% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DE NCCN	29,5%	70,5%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	32,9%	52,5%	44,7%
		% del total	13,2%	31,5%	44,7%
	riesgo intermedio alto 4 - 5	Recuento	38	31	69
		% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DE NCCN	55,1%	44,9%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	48,1%	26,3%	35,0%
		% del total	19,3%	15,7%	35,0%
	riesgo alto 6 o mayor	Recuento	14	3	17
		% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DE NCCN	82,4%	17,6%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	17,7%	2,5%	8,6%
		% del total	7,1%	1,5%	8,6%
<b>Total</b>	Recuento	79	118	197	
	% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DE NCCN	40,1%	59,9%	100,0%	
	% dentro de MORTALIDAD	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	40,1%	59,9%	100,0%	

**TABLA 47 DE CONTINGENCIA INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DE LINFOMA FOLICULAR \*  
MORTALIDAD**

<b>MORTALIDAD</b>	<b>RIESGO</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>FLIPI</b>	<b>BAJO RIESGO 0 -1</b>	Recuento	1	10	11
		% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DE LINFOMA FOLICULAR	9,1%	90,9%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	11,1%	38,5%	31,4%
		% del total	2,9%	28,6%	31,4%
	<b>RIESGO INTERMEDIO 2</b>	Recuento	2	9	11
		% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DE LINFOMA FOLICULAR	18,2%	81,8%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	22,2%	34,6%	31,4%
		% del total	5,7%	25,7%	31,4%
	<b>ALTO RIESGO</b>	Recuento	6	7	13
		% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DE LINFOMA FOLICULAR	46,2%	53,8%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	66,7%	26,9%	37,1%
		% del total	17,1%	20,0%	37,1%
<b>Total</b>	Recuento	9	26	35	
	% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DE LINFOMA FOLICULAR	25,7%	74,3%	100,0%	
	% dentro de MORTALIDAD	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	25,7%	74,3%	100,0%	

**TABLA 48. tabla de contingencia INDICE PRONOSTICO DE LINFOMA DEL MANTO \* MORTALIDAD**

	MORTALIDAD		SI	NO	TOTAL
MIPI	RIESGO ALTO 6 - 11	Recuento	2	9	11
		% dentro de MIPI	18,2%	81,8%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	18,2%	81,8%	100,0%
Total	Recuento		2	9	11
	% dentro de INDICE PRONOSTICO LCM		18,2%	81,8%	100,0%
	% dentro de MORTALIDAD		100,0%	100,0%	100,0%
	% del total		18,2%	81,8%	100,0%

**TABLA 49. Tabla cruzada MORTALIDAD\*INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL IPI**

	RIESGO	MORTALIDAD	SI	NO	TOTAL
IPI	RIESGO BAJO 0-1	Recuento	8	14	22
		% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL	36,4%	63,6%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	42,1%	42,4%	42,3%
		% del total	15,4%	26,9%	42,3%
	RIESGO BAJO A INTERMEDIO 2	Recuento	6	14	20
		% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL	30,0%	70,0%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	31,6%	42,4%	38,5%
		% del total	11,5%	26,9%	38,5%
	RIESGO INTERMEDIO ALTO 3	Recuento	3	4	7
		% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL	42,9%	57,1%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	15,8%	12,1%	13,5%
		% del total	5,8%	7,7%	13,5%
	RIESGO ALTO 4-5	Recuento	2	1	3
		% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	10,5%	3,0%	5,8%
		% del total	3,8%	1,9%	5,8%
Total	Recuento		19	33	52
	% dentro de INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL		36,5%	63,5%	100,0%
	% dentro de MORTALIDAD		100,0%	100,0%	100,0%
	% del total		36,5%	63,5%	100,0%

- **RECAÍDA.**

Se asocio la mortalidad en aquellos pacientes que presentaron recaída con una mortalidad del 38,5% en comparación de aquellos que no presentaron recaída con una mortalidad del 9.5%. (tabla 50).

