

## **Linfomas No Hodgkin**

Autores: Dr. Delvys Rodríguez Abreu, Dr. Elias Gracia Medina, Dr. Carlos M. Díaz Salas, Dr. Fernando Areces Delgado, Dra. Ana V de la Torre, Dr. Julio Jiménez, Dra. Lourdes Pérez.

### **Incidencia**

Los linfomas no Hodgkin (LNH) abarcan diversas neoplasias de origen linfoide que se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea (o sublínea) linfoide como resultado de mecanismos patogénicos diferentes (linfocitos B o T y más raramente en las células NK). Constituyendo así un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos. Tienen rasgos diferenciales epidemiológicos, etiológicos, clínicos, biológicos y respuesta predecibles a los tratamientos actuales.

Los LNH constituyen la 5ta causa de cáncer en incidencia y mortalidad en el hombre y la 4ta en mujeres. La enfermedad es frecuente en personas mayores de 30 años, edad media al diagnóstico de 65 años y mayor frecuencia en el sexo masculino. Su etiología es desconocida. Existe un incremento del riesgo en pacientes con desordenes de la inmunidad, como en la Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Wiskott-Aldrich y los trasplantados. La infección por el virus de Epstein Barr se asocia al 97 % de los pacientes con Linfoma de Burkitt endémico y al 20-30% de los casos esporádico. El virus de HTLV-1, es la causa de la leucemia/linfoma T del Adulto, endémica en el Caribe, Sudamérica, América Central y África Tropical. Los pacientes con SIDA tienen una mayor incidencia de linfomas. Los linfomas gástricos asociados a mucosa (MALT) se asocian a la presencia de la bacteria helicobacter pylori en el 90% de los casos de bajo grado.

La historia natural es ampliamente variable, dependiendo del grado de malignidad del tumor. Los LNH de bajo grado tienen un crecimiento generalmente lento, con una supervivencia media de 6 a 10 años y donde el tratamiento, aunque ofrece un beneficio sintomático, tiene, en general poco impacto en la supervivencia. Los LNH de alto grado tienen un comportamiento más agresivo, pero la remisión completa al tratamiento es frecuente, con una tasa de curaciones de alrededor del 50%.

Dada la dificultad diagnóstica que presentan algunos LNH, es conveniente que el estudio histológico sea realizado por patólogos expertos.

### **SISTEMATICA DIAGNOSTICA:**

#### **A. Anámnesis:**

1. Sobre todo encaminado a la búsqueda de síntomas B ( ver clasificación de Ann Arbor)

#### **B. Examen físico:**

- Examen físico cuidadoso, con atención a cadenas ganglionares periféricas, bazo, hígado y anillo de Waldeyer tomando en cuenta el PS.

C. Exámenes complementarios de laboratorio Clínico:

- Estudios de rutina de laboratorio (Hemograma completo, hemoquímica, VSG, LDH,  $\beta$ -2 microglobulina)
- Electroforesis de proteínas si disponibilidad
- Serologías para VHC, VHB y HIV
- Examen de la médula osea (aspirado y biopsia)

D. Estudios Imagenológicos:

- Rx de Tórax AP y Lateral y Tac de torax
- Ultrasonido Abdominal, Tomografía de Abdomen y Pelvis.

***Estudios Opcionales, según los casos:***

- Gastroscofia en todos los casos con síntomas gastrointestinales o localización en ORL.
- Considerar panendoscopia en los linfomas del manto
- Ecoendoscopia en los casos de linfoma MALT o gástrico.
- RNM cerebral
- Scan con Gallium - 67.
- Punción lumbar en linfomas agresivos

**ESTADIAMIENTO**

- El estadiamiento se debe realizar utilizando los criterios de Ann Arbor( ver HDG).
- Para la estadificación es necesario un diagnóstico adecuado basado en estudio histopatológico de una muestra representativa del tumor, con preferencia ganglio linfático o tejido extraganglionar afectado. La citología aspirativa con aguja fina sola, no se recomienda para realizar el diagnóstico. En todos los casos se debe realizar estudios inmunofenotípicos como: En estudio de parafina CD20 (L 26/Pan B), CD3, CD5, CD10. Análisis de marcadores de superficie celular por citometría de flujo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10. En caso de difícil diagnóstico (15-25%) de los casos es necesario realizar estudios especiales: inmunoglobulinas, reordenamiento genético de receptores de células T, alteraciones cromosómicas o expresiones de oncogenes.

**TERAPEUTICA:**

Según el tipo histológico, ver a continuación.

