

112 18.  
2e/3  
300



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

Hospital General de México, S.S.A.

RESPUESTA OBTENIDA CON TERAPIA INTENSIVA (GHOP) Y  
MANTENIMIENTO POR 2 AÑOS EN LINFOMAS MALIGNOS.

**T E S I S**

Que para obtener la Especialidad  
MEDICA EN HEMATOLOGIA  
p r e s e n t a

**DRA. MARIA ELENA ZARZOSA MORALES**

Asesor de Tesis: Dr. BENNY RUBEN PALOMARES MARTINEZ



México, D. F.

1986



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 está 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.

I	INTRODUCCION
II	ETIOLOGIA
III	FISIOPATOLOGIA
IV	CLASIFICACION
V	ESTADIFICACION
VI	OBJETIVOS
VII	MATERIAL Y METODOS
VIII	RESULTADOS
IX	DISCUSION
X	BIBLIOGRAFIA

## I N T R O D U C C I O N

Los linfomas malignos, tradicionalmente considerados como tumores - del sistema linfático, en la actualidad forman un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan del sistema inmune. (3)

Thomas Hodgkin en 1832, en un trabajo derivado de los hallazgos clínicos y de autopsia de 7 casos, fué el primero en reconocer claramente una forma de linfomas malignos como una entidad clínica distinta. Sir Samuel Wilks en 1864, observó la naturaleza maligna de la enfermedad, denominándola Enfermedad de Hodgkin en reconocimiento a su descubridor, y diferenciándola de la "leucocituria linfática ó leucemia" descrita por Virchow en 1846. Por el mismo tiempo, Virchow también distinguió "leucemia aleucémica" (incluía linfomas malignos) de leucemia; pero no fué sino hasta el advenimiento de la histopatología que tales distinciones se hicieron de rutina. Dreschfeld en 1892 y Kundrat en 1893, reportaron casos de "leucemia aleucémica" en los cuales la enfermedad aparecía confinada a estructuras linfoides. Kundrat aplicó el término de LINFOSARCOMA, que fué aceptado por Paltual quien realizó en 1896 - una descripción histológica de la alteración. El reconocimiento en 1898 por Sternberg y Reed en 1902 de la célula gigante característica encontrada en la Enfermedad de Hodgkin marca la separación entre ésta entidad y los linfomas malignos. (47, 48)

La descripción de los subgrupos histológicos de los Linfomas no - Hodgkin, nombre con el que también se conocen, se inicia con la aplicación del término "sarcoma de células reticulares" por Oberling en 1928 y Routh en 1930, para tumores descritos antes por Ewing como originados de células reticulares

de ganglios linfáticos. Muchos de éstos, ahora pueden ser catalogados como histiocíticos ó de células grandes. Brill en 1925 y Symmers en 1927, describieron una "hiperplasia linfática folicular gigante" ahora llamado linfoma "folicular ó nodular" compuesto de células pequeñas, con una evolución más bien benigna, aunque capaz de transformación a un "linfosarcoma" con un curso más maligno. La mayoría de los investigadores no se convencieron de la existencia de subgrupos histológicos hasta que el reconocimiento del tipo celular así como el patrón de crecimiento generalmente podían predecir la evolución clínica, permitiendo a Rappaport crear su bien aceptada clasificación en 1966. Dentro de ésta clasificación fueron aceptados posteriormente dos subtipos con distinto patrón histológico y cuadro clínico: el Linfoma de Burkitt, neoplasia de células B descrita en 1958 como "un sarcoma que involucra al maxilar - en niños africanos", y el "linfoma linfoblástico" neoplasia de células T, íntimamente ligado a la leucemia linfoblástica, presentandose con mayor frecuencia en niños, característicamente con masa mediastinal, correspondiendo su descripción clínica inicial a Sternberg y Cooks. (47)

Los avances recientes en el conocimiento de la fisiología y anatomía del sistema inmune y su división en componentes derivados de células "T" y células "B", permitieron el incremento de análisis precisos para conocer los estados de diferenciación celular en los linfomas, llevando a una variedad de nuevos sistemas de clasificación en los que se incluían criterios morfológicos e inmunológicos, llegando a reunirse en 1981 un grupo de expertos, para tratar de crear una clasificación que incluyera los criterios antes mencionados y establecer una correlación pronóstica, conocida como la New Working Formulation, que aún y cuando requiere comprobación, ha reemplazado a la de Rappaport. (3, 47, 48)

La terapia efectiva para ésta entidad fué mejorada hasta el descu-

brimiento de los Rayos X en 1896 y su uso terapéutico, inicialmente propuesto para la E. de Hodgkin por Pusey en 1902 y Senn en 1903. En los siguientes 50 años su uso, en un principio en dosis menores de 3,000 rads, permaneció como el tratamiento de elección y con fines paliativos en los linfomas malignos. En algunos casos de enfermedad aparentemente localizada se utilizó el tratamiento quirúrgico. El uso de radioterapia intensiva para la E. de Hodgkin por pioneros tales como Gilbert en 1930 y Peters en 1950, llevaron al desarrollo de conceptos de estadificación clínica con énfasis en la enfermedad radiocurable. Este potencial hizo de primordial importancia la estimación de la localización y extensión de la enfermedad, siendo imperativa para la planeación del tratamiento y fué responsable de la aplicación de la linfografía y laparotomía estadificadora con esplenectomía para la evaluación de posibles sitios de enfermedad intraabdominal. Los conceptos modernos de estadificación clínica fueron codificados en la Conferencia de Rye, New York en 1965. En 1971, en Ann Arbor, Michigan, se realizó el simposium de estadificación clínico-patológica de la Enfermedad de Hodgkin. Estos conceptos fueron aplicados después, con algunas variaciones, a la radioterapia de los linfomas.

(47)

En 1942, con el descubrimiento de los agentes alquilantes, mostaza nitrogenada, se introdujo el concepto de terapia paliativa de la enfermedad avanzada con monoquimioterapia. El desarrollo en forma subsecuente de nuevos agentes alquilantes tales como el clorambucil y la ciclofosfamida; los antimetabolitos como el methotrexate y el 5-fluoracilo; los alcaloides de la vinca, vincristina y vinblastina; glucocorticoides adrenales sintéticos, prednisona; y los antibióticos antitumorales como la daunorubicina, extendieron las posibilidades de paliación con un sólo agente. Los trabajos experimentales en modelos animales en las décadas de los años 50s y 60s, mostraron que

la combinación de éstos agentes podría ser más efectiva que el uso de la monoterapia e iniciaron la era moderna de la poliquimioterapia. (47, 48)

La combinación de un agente alquilante, vincristina y prednisona fué investigada en los últimos años de la década de 1960, sentando las bases para los avances actuales del tratamiento. (47)

La mayoría de los estudios en el área de hemopatología intentan correlacionar la nueva información de la fisiología inmune y la evolución clínica con la histomorfología de los linfomas a fin de establecer parámetros de pronóstico y tratamiento, teniendo como objetivo principal obtener un incremento en la sobrevida y calidad de vida de éstos pacientes. (3, 47, 48)

Los linfomas forman alrededor del 2% de todos los cánceres en los Estados Unidos de Norteamérica (exceptuando la Enfermedad de Hodgkin), observándose un incremento en la incidencia anual de 1 a 2 veces desde 1960. (3, 47) La incidencia mundial es bastante variable de una región a otra, por lo que se realiza en forma local siendo difícil obtener los datos. (3)

La frecuencia con respecto al sexo se ha encontrado una relación Masculino:Femenino de 2:1 y 3:1, según las diversas series. Se ha visto también una mayor presentación en individuos de raza blanca que en los de raza negra. (3) Respecto a la edad, existe una alta incidencia en la preadolescencia, con una meseta hasta la tercera década de la vida, y posteriormente un incremento logarítmico conforme avanza la edad. Los estudios epidemiológicos han mostrado una morbi-mortalidad mayor en asociación con la residencia en zonas urbanas. (47)

## ETIOLOGIA

La etiología de los linfomas permanece desconocida. Los estudios epidemiológicos han revelado un número de factores que parecen predisponer al desarrollo de éstas neoplasias. La gran heterogeneidad en la histopatología y evolución clínica sugieren que, anormalidades genéticas, alteraciones en la regulación inmune y factores ambientales pueden intervenir en su patogénesis. (3, 41, 48)

Existen evidencias de que los virus pueden actuar como agentes etiológicos en algunos casos. Uno de los agentes más estudiados es el virus de Epstein-Barr, detectado en 1964 en cultivos de células tumorales tomadas de pacientes con Linfoma de Burkitt. Se trata de un virus DNA, que puede ser simplemente un agente que infecte a las células neoplásicas pero no causante de su malignidad, con capacidad para transformar e inmortalizar a las células B normales, lo que hace suponer su papel etiológico. Los linfocitos B de humanos y primates poseen receptores de superficie celulares que unen específicamente al virus de E-B permitiendo la infección. Dicha infección actúa no sólo como un estímulo antigénico para iniciar el crecimiento policlonal de las células B, sino que causa la transformación de algunas células B no infectadas hasta células que poseen propiedades sugestivas de malignidad, en particular la capacidad de proliferación "inmortal" en los cultivos. (3, 47) La habilidad de los virus para producir ésta transformación quizás está modulada por células T normales cocultivadas. (3, 47, 48)

La exposición ocupacional a una variedad de agentes químicos se ha asociado también con un incremento en el riesgo de padecer linfomas. El

uso de anticonvulsivantes como la hidantoína, se ha asociado con el desarrollo de "pseudo-linfomas" benignos, que se controlan cuando la droga es suspendida. Un exceso de linfomas se vió en los sobrevivientes de la bomba atómica en Japón, pero hasta el momento actual no se conoce la dosis de radiación que predispone a la enfermedad. (3, 47, 48)

El más frecuente y significativo factor predisponente parecen ser las alteraciones del sistema inmune. Los pacientes con inmunodeficiencias primarias presentan un aumento en el riesgo estimado de 10,000 veces con relación a la población normal. Entre las enfermedades por inmunodeficiencias se incluyen ataxia-telangiectasia, inmunodeficiencias variables, el síndrome de Wiskott-Aldrich, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia severa combinada, inmunodeficiencia con timoma, y otros síndromes. Fenómenos similares se han observado en modelos animales como en el ratón negro de Nueva Zelanda, que tiene una función deficiente de células T, presentando enfermedades autoinmunes y una frecuencia alta de linfomas malignos espontáneos. (47)

Los pacientes afectados por alteraciones autoinmunes muestran un aumento en la predisposición a desarrollar linfomas, encontrando en un estudio un incremento del riesgo 3 veces mayor en los pacientes con artritis reumatoide y de 44 veces en los que padecen Síndrome de Sjögren. Datos similares se han encontrado en el lupus eritematoso sistémico. La enfermedad celíaca ó esteropatía por sensibilidad al gluten, se ha asociado con linfomas primarios del intestino. La enfermedad de cadenas pesadas alfa, que se presenta predominantemente en grupos socioeconómicos bajos de la zona del Mediterráneo tiene una predisposición al desarrollo de un linfoma franco. La linfadenopatía angioinmunoblástica y la linfadenopatía inmunoblástica son alteraciones en las que existe una proliferación morfológicamente benigna de inmunoblastos B linfoides acompañada de hiperglobulinemia policlonal con alta incidencia de

autoinmunidad y alergia a drogas; ambas alteraciones pueden progresar hasta un linfoma, comunmente sarcoma inmunoblástico, en el 35% de los casos aproximadamente. Otras enfermedades que se han visto asociadas son: la dermatitis herpetiforme, sarcoidosis, lepra, esquistosomiasis e insuficiencia renal crónica. (3, 47, 48).