**TABLA 50. TABLA DE CONTINGENCIA RECAIDA \* MORTALIDAD**

	<b>MORTALIDAD</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>RECAIDA</b>	<b>SI</b>	Recuento	25	40	65
		% dentro de RECAIDA	38,5%	61,5%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	65,8%	24,4%	32,2%
		% del total	12,4%	19,8%	32,2%
	<b>NO</b>	Recuento	13	124	137
		% dentro de RECAIDA	9,5%	90,5%	100,0%
		% dentro de MORTALIDAD	34,2%	75,6%	67,8%
		% del total	6,4%	61,4%	67,8%
<b>Total</b>	Recuento		38	164	202
	% dentro de RECAIDA		18,8%	81,2%	100,0%
	% dentro de MORTALIDAD		100,0%	100,0%	100,0%
	% del total		18,8%	81,2%	100,0%

## 7. DISCUSIÓN.

Los LNH son un grupo heterogéneo de neoplasias, con más de 34 variantes histológicas, lo que representa un reto diagnóstico.<sup>2</sup> Es el 12vo cáncer más común y la 12va causa de muerte a nivel mundial según la OMS mediante el programa de GLOBOCAN en el 2012, la cual reporta 385741 nuevos casos a nivel mundial. En México no se cuenta con estadísticas recientes o reportes confiables sobre la incidencia a nivel nacional, los registros de GLOBOCAN la catalogan con un nivel de evidencia E correspondientes a datos regionales,<sup>17</sup> sin embargo en la búsqueda de datos nacionales se encontró el registro hospitalario de cáncer, publicado el 2007 por el Dr. Rizo y colaboradores, el cual es una descripción epidemiológica de las neoplasias malignas en el Instituto Nacional de Cancerología de México, se registraron 20688 casos, donde tanto los LNH difuso como el de otro tipo y no especificado, ocuparon los lugares séptimo (3.4% con 658 casos) y décimo (2.4% con 453 casos) en orden de frecuencia respectivamente.<sup>13</sup> El reporte más actual es el del centro estatal de cancerología de Nayarit publicado el 2015 que reporta 75 LNH, por lo que se consideró relevante realizar este estudio epidemiológico en los pacientes con LNH del hospital Juárez de México, sabiendo que todos estos pacientes fueron cubiertos por el programa gastos catastróficos en salud lo que convierte a la población de estudio en un grupo más homogéneo.

La incidencia media anual del LNH a nivel global ha mostrado una tendencia al alza donde la incidencia de LNH se ha descrito más alta en el sexo masculino, sin embargo, esta tendencia está sufriendo cambios, los cuales han sido más notorios a nivel global a partir del 2010<sup>16</sup>, se ha observado un aumento en el sexo femenino hasta prácticamente igualar la relación hombre: mujer.<sup>26</sup> En nuestro estudio se encontró 155 casos de pacientes masculinos y 151 casos en pacientes del sexo femenino, en el 2012 se encontró 59,3% de casos en hombres vs 40,7% en mujeres, para el 2016 el número de casos se incrementó en el sexo femenino con 55,4 % de los casos vs 44,6% en hombres, con una relación hombre/mujer de 1:1.02 durante los 5 años analizados, lo cual coincide con el comportamiento global.

Es posible encontrar LNH a todas las edades, sin embargo, es notorio un incremento asociado al envejecimiento, observando la mayor incidencia después de los 60 años<sup>17</sup>. En nuestro estudio de acuerdo a edad el pico máximo fue en el 2012 con 62 años, mientras que en 2016 se presentó a los 57 años. Con una edad media de 56 años durante el periodo estudiado esto se puede explicar por el tipo de linfoma estudiado, donde encontramos que el pico máximo para los linfomas de tipo B fue de 57 años con un rango de 18 a 99 años, en comparación con linfomas de tipo T maduros y NK con 44 años, con un rango de 17 a 86 años, lo cual nuevamente coincide con nuestros datos.