La terapéutica inmunosupresora, en particular cuando se asocia a estimulación antigénica crónica, se relaciona también con la predisposición al desarrollo de la neoplasia. Los pacientes con trasplante renal, que han recibido inmunosupresores para prevenir el rechazo de injerto, muestran un incremento de 40 a 100 en el riesgo de desarrollarlos, en particular los originados a nivel del sistema nervioso central. Un riesgo similar se encuentra en los pacientes con trasplante cardiaco. Los pacientes que reciben terapia inmunosupresora, que no requieren trasplantes, presentan un riesgo menor en relación a éstos, pero mayor con respecto a la población normal. La presentación relativamente rápida de este tipo de tumores, algunas veces en el primer año de iniciada la terapéutica inmunosupresora, ha llevado a la hipótesis de que la activación de virus oncogénicos puede jugar un papel importante. La enfermedad de injerto contra huésped en modelos animales ha demostrado la activación de virus del tipo CRNA, desarrollando posteriormente linfomas. La Enfermedad de Hodgkin, especialmente cuando ha sido tratada con radioterapia y quimioterapia inmunosupresora, también parece predisponer a un aumento en el riesgo de presentación. (3, 47)

La mayoría de los pacientes con linfoma, muestran cariotipos anormales cuando son suficientemente estudiados. La alteración más común es la traslocación de material genético al brazo largo del cromosoma 14 (14q+). Una alteración particularmente característica es la traslocación de material entre los cromosomas 8 y 14 ( t(8;14) ), que se presenta en aproximadamente el

50% de los casos de pacientes con linfoma de Burkitt y ocasionalmente en otros tipos histológicos. Una gran variedad de alteraciones cromosómicas han sido encontradas en las células neoplásicas, en particular en aquellas clasificadas como histiocitos o células grandes, aunque comunmente el número de cromosomas se encuentra en el rango diploide. (3)

Queda claro que, la gran variedad clínica y patológica es reflejo de la heterogeneidad aún mayor de la etiología. Los estudios epidemiológicos deben usar, cuando sea posible, una clasificación patológica que contemple la relación de hipótesis etiológicas con entidades morfológicas específicas. (47)

Por último, se debe enfatizar en que las probables etiologías que se conocen actualmente deben ser probadas con estudios analíticos en los cuales colaboren epidemiólogos, inmunólogos, patólogos y clínicos a fin de mejorar el conocimiento de la enfermedad. (3)

## FISIOPATOLOGIA

Los avances en el conocimiento de la fisiología del sistema inmune han brindado un punto de apoyo para comprender la fisiología de los linfomas.

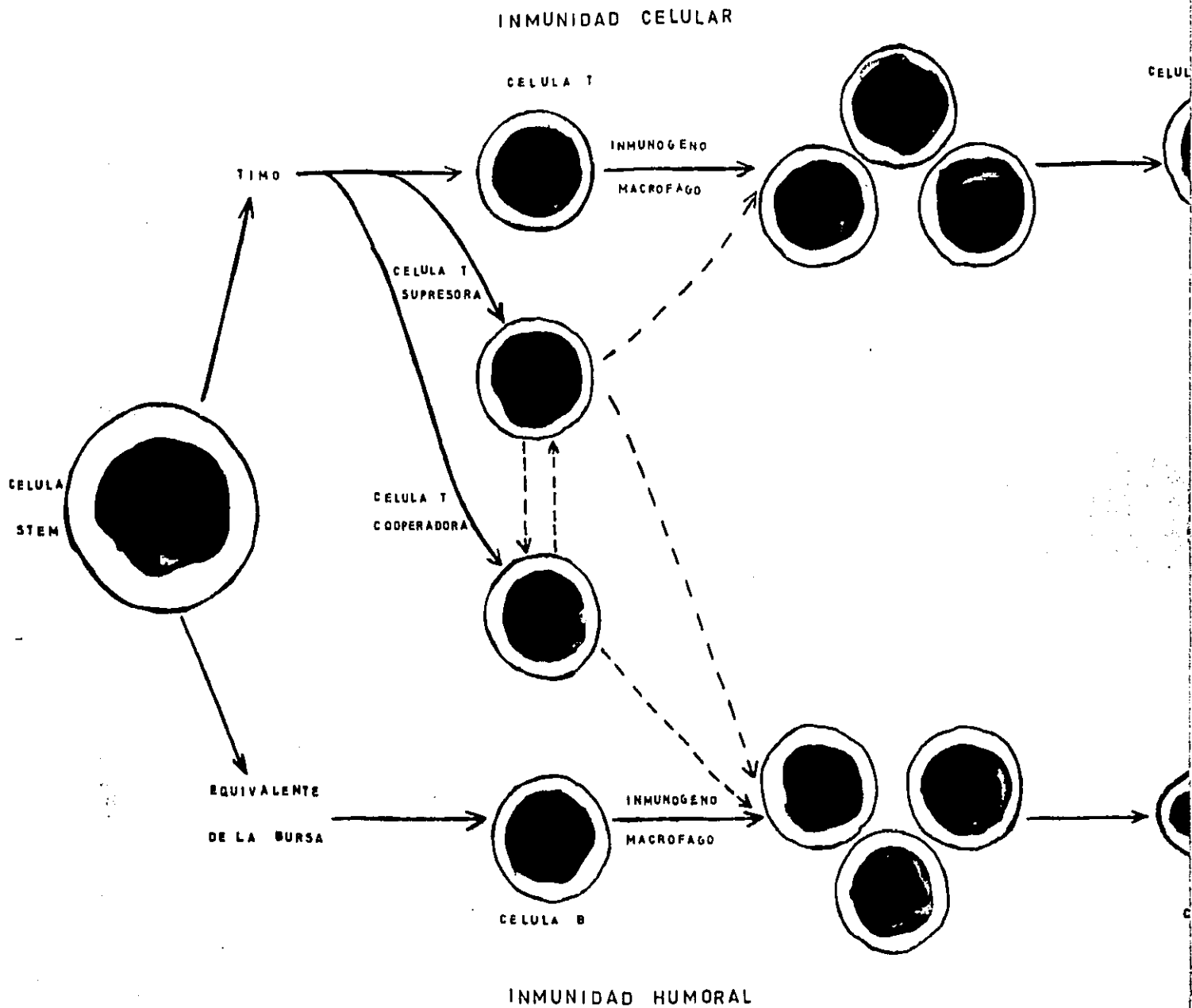
(3)

Las células del sistema linfático están presentes en todo el organismo, en asociación estrecha con elementos del sistema macrofágico-mononuclear y el sistema hematopoyético. Por tal motivo, no es de sorprender que los linfomas puedan desarrollarse virtualmente en cualquier parte de la economía, aunque órganos con grandes concentraciones de tejido linfático como ganglios, amígdalas, bazo y médula ósea, estén primariamente involucrados. (47)

Debido a la distribución antes mencionada se comprende que muestren diversos patrones histológicos, evolución clínica y pronóstico. Los mayores indicadores en cuanto a la evolución y pronóstico los constituyen en forma fundamental el origen del tipo celular (estado de diferenciación de la población celular maligna), y el patrón de crecimiento en el cual se encuentran envueltas (foliular ó difuso). (1, 3) Mientras que algunos linfomas tienden a formar tumoraciones, otros, realmente dispersos en la médula ósea y la sangre, tienden a la progresión leucémica. La distribución entre linfoma y leucemia, en este caso, es puramente distribucional, de tal modo que una neoplasia linfoide particular puede manifestarse como ambos cuadros, linfomatoso y leucémico, en el curso de la enfermedad. (47, 48)

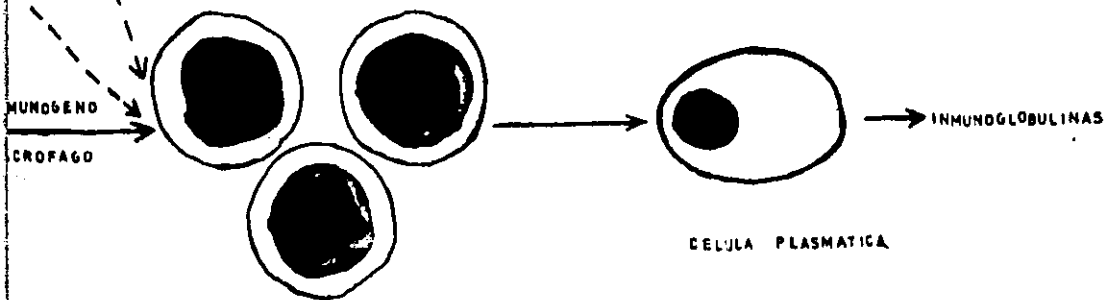
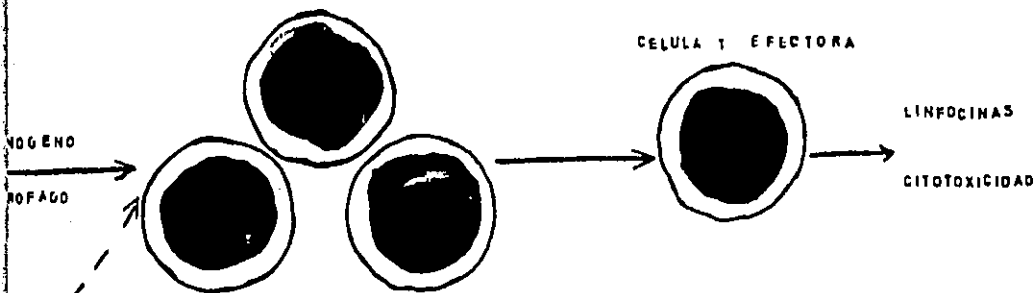
De los estudios realizados en animales de experimentación, se ha aceptado en forma general que existen dos variedades de linfocitos funcionales, derivados de una célula progenitora común. (26, 47) (Fig. No. 1) Estos siste

FIGURA No. 1: REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE Y DE LA RESPUESTA



# DEL SISTEMA INMUNE Y DE LA RESPUESTA INMUNE.

CELULAR



HUMORAL

mas son: A) células T o dependientes del timo, responsables de la inmunidad celular; y B) células B (equivalente de la Bursa de Fabricio de las aves) responsables de la inmunidad humoral. Un tercer sistema llamado no T no B se ha identificado, recibiendo el nombre de célula indiferenciada. Los linfocitos T constituyen el 70% de los linfocitos circulantes, siendo el restante 20-25% linfocitos B. Las células T se encuentran en las áreas paracorticales de los nódulos linfáticos, regiones perivasculares del bazo y en las placas de Peyer del tracto gastrointestinal. Las células B estan concentradas en el centro de los folículos de los nódulos linfáticos y del bazo, en la lámina propia del tracto gastrointestinal y en el intersticio de la médula ósea. Si se exponen a la influencia de plantas mitógenas y antígenos a los cuales el individuo ha estado expuesto previamente, los linfocitos T normales y posiblemente las células B, se transforman in vitro, de linfocitos pequeños o inactivos a un estado grande y metabólicamente activo, con grados variables de diferenciación. La mayoría de los cuadros morfológicos considerados en el pasado como diferentes grados de diferenciación celular, se reconocen ahora como diferentes expresiones del fenómeno de transformación. (26)

En base a las observaciones morfológicas se ha llegado a la conclusión de que la transformación linfocítica in vivo ocurre tanto en la zona interfolicular como en la intrafolicular y también en cualquier órgano que contenga tejido linfoide. (1, 26)

En el centro folicular normal del humano existen 4 tipos de células: a) de núcleo hendido; b) de núcleo no hendido; c) macrófagos; y d) células dendríticas reticulares. Las células hendidas y no hendidas predominan en el centro del folículo, variando su frecuencia con el estado de actividad del folículo. (26)

Se ha propuesto que el centro del folículo es un sitio de transform

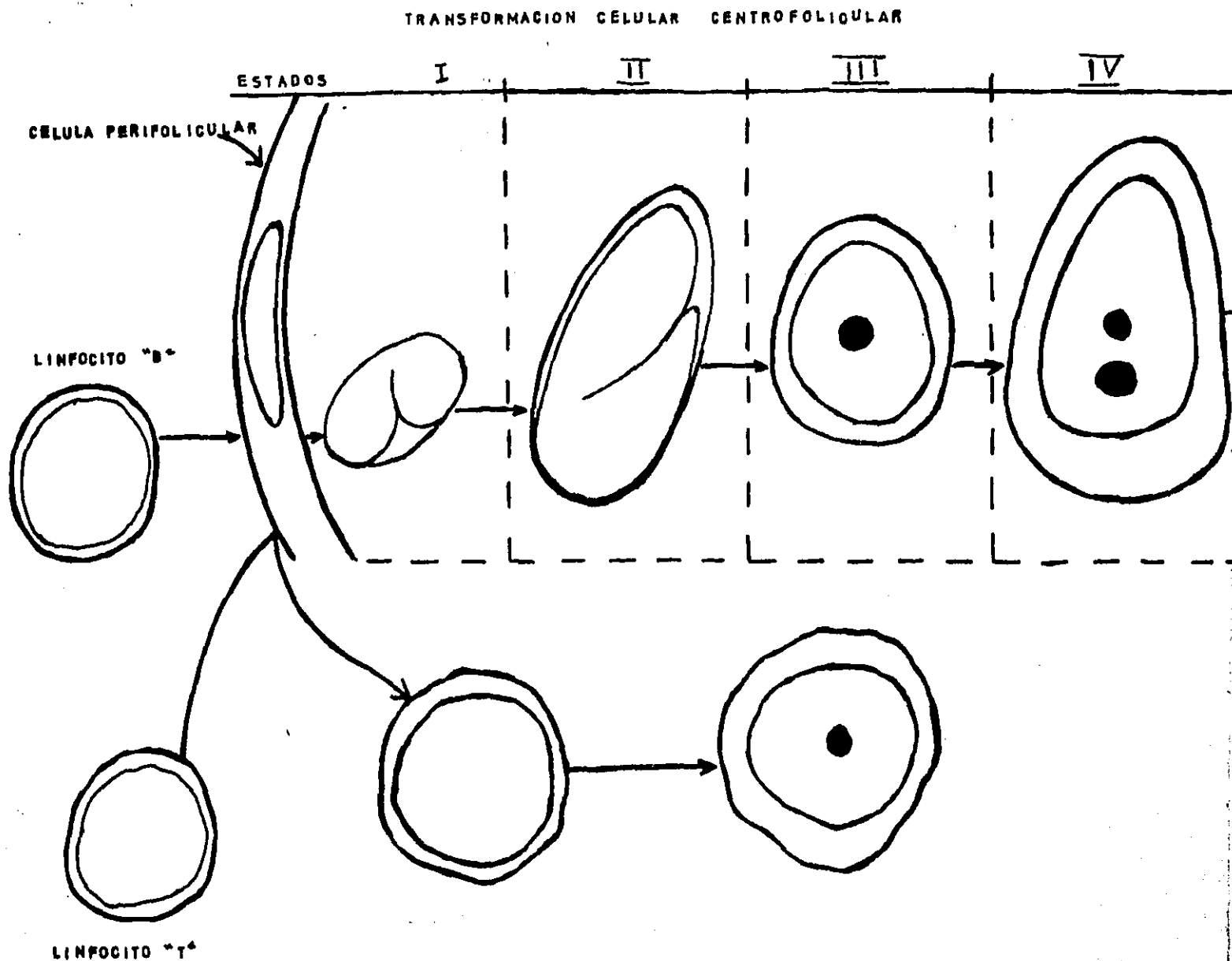
ción normal del sistema linfocítico de célula B. La zona de cambios de linfocito pequeño desde la fase de célula hendida hasta célula grande no hendida es el centro del folículo. Se pesaba que, bajo la influencia de una célula perifolicular dendrítica reticular, aparentemente inducía un hundimiento nuclear agrandándose gradualmente como una célula hendida y adquiriendo una cantidad pequeña de citoplasma pironinofílico llegando al estadio de célula grande hendida de tamaño similar al de una célula no hendida. En la siguiente fase, la hendidura nuclear desaparece, el núcleo se vuelve oval ó redondo, aparecen los nucleolos y el citoplasma alcanza su grado máximo de pironinofilia. La célula no hendida continúa su crecimiento hasta un tamaño 4 veces mayor ó más con respecto al linfocito pequeño original. (26) (Fig. No. 2)

Actualmente se sabe que no es la célula dendrítica reticular, sino el macrófago el que induce la transformación. (47)

Los linfocitos se comunican por medio del reconocimiento de elementos estructurales sobre la superficie celular así como mediadores solubles secretados por la célula. Los componentes de la superficie celular que participan en el fenómeno de reconocimiento son inmunoglobulinas sobre las células B y cadenas de polipéptidos en las células T. Estos compuestos en la superficie celular son en parte receptores antigénicos, y se ha reconocido que también consisten en los antígenos de histocompatibilidad, de importancia fundamental en la fisiología de los trasplantes.

De importancia básica para éste sistema es el concepto de idiotipo, la porción de las proteínas de superficie celular que es única para una clona particular de linfocitos. El idiotipo probablemente consiste en la región variable de la inmunoglobulina en la célula B, y es responsable del reconocimiento antigénico específico. La estructura análoga de la célula T está menos caracterizada. Presumiblemente, las células T (supresoras ó cooperadoras)

FIGURA No. 2 : REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL CONCEPTO DE CELULA CENTROFOLICULAR



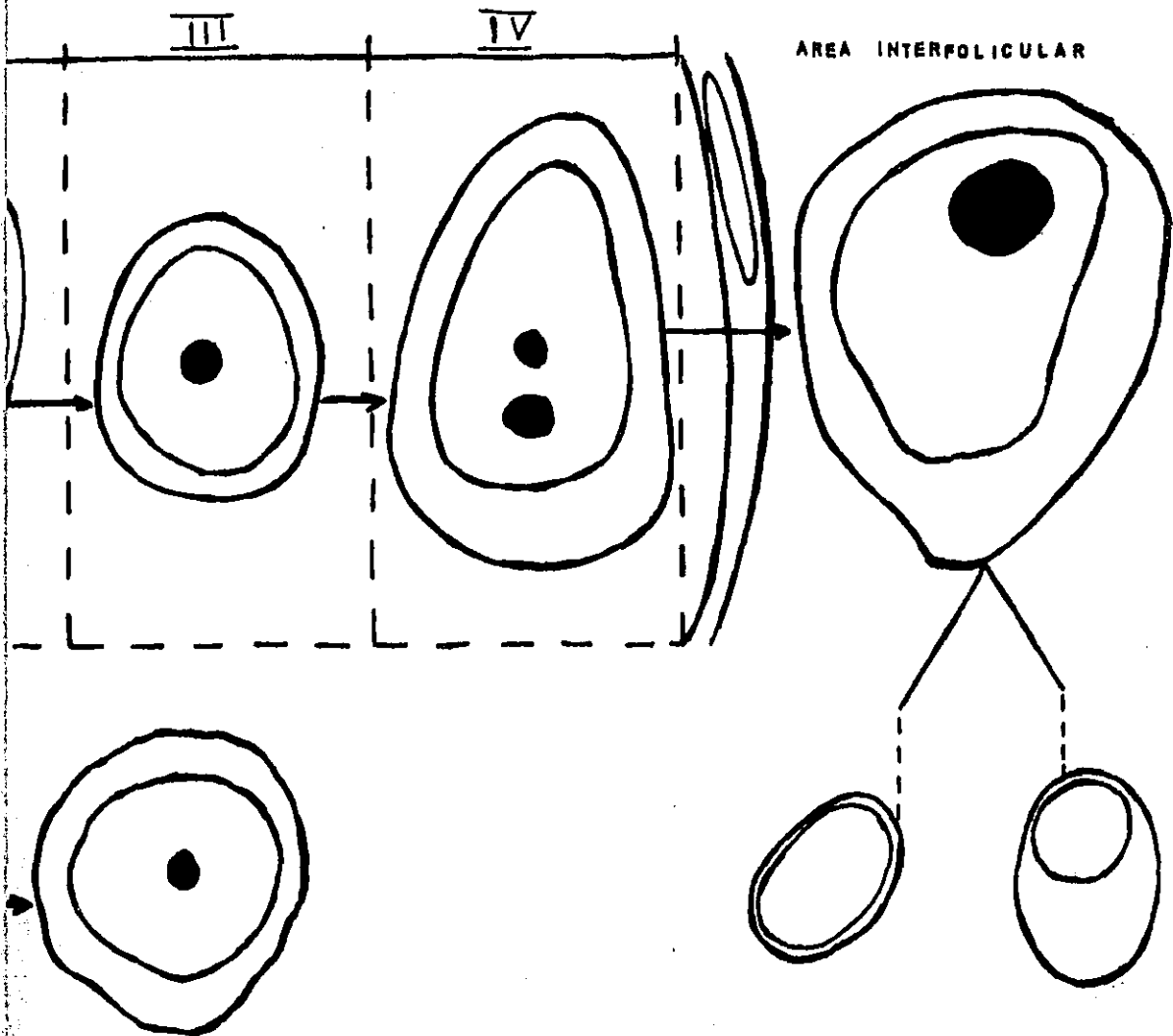
# CONCEPTO DE CELULA CENTROFOLICULAR.

CENTROFOLICULAR

III

IV

AREA INTERFOLICULAR



en forma regular comparten el idiotipo con una célula B particular y consecuentemente influyen en sus funciones.