La incidencia según el área geográfica no se ha reportado en México, en nuestro estudio encontramos la mayor frecuencia en el Estado de México con 152 pacientes (49,7%), seguidos de la ciudad de México, Querétaro y Puebla, con 84 pacientes (27,5%), 30 pacientes (9,8%) y 25 pacientes (8,2%) respectivamente, es importante mencionar que nuestro hospital es un centro de referencia, donde casi el 50% de nuestros pacientes proviene del estado de México, lo que se podría explicar por la cercanía. En cuanto a las características del tumor la OMS reporta que los subtipos histológicos más frecuente son los derivados de las células B representando el 85-90%<sup>47</sup>, donde el LDCGB representa un 35%.<sup>48</sup> En el HJM según el patrón histológico, se reportó una mayor incidencia hacia los linfomas de estirpe B con 274 casos (89,5%) Y 32 casos (10,5%) fueron de estirpe T maduras y NK. Entre los linfomas de tipo B se presentó una mayor incidencia hacia los LDCGB con 206 pacientes (67,35), seguidos del LF con 35 casos (11,4%). Lo cual difiere de los reportes a nivel mundial y lo obtenidos por la Dra. Zarate y colaboradores del Hospital Español, donde los LDCGB representaron el 48,1%.<sup>114</sup> Este predominio se podría deber a que durante los primeros años, del programa de fondo de protección contra gastos catastróficos solo se incluían los LDCGB y los LF, así mismo mencionar que el servicio de histopatología conto con 11 patólogos durante el tiempo estudiado, donde solo 2 se dedicaron al diagnóstico en ganglio y al ser una enfermedad muy heterogénea y al no contar con guías diagnosticas institucionales, se podrían haber sobre diagnosticado.

La sociedad americana de hematología reporta que la enfermedad extra ganglionar

primaria ha presentado un aumento más rápido que la enfermedad ganglionar en las últimas décadas, las tasas de incidencia aumentaron de 3.0 a 6.9% por año para los casos de linfomas extra ganglionares comparado con 1.7-2.5%,<sup>26</sup> lo cual concuerda con lo obtenido en nuestro estudio donde la localización primaria al diagnóstico fue de predominio ganglionar con 163 pacientes (59,48%), en comparación con la extra ganglionar con 143 pacientes (40,52%). En cuanto a los factores pronósticos, las variables con importancia pronóstica en el análisis multivariado concuerdan con la literatura<sup>85</sup>, donde el nivel de actividad medido por el ki67 se relaciona inversamente con el pronóstico.<sup>91-92</sup> pudimos observar que el índice de proliferación se relacionó con una mayor mortalidad en aquellos paciente que presentaban un ki67 igual o mayor a 40% de proliferación con un 80% de mortalidad, en comparación de los 18% de los fallecidos con un índice de proliferación menor a 40%, lo cual corrobora que el índice de proliferación es un excelente marcador pronóstico y debe ser estudiado en todos los pacientes con el diagnóstico de LNH.

En el proyecto internacional de factores pronósticos de LNH reportan un peor pronóstico en aquellos pacientes mayores de 60 años,<sup>82-96</sup> lo cual concuerda con nuestro estudio donde de Los pacientes mayores de 64 años con LNH tipo b presentaron una mortalidad de 53.19%, en comparación con aquellos pacientes menores de 64 con una mortalidad de 29,4%. Probablemente sea debido a que los pacientes de edad avanzada presentan malas condiciones generales y un mayor número de enfermedades concomitantes que contribuyen a una peor tolerancia y una menor respuesta a los tratamientos. Por lo que la afectación del estado general, es uno de los factores pronósticos de mayor influencia,<sup>96</sup> lo cual es acorde a lo estudiado en nuestros pacientes donde la mortalidad en el ECOG de 0 fue de 14,3% en comparación con la mortalidad del ECOG de 3- 4 que fue del 66,7% y 100% respectivamente. No fue posible evaluar enfermedades concomitantes. ya que no se encontraban registrados en el expediente clínico y el panel viral no fue valorado en un gran número de paciente. El estadio clínico también demostró ser significativo utilizando la clasificación de ANN ARBOR,<sup>72</sup> la mortalidad en los pacientes con estadio I fue de 25%, en comparación con el estadio 4 de

53%. La presencia de síntomas B<sup>93</sup> es un factor pronóstico controvertido hay datos a favor como en contra<sup>93</sup> lo que nosotros pudimos evidenciar que el 41% de los pacientes que presentaron síntomas B fallecieron, en comparación con el 27% de los pacientes que no lo presentaron, lo que nos inclina a pensar que la presencia de síntomas B si es un factor de mal pronóstico. En los pacientes con elevaciones de la enzima láctico deshidrogenasa tienen un peor pronóstico, al ser un marcador de la actividad proliferativa del tumor, a mayor elevación de la LDH, mayor tasa de crecimiento y por lo tanto tendrá un comportamiento más agresivo.<sup>82</sup> lo obtenido en nuestro estudio fue similar, aquellos pacientes con una DHL normal presentaron una mortalidad del 43,3%, en comparación con aquellos pacientes que presentaron una DHL elevada 3 veces por encima del valor normal con una mortalidad de 72%, por último la enfermedad voluminosa está asociada con mayor mortalidad,<sup>82</sup> donde el 46,2% de los pacientes con Bulky fallecieron en comparación al 25,8% de los pacientes fallecidos sin masa voluminosa. No hay datos claros en la literatura sobre la mortalidad según la localización ganglionar o extra ganglionar, pero en nuestro estudio pudimos observar que aquellos linfomas ganglionares presentaron una mortalidad del 33,5% en comparación con la extra ganglionar del 44,4%. Todo esto se reflejó en los índices pronósticos internacionales ampliamente conocidos donde la mortalidad para los LDCGB se midió con el IPI NCCN,<sup>66-83</sup> los pacientes con un IPI de bajo riesgo presentaron una mortalidad del 4,3%, en comparación a aquellos que presentaron un IPI de riesgo alto con 82,4%, para los LF se midió con el FLIPI<sup>84</sup> donde aquellos de bajo riesgo presentaron una mortalidad del 9,1%, en comparación a aquellos de alto riesgo con una mortalidad de 46,2%. En los linfomas del Manto se evaluó por el MIPI,<sup>85</sup> donde la mortalidad fue del 18,2%. La cual no se puede comprar ya que todos los pacientes fueron de alto riesgo, así mismo pudimos demostrar la mortalidad en el resto de variantes histológicas utilizando el IPI<sup>82</sup> donde la mortalidad del riesgo bajo fue de 36,4%, riesgo intermedio de 42,9% y el grupo de riesgo alto con una mortalidad de 66,7%.

La quimioterapia más utilizada fue el RCHOP ya que el 96,35% de nuestros pacientes fueron CD20+ no se pudo evaluar la mortalidad de acuerdo al tipo de quimioterapia por

el numero variado de patrones histopatológicos y quimioterapias. Sobre el mantenimiento con rituximab se ha reportado que pacientes con LF que recibieron rituximab seguido de rituximab de mantenimiento no requirieron un nuevo tratamiento a los 3 años y la supervivencia global a los 3 años fue del 97%.<sup>101</sup> en nuestro estudio se utilizó en el 31,7% de los pacientes con LF y 56,7% de los LDCGB. Esta no se pudo asociar la mortalidad ya que la mayoría no cumplió los ciclos establecidos. La radioterapia se utilizó en 75 pacientes de 145 con enfermedad voluminosa, donde el 22,6% fallecieron en comparación del 39,5% que no la recibió. El subtipo histológico más frecuente para la radioterapia fue e LDCGB.

En este estudio no se pudo evaluar la supervivencia global ya que un porcentaje del grupo estudiado aún se encuentra en quimioterapia, pero se evaluó la remisión de nuestros pacientes donde el 45,8% presento una remisión completa, los linfomas de tipo B hicieron RC en 48% en comparación con los LNH de tipo t y NK con una RC del 28,1%.

En cuanto a la recaída, 65 de nuestros pacientes presentaron recaídas de los cuales el 38,5% fallecieron, este valor se encuentra sesgado ya que algunos de ellos no han concluido con la quimioterapia. Se pudo evaluar la evolución final de 253 pacientes a marzo del 2017, con un 52,2% de Remisiones, 39,5% de mortalidad. Es importante mencionar que 50 pacientes abandonaron la quimioterapia (17%) a pesar de estar respaldados por el programa gastos catastróficos en salud.