Loui y cols., han sugerido que los linfomas pueden representar alteraciones de los mecanismos de control normalmente mediados por el reconocimiento idiotípico. Por ejemplo, tanto la mononucleosis infecciosa como el Linfoma de Burkitt están asociados con el virus de Epstein-Barr. Si la producción de linfocitos B está controlada comunmente por células T supresoras, ocurre una alteración linfoproliferativa benigna autolimitada, como es la mononucleosis infecciosa. Si la actividad T supresora está anormal, el mismo estímulo puede resultar en proliferación descontrolada y en la enfermedad conocida como Linfoma de Burkitt. Se ha mencionado también a los linfomas como complicaciones de alteraciones congénitas del tipo de las inmunodeficiencias así como en el trasplante alogénico de órganos. En ésta última situación, la hiperinmunización crónica con aloantígenos del injerto, en combinación con la terapia inmunosupresora puede resultar en un estado linfoproliferativo incontrolable. Las inmunodeficiencias congénitas denotan un defecto innato de la inmunorregulación y en tal caso, el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas puede quizás no ser una sorpresa. Sin embargo, la hipótesis de Loui y cols., permanece especulativa requiriendo explicación por medio de observaciones clínicas. Además, se ha encontrado que los linfomas son proliferaciones monoclonales de linfocitos que muestran marcadores de superficie idénticos. (3, 24)

## C L A S I F I C A C I O N

Los conceptos fundamentales de los sistemas de clasificación para los linfomas malignos se derivaron de observar la asociación de ciertos tipos celulares y patrones de crecimiento, con la sobrevida. Basados en éstos principios, se desarrollaron en forma subsecuente, con incremento en los detalles y la precisión, varias clasificaciones: Gall y Mallory en 1942; Gall y Rappaport en 1958; y Rappaport en 1966. Durante la década de 1970, se lograron - grandes avances en la terapia de éstas neoplasias, demostrando la utilidad del sistema de Rappaport. No obstante, durante ésta misma década la validéz del sistema fué cuestionada por los resultados de métodos inmunológicos aplicados. (1, 47)

Desde 1966, Lennert destacó la importancia de la transformación blástica linfoide en la clasificación de los linfomas, haciendo notar que las observaciones inmunológicas podían proporcionar una explicación alternativa para - los linfomas de células grandes, diferente a las teorías de "célula reticular" ó histiocítica. Los estudios iniciales de Lennert y cols., en Kiel, Alema - nia, analizando fracciones de inmunoglobulinas de homogeneizados de tejido tu - moral, mostraron un origen monoclonal de células B en la mayoría de los linfo - mas, incluyendo aquellos de células grandes, células reticulares ó histiocitos. Posteriormente, numerosos estudios utilizando distintos marcadores de superfi - cie, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica y citoquímica, han clasificado a la mayoría de los linfomas de células grandes como de origen B y menos frecuen - temente como proliferaciones de origen T. Sólo en raros casos se ha podido - demostrar la verdadera naturaleza histiocítica. (1, 3, 47)

Con los avances inmunológicos, se propusieron numerosos sistemas de clasificación, tratando de mejorar la de Rappaport. La mayoría de ellos, como el de la Organización Mundial de la Salud, el del Grupo Británico de Linfomas y el de Dorfman de la Universidad de Stanford, se basaron exclusivamente en el cuadro morfológico sin tomar en cuenta el tipo inmunológico. Sólo dos sistemas enfatizaron la importancia de la clasificación inmunológica. El sistema llamado Kiel, de Lennert y cols., que los dividía en dos grandes grupos de acuerdo a la evolución clínica: 1) bajo y 2) alto grado; subdividiendo a su vez cada grupo en base al cuadro morfológico y tipo celular. El sistema contempla tres aspectos de la enfermedad: morfológico, inmunológico y las implicaciones pronósticas. (1, 3, 47)

La Clasificación Americana propuesta por Lukes y Collins en 1974, enfatiza primordialmente el tipo celular inmunológico, dividiendo la neoplasia según el origen celular específico del sistema inmune normal, de origen T ó B. (1, 3, 26)

En un esfuerzo por resolver las controversias que se suscitaron, el National Cancer Institute realizó un estudio multi-institucional e internacional, analizando más de 1,000 casos con información de evolución clínica a largo plazo. Estos casos fueron revisados por patólogos representantes de sistema, así como por un panel de patólogos que en forma individual aplicaron cada uno de los sistemas. Los análisis mostraron que todos los sistemas tienen un valor pronóstico altamente significativo. Los resultados del estudio fueron el proponer un sistema, como una medida práctica, para poder realizar estudios comparativos en cuanto a los índices de supervivencia en forma internacional, basados simplemente en la morfología y conocido como "Working Formulation". Este sistema no intenta desplazar a otros más completos y detallados. Si bien el sistema puede ser tomado como una base para describir la histopatología de

los linfomas, debe mencionarse que también presynta ciertas limitaciones en algunas categorías de la enfermedad. Además hay que tener en cuenta que un sistema mucho más complejo, que reconozca la extrema heterogeneidad de la neoplasia, reemplace a éste sistema. Por último, se requiere mucho tiempo y esfuerzo para logra un sistema universalmente aceptado que abarque integralmente la nueva información que se ha obtenido en los últimos años. (1, 3, 26, 47, 48)

El Cuadro No. 1 nos muestra una comparación de las clasificaciones mencionadas en el texto con la realizada por los expertos en 1981 (NWF).

**CUADRO No. 1 COMPARACION DE CLASIFICACIONES DE LINFOMAS NO HODGKIN CON LA PROPUESTA EN 1981.  
(TOMADO DE WILLIAMS, W.J.; HEMATOLOGY : CAPITULO 117, PAGINA 1003)**

**N. W. F.  
(1981)**

**BAJO GRADO**

**A. LINFOCITOS PEQUEÑOS CON O SIN  
DIFERENCIACION PLASMOCITOIDE**

**B. FOLICULAR, CELULAS PEQUEÑAS HENDIDAS**

**C. FOLICULAR, MIXTO, CELULAS PEQUEÑAS  
Y GRANDES HENDIDAS**

**GRADO INTERMEDIO**

**D. FOLICULAR, CELULAS GRANDES**

**E. DIFUSO, CELULAS PEQUEÑAS HENDIDAS**

**F. DIFUSO, MIXTO, CELULAS PEQUEÑAS  
Y GRANDES**

**G. DIFUSO, CELULAS GRANDES**

**ALTO GRADO**

**H. CELULAS GRANDES, INMUNOBLASTICO**

**I. LINFOBLASTICO (CONVOLUTO O NO  
CONVOLUTO)**

**J. CELULAS PEQUEÑAS NO HENDIDAS**

**OTROS**

**CELULAS PELUDAS, CUTANEOS DE  
CELULAS T, ETC.**

**RAPPAPORT  
(1966, modificada en 1976)**

**A. LINFOCITICO BIEN DIFERENCIADO  
CON O SIN DIFERENCIACION  
PLASMOCITOIDE**

**LINFOCITICO POCO DIFERENCIADO**

**B. NODULAR**

**E. DIFUSO**

**MIXTO HISTIOCITICO-LINFOCITICO**

**C. NODULAR**

**F. DIFUSO**

**HISTIOCITICO**

**D. NODULAR**

**G, H. DIFUSO**

**I. LINFOBLASTICO**

**INDIFERENCIADO**

**J. BURKITT**

**J. PLEOMORFICO**

**KIEL  
(1978)**

**BAJO GRADO**

**A. LINFOCITICO:**

**CELULA B**

**CELULA T**

**ZONA T**

**LEUCEMIA DE CELULAS PELUDAS  
GRUPO CUTANEO DE CELULAS T**

**A. INMUNOCITOMAS**

**LINFOPLASMATICO**

**LINFOPLASMOCITOIDE**

**POLIMORFO**

**? PLASMOCITOMAS**

**E. CENTROCITICO**

**CENTROCITICO CENTROBLASTICO:**

**B, C, D. FOLICULAR**

**F. DIFUSO**

**ALTO GRADO**

**G. CENTROBLASTICO**

**LINFOBLASTICO**

**J, B (BURKITT Y OTROS)**

**I, T (CELULAS CONVOLUTAS Y OTROS)**

**I, NO CLASIFICABLE**

**H. INMUNOBLASTICO (B o T)**

en 1976)

DIFERENCIADO  
CIACION

DIFERENCIADO

LINFOCITICO

KIEL  
(1978)

BAJO GRADO

A. LINFOCITICO:

CELULA B

CELULA T

ZONA T

LEUCEMIA DE CELULAS PELUDAS

GRUPO CUTANEO DE CELULAS T

A. INMUNOCITOMAS

LINFOPLASMATICO

LINFOPLASMOCITOIDE

POLIMORFO

? PLASMOCITOMAS

E. CENTROCITICO

CENTROCITICO CENTROBLASTICO:

B.C.D. FOLICULAR

F. DIFUSO

ALTO GRADO

G. CENTROBLASTICO

LINFOBLASTICO

J. B-(BURKITT Y OTROS)

I. T-(CELULAS CONVOLUTAS Y OTROS)

I. NO CLASIFICABLE

H. INMUNOBLASTICO (B o T)

LUKES-COLLINS  
(1974, modificada en 1979)

? CELULA U (INDIFERENCIADA)

CELULA B

A. LINFOCITICO PEQUEÑO

A. LINFOCITICO PLASMOCITOIDE

DE CELULAS CENTROFOLICULARES:  
(FOLICULAR O DIFUSO)

(BoE) PEQUEÑA HENDIDA

(DoG) GRANDE HENDIDA

(DoG) GRANDE NO HENDIDA

(J) PEQUEÑA NO HENDIDA

H. SARCOMA INMUNOBLASTICO

CELULA T

A. LINFOCITICO PEQUEÑO

I. LINFOCITICO CONVOLUTO

? CEREBRIFORME (CUTANEO)

F, G. CELULAS LINFOEPITELIOIDES

H. SARCOMA INMUNOBLASTICO

HISTIOCITICO (?G.H.)

## ESTADIFICACION

Cuando se ha confirmado el diagnóstico histopatológico de linfoma maligno, y antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe ser sometido a una serie de procedimientos para determinar la extensión de la enfermedad. Esto se realiza por dos razones: 1) para definir aquellos pacientes cuya enfermedad es de extensión limitada y potencialmente curable con terapia apropiada, es decir, fundamentalmente para establecer el pronóstico de la enfermedad; y 2) tener parámetros de la enfermedad que deben ser monitorizados para determinar la eficacia de la terapia ó la progresión de la enfermedad. (47)

Desde 1865, primero Trousseau y posteriormente muchos investigadores han propuesto varios métodos de estadificación clínica para la E. de Hodgkin. Con el fin de unificar criterios, un grupo de investigadores propusieron un método clínico, basados en la Conferencia de Rye, New York en 1965, en el cual los estadios I al III correspondían a la afectación de órganos linfáticos exclusivamente, siendo el No. III para la enfermedad extendida a ambos lados del diafragma; el estadio IV se refería a la enfermedad originada en órganos no linfáticos, independientemente de si había afectación ganglionar. Cada estadio se acompañaba de las letras A ó B para designar ausencia o presencia de síntomas generales, respectivamente. (47) ( Cuadro No. 2)

Estudios prospectivos utilizando el sistema mostraron resultados, particularmente en los estadios III y IV que llevaron a la necesidad de establecer una estadificación clínica y patológica que permitiera conocer la extensión de la enfermedad en forma más completa y que correlacionara con el pronóstico, proponiéndose en el Simposium para la Estadificación de la Enfermedad de Hodgkin.