Las causas más comunes de mortalidad fueron relacionadas al tratamiento en un 45,7% de la cual la más común fue la acidosis metabólica.

## 8. CONCLUSIONES

Es importante reconocer que, en México no existe un estudio reciente que hable sobre la incidencia a nivel nacional de LNH, por lo que los reportes institucionales son importantes con los cuales se deben generar un registro nacional.

El estadio IV es el más frecuente en los LNH de nuestro medio, lo que habla de una deficiente educación en salud, debiendo generar mejores programas de prevención guiados hacia los médicos de primer contacto y datos de alarma para la población en general.

La mortalidad se asoció a la edad y a los factores pronósticos adversos, afectación del estado general, Estadios III y IV, histología, valores elevados de LDH, presencia de síntomas B.

Este estudio debe verse como un área de oportunidad, donde se debe normar y generar protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de manera institucional, tanto como el área clínica y de histopatología, para posteriormente replicarlos a nivel nacional a favor de la población.

Se debe crear un programa de concientización para la población ya que el 17% abandono la quimioterapia a pesar que el programa de gastos catastróficos cubría todo lo relacionado con la enfermedad.

Podemos continuar la vigilancia de estos pacientes para poder reportar la supervivencia global.

## 9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Shankland, K., Armitage, J. and Hancock, B. (2012). Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 380(9844), pp.848-857.
2. James O Armitage, et al. Non-Hodgkin lymphoma, *lancet* 2017; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32407-2)
3. Peter M. Mauch, James O. Armitage, Bertrand Coiffier, Riccardo Dalla-Favera, and Nancy Lee Harris. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004. \$189. ISBN 0-7817-3526-2. non-hodgkin's lymphomas, *The New England Journal of Medicine*
4. Gómez Codina J. Aproximación histórica. En: *Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento*. Madrid: IDEPSA 1997; 21-28
5. Espinos Pérez D, Díaz Mediavilla J, Valor J. Concepto y clasificación de las enfermedades de los ganglios linfáticos: patología del sistema linfoide. *Medicine* 1981; 10: 643-654
6. THOMAS HODGKIN, ROBERT. LEE, ON SOME MORBID APPEARANCES OF THE ABSORBENT GLANDS AND SPLEEN. JANUARY 10TH AND 24TH, 1832
7. José Carlos Jaime Pérez CAPÍTULO 24: Breve historia de la hematología III: los linfomas y el mieloma múltiple, *HEMATOLOGIA LA SANGRE Y SUS ENFERMEDADES 4TA EDICION*, 2015
8. Bilroth T. Multiple lymphome. Erfolgreiche Behandlung mit arsenic. *Wien Med Wochengchie* 1871; 21: 1.066.
9. Dreshfeld J. Clinical Lecture on acute Hodgkin's (or pseudoleucocythemia). *Br Med J* 1892; 1: 893-896
10. Foix C, Roemmele A. *Archives de Medicine Experimentale et d'Anatomie Pathologique* 1912; 24 :111
11. Symmers D. Giant follicular lymphadenopathy with or without splenomegaly. *Arch Pathol* 1938; 26: 603-647.
12. Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB. Follicular Lymphoma. A reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphomas, based on a survey of 253 cases.