**Cuadro No. 2: Estadificación clínica, Conferencia de Rye, 1965.**

- Estadio I** Enfermedad limitada a una región anatómica (I<sub>1</sub>) ó 2 regiones anatómicas contiguas (I<sub>2</sub>) en un mismo lado del diafragma.
- Estadio II** Enfermedad en más de 2 regiones anatómicas ó en dos regiones anatómicas no contiguas en un mismo lado del diafragma.
- Estadio III** Enfermedad en ambos lados del diafragma pero no extendiéndose más allá de ganglios linfáticos, bazo o anillo de Waldeyer.
- Estadio IV** Cuando participan del padecimiento la médula ósea, parénquima pulmonar, pleura, hígado, piel, riñones, tracto gastrointestinal o cualquier otro tejido u órgano diferente de los ganglios linfáticos, bazo y anillo de Waldeyer.

Todos los estadios se subclasifican en A (sin síntomas sistémicos) o B (fiebre, diaforesis nocturna y/o prurito generalizado).  
(50, 51, 52)

**Cuadro No. 3: Clasificación estadificadora, Ann Arbor, 1971**

- Estadio I** Enfermedad limitada a una región anatómica - (I) o un órgano o sitio extralinfático localizado (I<sub>p</sub>)
- Estadio II** Enfermedad en 2 ó más regiones anatómicas en un mismo lado del diafragma (II), o compromiso único de un órgano o sitio extralinfático y una o más regiones ganglionares (II<sub>p</sub>).
- Estadio III** Enfermedad en regiones anatómicas a ambos lados del diafragma (III); puede estar acompañado de compromiso esplénico (III<sub>s</sub>); o por compromiso localizado de un órgano o sitio extralinfático (III<sub>p</sub>); o ambos (III<sub>sp</sub>).
- Estadio IV** Compromiso difuso o diseminado de uno o más tejidos u órganos extralinfáticos, con o sin compromiso ganglionar asociado.

**Síntomas sistémicos:** Cada estadio se subdivide en categorías A o B; B para aquellos con síntomas definidos y A para la ausencia de éstos. La clasificación B debe ser dada a aquellos con: 1) pérdida de peso de más del 10% del peso corporal en los últimos 6 meses; 2) hipertermia inexplicable con temperatura alrededor de 38°C; y 3) diaforesis nocturna. (52, - 53)

llevado a cabo en Ann Arbor, Michigan, en 1971, el sistema que ahora se utiliza en forma rutinaria. (48) (Cuadro No. 3)

Este método se aplicó, con algunas modificaciones, para los linfomas malignos, y desde que se inició su aplicación, la distinción entre los estadios III y IV no tiene relevancia alguna, ya que el tratamiento en ambos casos es el mismo y determinado fundamentalmente en base al tipo histológico. (47)

Los procedimientos de estadificación se inician con una historia clínica completa, exámen físico con especial atención a las regiones ganglionares incluyendo áreas epitrocleares, periauriculares, femorales y poplíteas. La exploración abdominal debe ser cuidadosa en busca de organomegalias o tumores, así como la búsqueda de participación a piel, tiroides, glándulas salivales y anillo de Waldeyer. Los estudios de laboratorio obligados son biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, para el estudio integral del paciente, además de que detectan posibles sitios de afectación. También son importantes algunos datos de laboratorio como la cuenta inicial de linfocitos totales y la deshidrogenasa láctica, ya que se han asociado con mal pronóstico cuando se encuentran alteradas. (4, 47, 48)

Los métodos de estadificación deben ser realizados con una secuencia lógica a fin de evitar al paciente riesgos y molestias innecesarias. La biopsia de médula ósea bilateral se ha propuesto en base a los resultados obtenidos de compromiso medular, comparados con los aspirados medulares que muestran un porcentaje mayor de error. Cuando el paciente presenta derrame pleural, ascitis o bien cualquier fluido anormal se debe realizar estudio citológico de los líquidos en busca de células patológicas. En estadios avanzados de la enfermedad o en linfomas difusos, la frecuencia de infiltración a sistema nervioso central es alta, en especial cuando los testículos o la médula ósea se encuentran involucrados, razón por la cual también es necesario el estudio citológico

del líquido cefalorraquídeo. (47)

Los estudios radiológicos han mostrado su utilidad, en especial la tomografía axial computarizada que ha dado información adecuada sin métodos agresivos. Los radioisótopos también han aportado valiosa información, sobre todo en cuanto a la participación ósea y torácica. La linfografía pedía, con sus limitaciones, también es útil. La pielografía intravenosa, venocavografía inferior y ultrasonido abdominal o renal, son útiles para detectar enfermedad retroperitoneal. (47, 48)

La biopsia percutánea de hígado ha reportado su utilidad en el 20% de los casos y cuando se realiza por peritoneoscopia ofrece un 25% más sobre la anterior, por lo que su realización debe considerarse, es decir, si es necesaria o no en determinado caso. (47, 48)

Los avances en las técnicas radiológicas mencionadas, así como la utilidad comprobada de las mismas para detectar enfermedad a diversos niveles, han eliminado virtualmente cualquier justificación para someter al paciente a laparotomía exploradora, por lo que no se realiza de rutina en los pacientes con linfoma maligno. Además, existen estudios que han mostrado claramente que los pacientes con linfomas no Hodgkin que son sometidos a laparotomía exploradora con esplenectomía evolucionan en forma desfavorable a diferencia de lo que sucede en la Enfermedad de Hodgkin, en donde los resultados favorables se han asociado con la esplenectomía por el papel fisiopatológico que se le ha atribuido al bazo en la enfermedad.

Todas aquellas lesiones sospechosas deben ser biopsiadas, siempre y cuando se encuentren en sitios accesibles y no pongan en peligro la vida del paciente. Cuanta mayor información se pueda obtener de la extensión de la enfermedad, mayores son los beneficios que se obtendrán al permitir la realización de un plan terapéutico que contemple los riesgos del paciente.

## O B J E T I V O S

La sensibilidad de los Linfomas malignos para un número de agentes - de quimioterapia, ha llevado al uso de combinación de drogas, mejorando substancialmente el pronóstico de éstas neoplasias. La introducción de drogas como la adriamicina y la bleomicina, han sido responsables en forma parcial de - estos avances, logrando que la proporción de pacientes con linfoma avanzado de histología desfavorable que pueden ser curados se encuentre en el rango del 25 al 50% según las diversas series publicadas. (9) El porcentaje restante de pacientes constituye un problema de tratamiento que obedece a 2 razones fundamentales: 1) falla en los esquemas para lograr la remisión completa en aproximadamente una tercera parte de los casos; y 2) recaída después de la remisión completa en una cuarta parte de los casos.

Tratando de solucionar los dos problemas mencionados, se han propuesto múltiples esquemas de poliquimioterapia buscando controlar la enfermedad, con riesgos mínimos de toxicidad y que al mismo tiempo prolonguen los periodos de sobrevida y, sobre todo, que ofrezcan una buena calidad de vida.

El objetivo del presente estudio es evaluar la respuesta obtenida con poliquimioterapia intensiva en la fase de inducción de la remisión y el mantenimiento por 2 años (26 meses) con el esquema a base de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona ( C H O P ), sobre los rangos de remisión completa y parcial, así como las fallas; sobrevida y recaídas encontradas en el - estudio.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó estudio retrospectivo de 122 pacientes con diagnóstico histológico de linfoma no Hodgkin admitidos en el Servicio de Hematología del Hospital General de México de la Secretaría de Salud en el periodo comprendido del 1° de Enero de 1975 al 31 de Diciembre de 1980. 118 pacientes no habían recibido ninguna clase de tratamiento; los 4 pacientes restantes habían sido manejados con radioterapia, quimioterapia o ambas, fuera de la Institución.

El grupo estudiado se constituyó de 66 hombres y 56 mujeres con una relación M:F de 1.17:1. La edad de los pacientes se encontró en el rango de 5 a 82 años, con una media de 46 años. (Cuadro No. 4) El mayor porcentaje de pacientes se situó entre la 4a y 6a décadas de la vida. (Figura No. 3)

El diagnóstico de linfoma en todos los casos se realizó por medio de biopsia ganglionar o de la región afectada, según el caso, utilizándose la clasificación de Rappaport (1976). La variedad más frecuentemente encontrada fue la de linfocitos poco diferenciados con patrón difuso (66 casos/ 54%), seguida del histiocítico (31 casos/ 25%); el restante 21% dividido entre las demás variedades. (Cuadro No. 5)

Una vez establecido el diagnóstico, los pacientes fueron sometidos a estudio de estadificación clínica por medio de historia clínica completa, exámenes de laboratorio que incluyeron biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, exámen general de orina, estudio de médula ósea por aspiración y biopsia, telerradiografía de tórax; así como estudios radiológicos especiales cuando el caso lo requirió. Sólo se efectuó linfograffa pedía en 9 casos, de los cuales en 5 se demostró enfermedad abdominal,

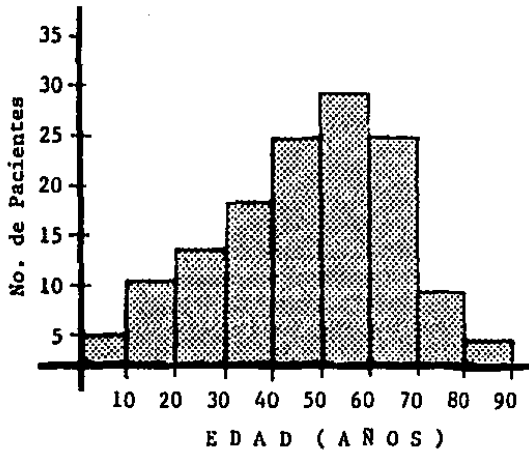
**Cuadro No. 4 : Distribución por edad y sexo en 122 casos de Linfoma Maligno.**

---

<b>S E X O :</b>	<b>No.</b>
MASCULINO	66
FEMENINO	56
RELACION M:F	1.17:1
<b>E D A D:</b>	<b>AÑOS</b>
MINIMA	5
MAXIMA	82
PROMEDIO	46

---

**Figura No. 3 : Distribución por edad en años de 122 casos de Linfoma Maligno.**



Cuadro No. 5 : Distribución de acuerdo al tipo histológico en 122 casos de Linfoma Maligno. Clasificación de Rappaport (1976).

Variedad Histológica	No.	%
<b>L.L.P.D.:</b>		
Difuso	66	54.0
Nodular	2	1.6
Diferenciación plasmocitoide	1	0.8
L.L.B.D. Difuso	4	3.2
L. Histiocítico	31	25.4
L. Mixto	4	3.2
L.L.P.D. con patron burkittoide	3	2.4
Linfoma de Lennert	1	0.8
Linfoma no Clasificado	1	0.8
Micosis Fungoide	3	2.4
Otros	6	4.9
<b>T O T A L</b>	<b>122</b>	<b>100.0</b>

4 se reportaron como estudios normales. No se realizó tomografía axial computarizada. Se realizaron además estudios de laboratorio complementarios como cultivos de cavidades y excretas.

Concluidos los exámenes se procedió a estadificar los casos de acuerdo a la clasificación propuesta en Ann Arbor, Michigan (1971), para la E. de Hodgkin. La distribución por estadios clínicos fué de 76 casos (62%) IV B, - se encontraron 9 casos con enfermedad localizada, de los cuales 5 fueron en si tios extralinfáticos. El resto de los pacientes se encuentran divididos entre los demas estadios, contando además, con 4 casos en fase leucémica, y por últi mo , 4 casos no se pudieron estadificar por tratamiento previo. La mayor par te de los casos fueron de enfermedad avanzada y diseminada, como se observa en el Cuadro No. 6.

Los órganos y sitios afectados se encontraron en porcentajes similares a los reportados en otras series, estando en primer lugar la afectación - ganglionar (71%), seguida del hígado (28%), médula ósea (18%), piel (11%), dis minuyendo la frecuencia de afectación a otros órganos. (Cuadro No. 7) (2, - 21, 22, 30, 42, 49)

Conociendo el estadio clínico e independientemente del mismo, se pro cedió a iniciar el tratamiento a base del siguiente esquema:

- C - Ciclofosfamida 600 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal, Intravenoso.
- H - Adriamicina 30 mg por dosis, Intravenoso.
- O - Vincristina (Oncovin) 1.4 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal, I.V.
- P - Prednisona 60 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal, Via Oral.

El tratamiento se dividió en dos fases:

1) Inducción de la Remisión: 6 a 8 ciclos semanales del esquema, dependiendo de la respuesta, y administrando la prednisona en forma continua cada 24 horas las primeras 4 semanas del tratamiento, para posteriormente iniciar la reducción --

**Cuadro No. 6 : Estadío clínico inicial en 122 casos de Linfoma Maligno. Clasificación Ann Arbor, (1971).**

Estadio			No.	%
I	A	E	5	4.1
I	A		4	3.3
I	B		1	0.8
II	A		2	1.6
II	B		1	0.8
III	A		6	4.9
III	B		12	9.8
IV	A		11	9.0
IV	B		76	62.3
Fase Leucémica			4	5.6
NO ESTADIFICABLES			4	3.3
T O T A L			122	100.0

Cuadro No. 7 : Organos y tejidos afectados en 122 casos de Linfoma Maligno.

S I T I O	No.	%
Ganglios linfáticos	87	71.31
Hígado	35	28.68
Médula Osea	22	18.03
Piel	14	11.47
Bazo	10	8.19
Anillo de Waldeyer	9	7.37
Pleura	8	6.55
Nasal	7	5.73
Tejidos blandos	5	4.09
Parótida	5	4.09
Tejido orbitario	4	3.27
Músculo	4	3.27
Sistema Nervioso Central	4	3.27
Estómago	3	2.45
Paladar Duro	3	2.45
Riñón	2	1.63
Intestino	2	1.63
Pulmón	2	1.63
Epiglótis, región anorrectal, lengua, testículo, seno maxilar, faringe y genitales femeninos ( 1 cada uno)	1	0.81

hasta suspenderla.

Al concluir la primera fase, se valoró la respuesta de acuerdo a los siguientes criterios: Remisión Completa (RC): desaparición de los síntomas y signos de la enfermedad al inicio del estudio; Remisión Parcial (RP): cuando se obtuvo una reducción del 60% o más de las masas tumorales pero no se logró la normalización de los parámetros de laboratorio, o bien, persistían algunos datos de actividad (fiebre, diaforesis, etc.); cualquier otro tipo de respuesta, incluyendo progresión de la enfermedad, enfermedad estable (mejoría menor al 50%), muerte temprana y mezcla de respuestas, se consideró como Falla (F).

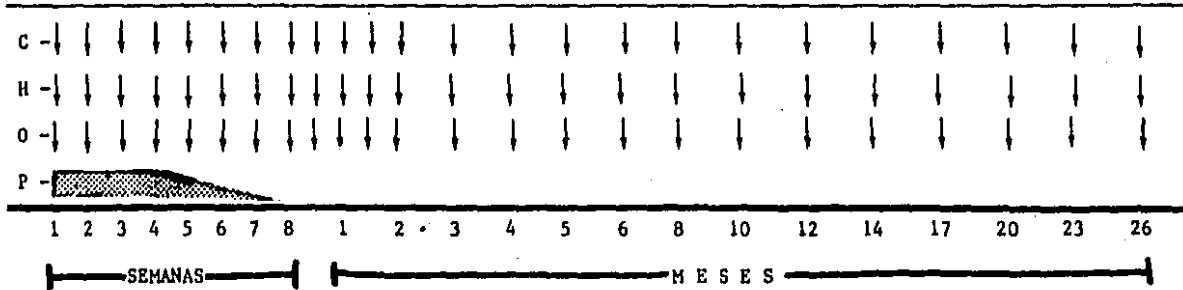
2) Mantenimiento: lograda la remisión, los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento a base del mismo esquema, omitiendo la prednisona, en la siguiente forma: 4 dosis quincenales, 4 mensuales, 4 bimensuales y 4 trimestrales, alcanzando así los 2 años (26 meses) de tratamiento, posteriores a los cuales se realizaron estudios para comprobar ausencia de la enfermedad y poder suspender la terapia, dejando a los pacientes únicamente en observación. El esquema completo se ilustra en la Figura No. 4.

Sólo 9 casos fueron manejados con radioterapia en el mantenimiento aunada a la quimioterapia, indicada fundamentalmente a sitios primarios de localización o bien a masas residuales. Debido a que no se protocolizó el empleo de la radioterapia, no es posible analizar los resultados en base a éste punto.

Con la dosis administrada de adriamicina en ningún caso se alcanzó la dosis máxima permitida de  $550 \text{ mg/m}^2$  de S.C., no habiendo necesidad de suspenderla. Sólo en un caso se sustituyó por bleomicina debido a contraindicación formal en el electrocardiograma obligado al inicio del estudio.

La sobrevida se tomó en cuenta desde el momento que el paciente entró en remisión hasta la última nota registrada en el expediente.

Figura No. 4 : Esquema de poliquimioterapia ( C H O P ) para Linfoma Maligno.



C - Ciclofosfamida  $600 \text{ mg} / \text{m}^2$  de S.C., I.V.

H - Adriamicina. 30 mg por dosis, I.V., previo electrocardiograma.

O - Vincristina (Oncovin)  $1.4 \text{ mg} / \text{m}^2$  de S.C., I.V., sin exeder a 2 mg por dosis.

P - Prednisona  $60 \text{ mg} / \text{m}^2$  de S.C., V.O., cada 24 horas.

## RESULTADOS

De los 122 casos revisados se eliminaron 13 pacientes del estudio : 9 por violaciones al protocolo y 4 más por haber recibido tratamiento previo.

Los 109 casos evaluables se distribuyeron por variedad histológica y la respuesta obtenida en la fase de inducción a la remisión se muestra en - el Cuadro No. 8, con una respuesta global de 92.66%, con un 7.33% de fallas, lo cual indica la utilidad del esquema en ésta fase.

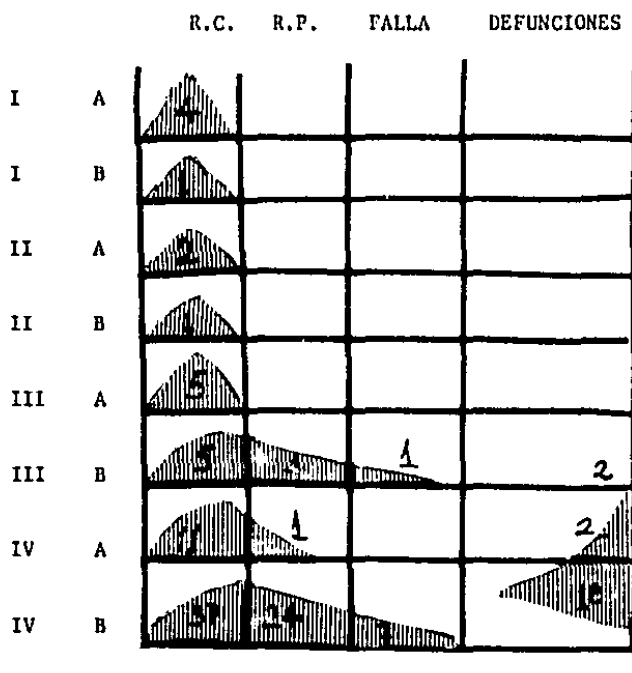
Para la variedad de Linfocitos poco diferenciados con patrón difuso (LLPD) de un total de 57 casos, la respuesta total es de 93% (53 casos) con 54% de RC y 33% de RP y 7% (4 casos) de fallas. En el histiocítico 96% (28 de 29 casos), con 79% de RC y 17% de RP, observándose únicamente 3% (1 caso) de fallas. Las demás variedades histológicas agrupadas en Otros que incluyen 18 casos la respuesta fué del 100%, no registrándose fallas, con 61% de RC y 38% de RP. 2 casos de LLPD con patrón nodular uno integró RC y el otro RP. Los 3 casos restantes corresponden a Micosis Fungoide en donde se obtuvo 100% de fallas, no siendo sorpresivo el resultado por los problemas de tratamiento que siempre ha mostrado la entidad.

En la Figura No. 5 se encuentran ilustrados los resultados en relación al estadio clínico observando como es de esperarse, que en los estadios tempranos ( I A al III A) la respuesta es favorable con RC, y a partir del - III B la respuesta disminuye en proporción inversa conforme avanza el estadio, fenómeno que es de esperarse puesto que influye la diseminación de la enfermedad. Al mismo tiempo se observa que las defunciones también corresponden a los estadios avanzados, registrándose una defunción solamente en el estadio IA.

Cuadro No. 8 : Resultados en la Fase de Inducción de la Remisión con el esquema propuesto (CHOP) en 109 casos de Linfoma No Hodgkin.

VARIEDAD	No.	R E S P U E S T A			F A L L A
		R.C.	R.P.	TOTAL	
		% (No.)	% (NO.)	% (No.)	
LLPD Difuso	57	59 (34)	33 (19)	93 (53)	7 (4)
L. Histiocítico	29	79 (23)	17 ( 5)	96 (28)	3 (1)
Otros	18	61 (11)	38 ( 7)	100 (18)	0
Micosis Fungoide	3	0	0	0	100 (3)
LLPD Nodular	2	50 ( 1)	50 ( 1)	100 ( 2)	0

Figura No. 5 : Representación esquemática de los resultados obtenidos con el esquema (CHOP) en 109 casos de linfoma maligno de acuerdo al estadio clínico inicial.



El Cuadro No. 9 resume los resultados del estudio incluyendo la evolución y los promedios de sobrevida, también de acuerdo al tipo histológico.

El LLPD nodular muestra una sobrevida de 5 meses con abandono de los 2 pacientes en la etapa de mantenimiento, la recaída que se muestra a los 8 meses no es valorable.