- Cancer 1956; 9: 792-821
13. NL Harris, et al., "Organización Mundial de la Salud Clasificación de las Enfermedades Neoplásicas de los Tejidos Hematopoyéticos y Linfóides. Journal of Clinical Oncology 1999; 17: 3835-49.
  14. B. Coiffier, et CHOP Quimioterapia más Rituximab en comparación con CHOP solo en pacientes ancianos con linfoma difuso de células B grandes ", New England Journal of Medicine 2002; 346: 235-42).
  15. Bailar III JC, Gornik HL. Cancer undefeated. N Engl J Med 1997; 336: 1569-74.
  16. Brian C.-H. Chiu and Ningqi Hou Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. 2015;165:1-25
  17. [http://globocan.iarc.fr/Pages/DataSource\\_and\\_methods.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/DataSource_and_methods.aspx)
  18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66: 7–30.
  19. Cancer Research UK. Non-Hodgkin lymphoma incidence statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/incidence>.
  20. Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol 2014; 164: 536–45.
  21. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol VI, IARC Scientific Publications No 120. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1992; 988-992. 26.
  22. [http://ci5.iarc.fr/CI5-X/Pages/age-specific-curves\\_sel.aspx](http://ci5.iarc.fr/CI5-X/Pages/age-specific-curves_sel.aspx)
  23. SEER Cancer Statistic Review, 1973-94: Tables and Graphs. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 333-353. (<http://www-seer.ims.nci.nih.gov>).
  24. Gómez Codina J. Epidemiología de los LNH. En: Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento. Madrid: IDEPSA1997; 29-32.
  25. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF et al (2014). SEER cancer statistics review, 1975–2011. National Cancer Institute. Bethesda, MD.

[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/), based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.

26. American Cancer Society (2014) Cancer facts and figures 2014. Atlanta, GA
27. Hartge P, Wang SS, Bracci PM, Devesa SS, Holly EA (2006) Non-Hodgkin lymphoma. In: Schottenfeld D, Fraumeni JFJ (eds) Cancer epidemiology and prevention, 3rd edn. Oxford University Press, New York, pp 898–918.
28. Conde L, Halperin E, Akers NK, et al. Genome-wide association study of follicular lymphoma identifies a risk locus at 6p21.32. *Nat Genet* 2010; 42: 661–64.
29. Cerhan JR, Berendt S, Vijai J, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet* 2014; 46: 1233–38.
30. Basso K, Dalla-Favera R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 172–84.
31. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2337–44.
32. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Research* 1992; 52 (suppl): 5465s-5467s.
33. Kinlen L. Immunosuppressive therapy and acquired immunological disorders. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5474s-5476s
34. Valesini G, Priori R, Bavoillot D, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24: 2376-80.
35. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591–94.
36. Saha A, Robertson ES. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphomas: pathogenesis and clinical outcomes. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3056–63.
37. Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature* 2011; 476: 298–303.
38. Giordano TP, Henderson LH, Landgren O, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA*

2010; 297: 2010–17

39. Colli C, Leinweber B, Mullengger R, Chott A, Ker IH, Cerroni L. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 232–40.
40. Melenotte C, Million M, Audoly G, et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetti*. *Blood* 2016; 127: 113–21.
41. Shipp MA, Mauch PM, Harris NL. Non-Hodgkin's Lymphomas. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of Oncology*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 2165-2220.
42. Zhang Y, De Sanjose S, Bracci PM, et al. Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1321–31.
43. Chang ET, Canchola AJ, Cockburn M, et al. Adulthood residential ultraviolet radiation, sun sensitivity, dietary vitamin D, and risk of lymphoid malignancies in the California Teachers Study. *Blood* 2011; 118: 1591–99
44. Morton LM, Hartge P, Holford TR, et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 925–33.
45. Brown LM, Everett GD, Gibson R et al. Smoking and risk for non-Hodgkin's lymphoma and multiple mieloma. *Cancer Causes and Control* 1992; 3: 49-55. 59. Magnani C, Pastore G, Luzzatto L et al. Parental occupation and other enviromental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphoma in childhood: A case-control study. *Tumori* 1990; 76: 413-419.
46. Cerhan JR, Wallace RB, Folsom AR, Potter JD, Munger RG, Prineas RJ (1993) Transfusion history and cancer risk in older women. *Ann Intern Med* 119:8–15
47. Steven H. Swerdlow,<sup>1</sup> Elias Campo,<sup>2</sup> Stefano A. Pileri,<sup>3</sup> Nancy Lee Harris,<sup>4</sup> Harald Stein,<sup>5</sup> Reiner Siebert,<sup>6</sup> Ranjana Advani,<sup>7</sup> Michele Ghielmini,<sup>8</sup> Gilles A. Salles,<sup>9</sup> Andrew D. Zelenetz,<sup>10</sup> and Elaine S. Jaffe<sup>11</sup> THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms

48. Armitage JO. My Treatment Approach to patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Mayo Clin Proc 2012; 87: 161-171.
49. Charis Eng Microenvironmental Protection in Diffuse Large-B-Cell Lymphoma n engl j med 359;22 www.nejm.org november 27, 2008
50. Belinda A. Campbell, Nick Voss, Ryan Woods; Randy D. Gascoyne, ; James Morris,; Tom Pickles,; Joseph M. Connors, and Kerry J. Savage. Long-Term Outcomes for Patients with Limited Stage Follicular Lymphoma Involved Regional Radiotherapy Versus Involved Node Radiotherapy. Cancer August 15, 2010; 3797-3806
51. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's Lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. J Clin Oncol. 2004 Apr 15;22(8):1454-9.
52. Navarro A, Royo C, Hernández L, Jares P, and Elías Campo. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma: New Perspectives and Challenges with Clinical Implications. Semin Hematol 2011; 48:155–165.
53. Shah B., Martin P., and Sotomayor E. Mantle Cell Lymphoma: A Clinically Heterogeneous Disease in Need of Tailored Approaches. Cancer Control 2012; 19: 227-235.
54. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al (eds) (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon
55. Bertoni F, Coiffier B, Salles G, Stathis A, Traverse-Glehen A, Thieblemont C et al (2011) MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment. Oncology 25(12):1134–1142 47
56. raig VJ, Arnold I, Gerke C, Huynh MQ, Wundisch T, Neubauer A et al (2010) Gastric MALT lymphoma B cells express polyreactive, somatically mutated immunoglobulins. Blood 115(3):581–591. doi:10.1182/blood-2009-06-228015

57. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral Tcell and natural killer/T cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124-30.
58. Leval L, Foss F and Gaulard P. Molecular and Clinical Aspects of Angioimmuno- blastic T cell Lymphoma, in *T Cell Lymphomas*, Foss F eds. Humana Press, 2013, pag 57-69.
59. Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M (2008) *Adult T-cell leukaemia/lymphoma*, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyo
60. Hsi AC, Kreisel FH, Frater JL, Nguyen TT (2014) Clinicopathologic features of adult T-cell leukemias/lymphomas at a North American tertiary care medical center: infrequent involvement of the central nervous system. *Am J Surg Pathol* 38(2):245–256
61. Qayyum S, Choi JK (2014) Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 138 (2):282–286
62. Delsol G, Falini B, Muller-Hermelink HK et al (2008) *Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK-positive*, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon
63. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L et al (1998) ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 91(6):2076–2084
64. Mason DY, Harris NL, Delsol G et al (2008) *Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative*, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon
65. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ (2013) Anaplastic large cell lymphoma ALK-negative. *Crit Rev Oncol/Hematol* 85(2):206–215
66. GUIAS DE LA NCCN, LINFOMAS NO HODGKIN 2017
67. Cheson BD, Risher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the

Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–67

68. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 2013; 122: 61–67.
69. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; published online Feb 13. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70013-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70013-6).
70. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Diffuse large B-cell lymphoma version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 196–231.
71. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol* 2015; 33: 2523–29.
72. Basquiera, Ana Márquez, Marisa Vijnovich, Anahí Picón, Armando Zerga, Marta Linfoma Difuso de Células Grandes B Sociedad Argentina de Hematología • GUIAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO • 2015
73. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3360–5.
74. Louis M. Staudt, M.D., Ph.D. A Closer Look at Follicular Lymphoma *n engl j med* 356;7 [www.nejm.org](http://www.nejm.org) february 15, 2007
75. MacManus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow up study of patients treated at

- Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1282–90.
76. Ardaiz, María del Carmen Dragosky, Marta Pavlovsky, Miguel Riveros, Dardo Vijnovich Baron, Anahí Linfomas Foliculares Sociedad Argentina de Hematología • GUIAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO • 2015
77. Julie M. Vose. *AJH Educational Material*. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American Journal of Hematology* 2012; 605-609
78. Tam CS, Bassett R, Ledesma C y col. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 113: 4144-52
79. Alfonso, Graciela Flores, Gabriela Palmer, Luis Stemmelin, German Vijnovich, Anahí Linfoma de células del manto Sociedad Argentina de Hematología • GUIAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO • 2015
80. Barbara Vannata, Anastasios Stathis and Emanuele Zucca Management of the Marginal Zone Lymphomas Non-Hodgkin Lymphoma, *Cancer Treatment and Research* 2015 , DOI 10.1007/978-3-319-13150-4\_9
81. Enrico, Alicia Flores, Gabriela Marques, Marisa Stemmelin, Germán Vijnovich, Anahí Zerga, Marta Linfomas No Hodgkin T Periféricos Sociedad Argentina de Hematología, GUIAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO 2015
82. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–94.
83. Zhou Z, Sehan LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123: 837–42.
84. Solal-Celigny P, Roy P, Colombant P, et al. Follicular lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258–65.
85. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients

- with advanced stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558–65.
86. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5027–33.
  87. Miller TP, LeBlanc M, Grogan TM, Fisher R. Follicular lymphomas : do histologic subtypes predict outcome ?. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1997; 11: 893-918.
  88. Melnyk A, Rodríguez A, Pugh WC, Cabanillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma Classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases off aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 4514-4520.
  89. Hermine O, Haioun C, Lepage E, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1996; 87: 265-272.
  90. Muramatsu M, Akasaka T, Kadowaki N, et al. Rearrangement of the bcl- 6 gene in B-cell lymphoid neoplasm: comparison with lymphomas associated with bcl-2 rearrangement.
  91. Hall PA, Richards MA, Gregory WM, d'Ardene AJ, Lister TA, Stansfeld. The prognostic value of Ki67 immunostaging in non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Pathology* 1988; 154: 223-235.
  92. Thomas M. Grogan, Scott M. Lippman, Catherine M. Spier, Donald J. Slymen, James A. Rybski, Catherine S. Rangel, Lynne C. Richter, and Thomas P. Mill Independent Prognostic Significance of a Nuclear Proliferation Antigen in Diffuse Large Cell Lymphomas as Determined by the Monoclonal Antibody Ki-67 *Blod Vol 71, No4(April), 1988: pp 1157-1160*
  93. Gómez Codina J. Factores pronósticos de los LNH. En: *Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento*. Madrid: IDEPSA 1997; 152-186.
  94. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.

95. Swan F, Velazquez WS, Tucker S, et al. A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial  $\beta$ 2-microglobulin and Lactate Dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1518-1527.
96. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 973-978.
97. Levine AM. Lymphoma in the setting of Human Immunodeficiency Virus Infection. En: Canellos G, Lister TA, Sklar JL, eds. *The lymphomas*. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1998; 507-522.
98. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2717-24.
99. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 1282-303
100. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24: 561-76
101. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open label, multicenter, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203-10.
102. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 42-51.
103. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial

- of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23: 1984–92.
104. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 944–53
105. Teckie S, Qi S, Lovie S, et al. Long-term outcomes and patterns of relapse of early-stage extraganglionic marginal zone lymphoma treated with radiation therapy with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 130–37.
106. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 468–73
107. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v108–15.
108. Briski R, Feldman AL, Bailey NG, et al. The role of front-line anthracycline-containing chemotherapy regimens in peripheral T-cell lymphomas. *Blood Cancer J* 2014; 4: e214.
109. Tsai HJ, Lin SF, Chen CC, et al. Long-term results of a phase II trial with frontline concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2015; 94: 130–37.
110. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2190–96.
111. Sales F. El gasto catastrófico en salud como factor de vulnerabilidad, centro de estudios sociales y opinión pública, cámara de diputados y sus órganos de gobierno. Documento de trabajo 119. 2011
112. <http://seguropopular.tamaulipas.gob.mx/fondo-de-proteccion-contra-gastos-catastroficos/>

113. Rizo et al, Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000 – 2002, *Cancerología* 2 (2007): 203-287
114. <http://www.comanes.org/cursotaller/linfomasenmexico1.pdf>