LLPD difuso, 3 pacientes continúan vivos en RC y sin tratamiento, 37 - pacientes abandonaron el tratamiento, registrándose 17 defunciones con una sobrevida media de 18 meses y recaídas en promedio a los 18 meses.

L. Histiocítico, 3 continúan vivos en RC, 23 abandonaron el tratamiento, registrándose 3 defunciones, con un promedio de sobrevida de 16 meses y recaídas a los 12 meses.

Otras variedades: 3 continúan vivos, 9 abandonaron el tratamiento y 4 fallecieron; el promedio de sobrevida para éste grupo es de 17 meses con recaída a los 13 meses.

Los casos de Micosis Fungoide presentan un promedio de 5 meses de sobrevida sin que se hallan registrado defunciones por abandono de la consulta en actividad, desconociéndose la evolución de los mismos.

Los resultados globales muestran que el 67.88% de los casos (74) abandonaron el tratamiento en diversas etapas del mantenimiento, por lo que los resultados en función de los meses de sobrevida y la recaída no son evaluables. El 10.09% (11 Casos) continúan vivos, en remisión completa. Se registró una mortalidad del 22.01% (24 casos) que analizamos a continuación.

#### DEFUNCIONES :

Las causas de muerte fueron 82% debidas a actividad, de las cuales el 66.66% estuvo asociada a otras causas entre las que se encuentran procesos infecciosos y metabólicos así como trastornos varios. Sólo en 4 casos (16.66%)

Cuadro No. 9 : Resultados obtenidos con el esquema ( C H O P ) y evolución de 109 casos.

VARIEDAD	Casos	Inducción No. de ciclos	R. C.	R. P.	Falla	Vivos	Abandono	Defunción	Sobrevida (meses)	Recalda (meses)
L.L.P.D. Nodular	2	4	1	1	0	0	2	0	5	8
L.L.P.D. Difuso	57	7	34	19	4	3	37	17	18	18
L. Histiocítico	29	7	23	5	1	3	23	3	16	12
Micosis Fungoide	3	5	0	0	3	0	3	0	4	0
O T R O S	18	7	11	7	0	5	9	4	17	13
T O T A L	109	6	69	32	8	11	74	24	12	13

Cuadro No. 10 : Causas de Defunción. 24 / 109 casos de Linfoma no Hodgkin.

---

DEFUNCIONES :	24 / 109	(22.01%)
A ) ACTIVIDAD ASOCIADA A:	16	(66.6%)
1) Diversos Trastornos	10	(41.5%)
- Insuficiencia renal aguda	3	(12.5%)
- Fenómenos hemorrágicos	3	(12.5%)
- Insuficiencia respiratoria	1	( 4.1%)
- Traumatismo craneo-encefálico	1	( 4.1%)
- Desequilibrio hidroelectrolítico	1	( 4.1%)
- Mucositis	1	( 4.1%)
2) Infección	6	(25%)
- Vías respiratorias inferiores	4	(16.6%)
- Septicemia	2	( 8.3%)
B ) ACTIVIDAD	4	(16.6%)
C ) INFECCION :	4	(16.6%)
- Meningitis	2	( 8.3%)
- Septicemia	1	( 4.1%)
- Necrosis M.P.I.	1	( 4.1%)

---

la actividad fué la única causa de la muerte. En otros 4 casos, la causa del desceso fué por proceso infeccioso sin demostrar actividad del padecimiento en el momento de la defunción. ( Cuadro No. 10)

#### T O X I C I D A D :

Se presentaron nauseas, vómito y alopecia en el total de los pacientes sin que en ningún caso fuera necesario suspender el tratamiento. Todos los - casos presentaron mielosupresión leve, no siendo necesario suspender ni retrasar el esquema pues la recuperación fué rápida. En casos aislados se requirió esperar una semana para la recuperación. No se observó cardiotoxicidad en ningún caso. Sólo en tres casos estuvo presente neurotoxicidad por vincristina que cedió con el tratamiento convencional, no siendo necesario en ningún caso la suspensión de la droga.

Para poder evaluar la sobrevida media en forma más realista, se realizó un grupo de 57 pacientes de los cuales se conoce la evolución exacta, o bien, abandonaron el estudio después de haber concluido la fase de mantenimiento.

En los Cuadros Nos. 11 y 12 se muestra la distribución por variedad histológica y estadio clínico de los 57 pacientes, observándose que los porcentajes en cada variedad y estadio están prácticamente iguales en relación al grupo completo.

La evolución de éstos casos corresponde el 19.2% (11 casos) a pacientes que continúan vivos y en RC; con 17, 24, 24, 25, 51, 62, 64, 64, 70, 80 y 83 meses de sobrevida. 42.1% (24) a defunciones ya comentadas anteriormente, el 29.8% (17) abandonaron el estudio en RC y posterior al término de su terapia de mantenimiento. El 8.7% (5) abandonaron la consulta en recaída y sin recibir tratamiento para la misma. (Cuadro No. 13)

La sobrevida media encontrada está en el rango de 2 meses como mínima y 83 meses como máxima, con un promedio de 24 meses y una mediana de 20 meses. (Cuadro No. 14).

Cuadro No. 11 : Variedad histológica en 57 casos de Linfoma Maligno.

Histología	No.	%
L.L.P.D. Difuso	33	57.8
L. Histiocítico	12	21.0
L. Mixto	3	5.2
LLPD c/p burkittoide	2	3.5
LLPD c/d plasmocitoide	1	1.7
L. de Lennert	1	1.7
O T R O S	5	8.7
T O T A L	57	100.0

Cuadro No. 12 : Distribución por estadio clínico de los 57 casos.

E S T A D I O	No.	%
I V B	37	64.91
I V A	5	8.77
I I I B	5	8.77
I I I A	3	5.26
I I A	2	3.50
I A	5	8.77

**Cuadro No. 13 : Evolución en 57 casos de Linfoma Maligno.**

	No.	%
VIVOS EN REMISION C.	11	19.2
DEFUNCION	24	42.1
ABANDONO EN REMISION C.	17	29.8
ABANDONO EN RECAIDA	5	8.7
T O T A L	57	100.0

**Cuadro No. 14 : Promedio de sobrevida en meses, de 57 casos de Linfoma Maligno.**

S O B R E V I D A	MESES
M I N I M A	2
M A X I M A	83
P R O M E D I O	24
M E D I A N A	20

## D I S C U S I O N

El manejo de los linfomas malignos ha sido un problema difícil de resolver, motivando a los investigadores a la búsqueda de un tratamiento efectivo. La sensibilidad comprobada de éstas neoplasias a la quimioterapia mejoró en forma importante el pronóstico, incrementando el promedio de remisiones y prolongando los rangos de sobrevida.

Desde los estudios de Luce y cols., en 1971 (25), utilizando el esquema de COP con el que obtuvieron una remisión del 50% y 39% para linfosarcoma y reticulosarcoma, se comprobó la efectividad de la poliquimioterapia sobre los tratamientos utilizados anteriormente; si bien, los rangos de sobrevida no se mejoraron en forma substancial, consiguiendo sólo 49 / 21 semanas y 24 / 25 semanas respectivamente.

La introducción de la adriamicina y la bleomicina a los esquemas propuestos han reportado resultados variables, pero en todos los casos el incremento fué notable.

En 1978, Cabanillas y cols., (8) realizaron un estudio comparativo - utilizando COP vs CHOP-HOP con resultados estadísticamente significativos, demostrando que el uso de la adriamicina producía una mejoría evidente en los rangos de RC de un 68% con CHOP-HOP vs 47% con COP; y una sobrevida del 41% a 42 meses vs un 25% respectivamente. El tratamiento era en ciclos de cada 21 días con dosis de adriamicina de 50 a 80 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal.

Bonadonna y cols., en 1977 (5) compararon los resultados entre CVP y ABP en linfomas con estadios avanzados, obteniendo resultados similares a los ya mencionados; pero la toxicidad del esquema fué alta, con 2 casos de cardio-

toxicidad por adriamicina y 1 caso de neumonitis intersticial por la bleomicina, lo que limitó su uso.

Skarin y cols., en el mismo año (43) reportaron los resultados que obtuvieron con el esquema BACOP en 73 pacientes, administrados en fase de inducción y consolidación. La remisión completa fué del 66% para las variedades difusas y 89% para las nodulares, con promedio de sobrevida de 17 y 14 meses respectivamente. Los autores mencionan que la toxicidad del esquema fué alta con mielosupresión de grado variable en todos los casos; presentando además, un 29% de infiltrados pulmonares por toxicidad de la bleomicina; reportando un 11% de mortalidad atribuible al esquema, concluyendo que aún y cuando los resultados son satisfactorios, el porcentaje de toxicidad fatal es una gran limitante para su utilización.

Rodriguez y cols., en 1977 (37) introdujeron el esquema llamado CHOP-BLEO siendo administrado en 47 pacientes con un 92% de respuesta (66% RC, 26% RP) y 8% de fallas, con promedios de sobrevida de 18 meses para L. Histiocítico y 11 meses para LLPD. El esquema también muestra problemas de toxicidad y la adición de la bleomicina no mejora la respuesta original del CHOP según las conclusiones de los autores.

Aun y cuando los esquemas mencionados han pasado a considerarse como "clásicos" en el tratamiento de la entidad, un problema que no se ha podido resolver lo constituye la toxicidad reportada en las diversas series para cada uno de los esquemas, motivando el regreso a los esquemas originales que son menos agresivos en cuanto a su toxicidad, sin disminuir la eficacia de los mismos. Con éstas bases, los autores han realizado modificaciones en los esquemas tratando de solucionar los obstáculos que se presentan.

En 1982, Parlier y cols., (33) reportaron los resultados de su estudio utilizando COP + H en 131 pacientes. Obtuvieron RC del 70 y 61% para lin

fomas nodulares y difusos respectivamente, con una respuesta global del 90 y 83%; el periodo de sobrevida fué de 26 y 24 meses. En el estudio no se reportó mortalidad por toxicidad, y los resultados son muy similares a los alcanzados con los esquemas mencionados anteriormente.

Millers y Jones en 1983 (29) realizaron un estudio en 45 pacientes - con linfomas localizados de histología desfavorable utilizando CHOP vs CHOP+Rtx con 100% y 94% de RC para cada esquema, con sobrevida del 93% a 41 meses, que se modifica con el uso de la radioterapia.

Existen una gran variedad de esquemas publicados, más complejos, y en los cuales los resultados no son mejores a los obtenidos con los mencionados en el presente estudio. (9, 11, 13, 15, 18, 23, 27, 39, 41, 46)

Los resultados de nuestro estudio demuestran una buena respuesta en relación a la eficacia del esquema en la fase de inducción a la remisión, con un porcentaje global de respuesta del 92% (63% RC y 29% RP) y 8% de fallas, - que como podemos observar son similares a los obtenidos con otros esquemas.

El esquema tiene la ventaja de llevar al paciente a la RC en un tiempo relativamente corto (6 a 8 semanas) con un mínimo de toxicidad por las dosis y los medicamentos administrados, comparado con esquemas en los cuales las dosis son mayores, razón que obliga a prolongar el intervalo de tiempo entre ciclo y ciclo, requiriendo de 5 a 8 meses para concluir la fase de inducción ; lo cual constituye un factor importante para el control de la enfermedad.

En cuanto a los periodos de sobrevida el esquema no demuestra ser superior a los obtenidos con otros esquemas (20 meses), dato que no podemos evaluar en forma adecuada puesto que un 67% abandonaron el tratamiento. Sin embargo, en relación a los pacientes que continúan vivos, podemos observar que los periodos de sobrevida son largos, aunque reiteramos que no son evaluables.

El porcentaje tan alto de abandono constituye un problema que sumado

a los ya mencionados (variedad histológica, patrón de crecimiento, estadio clínico inicial, etc.) disminuyen la eficacia de cualquier esquema utilizado, por lo que es importante tratar de analizar las causas que motivan al paciente a dejar el tratamiento.

Es fundamental hacerle comprender al paciente que el hecho de diagnosticarle cualquier tipo de cancer, no implica necesariamente una sentencia de muerte a corto plazo, existiendo alternativas de tratamiento con posibilidades de curación. Cuanto más conozca el paciente su enfermedad, mayor será la cooperación que tendremos de él; y es en éste tipo de enfermedades en las que la relación Medico-Paciente debe comprenderse en todo lo que implica, no solamente a nivel Hospital y / o consultorio, sino a nivel ambiente familiar, laboral, social y hasta económico; no para tratar de resolver todos los problemas que - en un momento dado el padecimiento pudiera provocar, sino para entenderlos y buscar una solución juntos, para tratar de evitar el abandono. La mayoría de las veces no tomamos en cuenta éstos aspectos que para la calidad de vida que pretendemos ofrecerle, muchas veces para el paciente son más importantes que su misma enfermedad.

Para poder solucionar estos puntos, es de vital importancia ofrecer terapia de apoyo al mismo tiempo que se utilice cualquier esquema, pues de ello depende proporcionar al paciente un estado anímico más dispuesto a la colaboración.

Por otra parte, el estudio demuestra que el esquema reúne las características necesarias para considerarlo útil a la población que atiende la Institución, ya que controla la enfermedad con buen porcentaje de respuesta, el acceso fácil a los medicamentos en forma más o menos regular, el costo relativamente bajo de los medicamentos comparado con esquemas más complicados, haciéndolo accesible a la mayor parte de la población tratada; y un punto más a

favor, es su baja toxicidad.

Para concluir, debemos mencionar que la búsqueda del esquema idóneo que controle la enfermedad y los estudios para poder llegar a curarla no han concluido; y sólo podemos esperar que los avances para comprender el sistema inmune y el papel de los moduladores de la respuesta inmune, puedan ser aplicados en una terapia más avanzada y ofrecer una mayor esperanza a los pacientes con linfoma maligno.

## B I B L I O G R A F I A

1. Ackerman's Surgical Pathology. Cap. 20, Pags: 1178-1227.
2. Barton., J.H., et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the tonsil. A clinicopathologic study of 65 cases. *Cancer* 53: 86-95, January 1984.
3. Bernard, C.W., et al. N.I.H. Conference. A multidisciplinary approach to non-Hodgkin's lymphomas. *Annals of Internal Medicine* 94: 218-235, February 1981.
4. Bernard, C.W., et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Reproducibility of major classification systems. *Cancer* 55: 91-95, January 1985.
5. Bonadonna, G., et al. Non-cross-resistant combinations in stage IV non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treatment Reports* 61, 6: 1117-1123, Sep. 1977
6. Borowitz, M.J., et al. Multiinstitution study of non-Hodgkin's lymphomas using frozen section immunoperoxidase. The Southeastern Cancer Study Group Experience. *Blood* 63, 5: 1147-1152, May 1984.
7. Bunn, P.A., et al. Prospective staging evaluation of patients with cutaneous T-cell lymphomas. Demonstration of a high frequency of extracutaneous dissemination. *Annals of Internal Medicine* 93: 223-230, August 1980.
8. Cabanillas, F., et al. Improvement in complete response rate, duration of response and survival with adriamycin combination chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. A prognostic factor comparison of two regimens. *Medical and Pediatric Oncology* 4: 321-331, 1978.
9. Cabanillas, F., et al. Sequential chemotherapy and late intensification for malignant lymphomas of aggressive histologic type. *The American Journal of Medicine* 74: 382-388, March 1983.
10. Canellos, G.P. et al. Chemotherapy of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 42: 932-940, August Supplement 1978.
11. Davis, H.L. and D.D. von Hoff. Evaluation and role of single chemotherapeutic agents in adult non-Hodgkin's lymphoma. *Recent Results Cancer Res.* 65: 129-244, 1978.
12. Doggetl, R.S., et al. The immunologic characterization of 95 nodal and extranodal diffuse large cell lymphomas in 89 patients. *Am J Pathol.* 115: 245-252, May 1984.

13. Durant, J.R., et al. BCNU with and without ciclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) and cycle-active therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treatment Reports* 61, 6: 1085-1096, September 1977.
14. Edelson, Richard L. Cutaneous T-cell lymphomas. *J. Dermatol Surg Oncol.* Pags. 18-64.
15. Frei III, Emil, et al. New approaches to the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer treatment Reports* 61, 4: 1209-1217, September 1977.
16. Fujitani, T., et al. Radiochemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in palatine tonsil. *Cancer* 54: 1288-1292; October. 1984.
18. Garrett, T.J., et al. Cyclophosphamide L 2 protocol, a combination chemotherapeutic regime for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat. Rep.* 61: 7-16, Feb. 1977.
19. Kim, H., et al. Signet ring cell lymphoma. A rare morphologic and functional expression of nodular (follicular) lymphoma. *The American Journal and Surgical Pathology* 2, 2: 119-132; June 1978.
20. Kim, H., et al. Malignant lymphoma with a high content of epithelioid histiocytes. A distinct clinicopathology entity and a form of so-called "Lennert lymphoma". *Cancer* 41: 620-635, February 1978.
21. L'Hoste, R.J., et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Cancer* 54: 1397-1406, October 1984.
22. Lim, F.E., et al. Factors in the prognosis of gastric lymphoma. *Cancer* 39: 1715-1720, April 1977.
23. Lister, T.A., et al. Combination chemotherapy for advanced non-Hodgkin's lymphoma of unfavourable histology. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1: 107-112, April 1978.
24. Loui, J., et al. Immunodeficiency and the pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin. Oncol.* 7: 267, 1980.
25. Luce, J.K., et al. Combined cyclophosphamide, vincristine and prednisone therapy of malignant lymphoma. *Cancer* 23: 306-317, August 1971.
26. Lukes, R.J. and Collins, R.D. Immunologic characterization of human malignant lymphoma. *Cancer* 34: 1488-1503, October 1974, Supplement.
27. Magrath, I.T., et al. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's lymphomas and lymphoblastic lymphomas) in children and young adults. *Blood* 63, 4: 1102-1111, May 1984.
28. Malpas, J.S. Lymphomas in children. *Seminar in Hematology* 19, 4, Oct 1982.
29. Miller, T.P., et al. Initial chemotherapy for clinically localized lym-

- phomas of unfavourable histology. *Blood* 62, 2: 413-418, August 1983.
30. Najen, A.Z., et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the duodenum. Case report and literature review. *Cancer* 54: 895-898, September 1984.
  31. Nissen, N.I., et al. Overview of four clinical studies of chemotherapy for stages III and IV non-Hodgkin's lymphoma by the Cancer and Leukemia group B. *Cancer treat. Rep.* 61, 6: 1097-1107, September 1977.
  32. Norbut, A.M., et al. Lymphoepithelioid cellular lymphoma (Lennert's lymphoma) in association with malignant lymphoma, histiocytic type. *Am J. Clin. Pathol.* 71, 4: 597-602, April 1980.
  33. Parlier, Y., et al. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and the contribution of adriamycin in the treatment of adult non-Hodgkin's lymphomas. A report of 131 cases. *Cancer* 50: 401-409, August 1982.
  34. Percy, C., et al. Non-Hodgkin's lymphomas. Application of the international classification of Diseases for oncology (ICD-O) to the Working Formulation. *Cancer* 54: 1435-1438, October 1984.
  35. Pitman, S.W., et al. Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: effect of alkalinization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer treatment Rep.* 61, 4: 695-701, July 1977.
  36. Rappaport, H. Tumors of the hematopoietic system. In *Atlas of Tumor Pathology*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1966. Sec. III, Case 8.
  37. Rodriguez, V., et al. Combination chemotherapy (CHOP-Bleo) in advanced (non-Hodgkin's) malignant lymphoma. *Blood*, 49, 3: 325-333, March 1977.
  38. Rosenberg, Saul A. Non-Hodgkin's lymphoma. Selection of treatment on the basis of histologic type. *The New England Journal of Medicine* 301, 17: 924-928, October 25, 1979.
  39. Rossf, A.H., et al. A kinetically designed chemotherapeutic regimen for advanced refractory lymphoma patients. *Medical and Pediatric Oncology* 4: 133-139, 1978.
  40. Rotemberg, Z., et al. Elevation of serum lactic dehydrogenase level as an early marker of occult malignant lymphomas. *Cancer* 54: 1379-1381, October 1984.
  41. Sackman, Muriel F., et al. Comparison of two consecutive trials for treatment of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 54: 2863-2868, Dec. 1984.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

42. Skim, D.S., et al. Primary gastric lymphoma. An analysis with emphasis on prognostic factors and radiation therapy. *Cancer* 52: 2044-2048, December 1983.
43. Skariu, A.T., et al. Combination chemotherapy of advanced non-Hodgkin's lymphoma with bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone (BACOP). *Blood* 49, 5: 759-770 May 1977.
44. Sotto, J.J., et al. Chemotherapy in non-Hodgkin'd malignant lymphomas - according to potential evolutive groups. *Recent Result. Cancer Res.* 65: 149-149, 1977.
45. Warrenton, Virginia, Workshop for the classification of non-Hodgkin's lymphomas. 9: 4-5, 1975.
46. Weinstein, H.J., et al. APO therapy for malignant lymphomas of large cell "histiocytic" type of childhood. Analysis of treatment results for 29 patients. *Blood* 64, 2: 422-426, August 1984.
47. Williams, W.J., et al. Hematology, Section eight. Chap. 117, 118, 119, 120, Pags: 1003-1060, 3rd. edition.
48. Wintrobe, Maxwell M., et al. Clinical Hematology, Part IV, Section 1, Chap 60, Pags: 1447-1482, Section 3, Chap. 69, Pags: 1618-1725, 8th edition.
49. Yao-Shi Fu et al., Lymphosarcoma of the small intestine. A clinicopathologic study. *Cancer* 29: 645-659, March 1972.
50. Rosemberg, S.A., et al. California Medicine. The Western Journal of Medicine 113: 23-38, October 1970.
51. Gonzalez, R.C., et al. Rev. Invest. Clínica. Vol. XX, No. 3-4, Pag: 378, Julio-Diciembre 1968.
52. Philip Rubin. Comment: The Reclassification of Hodgkin's Disease. *JAMA* Vol. 222, No. 10: 1303, Dec. 4 1972.
53. De Vita, V.T. and Canellos, G.P. Treatment of lymphomas. Pags. 196.