**Linfomas Foliculares**

Constituyen alrededor de un tercio de todos los LNH. Es común en pacientes adultos generalmente mayores de 50 años. La enfermedad se caracteriza por responder inicialmente al tratamiento, seguido de recaídas, en algunos casos asociados con transformación histológica a LNH de alto grado. La supervivencia de estos pacientes oscila por lo general entre 8 y 12 años. Son generalmente incurables aunque por lo general sensibles a los tratamientos de quimioterapia. El reordenamiento del gen bcl-2 se encuentra presente en más del 90% de los casos.

**Diagnóstico inmunofenotípico y citogenética**

- CD20+, CD 23+/-, CD5-, CD43-, CD10+/- y bcl-2+, CICLINA D1-.
- Determinación de la t(14; 18)(q32;q21)

## Índice pronóstico para los linfomas foliculares (FLIPI)

Factores de riesgo	Grupo de riesgo	No. de factores
1. Edad > 60 años	Bajo	0-1
2. Hb < 12 g/dl	Intermedio	2
3. LDH > normal	Alto	≥3
4. Stadio >II		
5. No de regiones ganglionares > 5		

Tratamiento de los linfomas foliculares		
Extencion de la enfermedad		Tratamiento
<b>Enfermedad Localizada. Etapa I y II, no más de 2 estaciones ganglionares contiguas</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia locoregional sobre campo afecto con 30 a 36 Gy.</li> <li>• Quimioterapia seguida de Radioterapia</li> <li>• Radioterapia campo extendido.</li> <li>• Observación: debe ser elegida sólo cuando el campo de radioterapia produce toxicidad importante.</li> </ul>
La QTP seguida de RTP ha mejorado el intervalo libre de enfermedad pero no la supervivencia global		
Tratamiento de los linfomas foliculares (Cont.)		
Extencion de la enfermedad		Tratamiento
<b>Enfermedad diseminada. Etapas III y IV. Etapa II Bulky abdominal</b>	Pacientes asintomático y sin pancitopenia	Se recomienda observación
	Pacientes con síntomas o evidencia de progresión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusión en ensayos clínicos</li> <li>• Monoquimioterapia o de Combinación. (Clorambucil, CVP)</li> <li>• Radioterapia Local (paliación de síntomas locales)</li> <li>• <b>Rituximab + Quimioterapia (R-CHOP, R-CVP)</b></li> </ul>
<b>Pacientes &lt;60 años, FLIPI &gt;2, enfermedad con progresión rápida o muy sintomática o con importante componente de células grande gado III</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Considerar R-CHOP más rituximab de mantenimiento por un año.</b></li> </ul>
<b>Enfermedad en progresión o recaída</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusión en ensayo clínico.</li> <li>• Monoquimioterapia ó de combinación.</li> <li>• Rituximab + quimioterapia</li> <li>• Rituximab monoterapia.</li> <li>• Radioinmunoterapia.</li> <li>• Radioterapia locoregional.</li> </ul>

## LINFOMAS DE ZONA MARGINAL.

Los linfomas de zona marginal (LZM) son un grupo de diversas entidades que incluyen los LZM con afectación ganglionar, los LZM con afectación extraganglionar, también llamados linfomas del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y los LZM esplénicos.

### Linfoma gástrico MALT.

El cuadro clínico usualmente es un cuadro digestivo de dolor en epigastrio y dispepsia. Cuando se localiza en el estómago se relaciona con la infección del *Helicobacter pylori*. Para el diagnóstico es necesario añadir a los estudios antes citados la endoscopia. El diagnóstico inmunofenotípico del linfoma gástrico MALT típico es CD5-, CD10-, CD20+, CD23±, CD 43±.

Citogenética: t(11;18), importante porque de tenerla disponible en algún caso, contraindicaría la antibioticoterapia por resistencia a tan tratamiento.

### Tratamiento.

Extensión de la enfermedad		Tratamiento
Etapa IE y II	H. Pylori positivo.	Tratamiento antibiótico en combinación con un inhibidor de la secreción gástrica.
	H. Pylori negativo.	Considerar antibiótico terapia para h. pylori ó radioterapia (30-33 Gy). Rituximab si RTP esta contraindicada
Etapa III/IV. Tratamiento a pacientes en las siguientes condiciones	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síntomas.</li><li>• Sangramiento gastrointestinal.</li><li>• Fallo de la función de un órgano vital.</li><li>• Enfermedad voluminosa (<b>bulky</b>).</li><li>• Progresión de la enfermedad durante 6 meses ó más.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Monoquimioterapia ó de combinación.</li><li>• Radioterapia locoregional.</li><li>• Ver Linfoma Folicular.</li></ul>

Seguimiento de los pacientes con endoscopia y biopsia a los tres meses.

### Conducta en base a los resultados:

Resultado	Conducta
H. Pylori y Linfoma negativo	<b>Observación</b>
H. Pylori Negativo y linfoma positivo	- Observación (asintomático). - Radioterapia (sintomático).
H. Pylori Positivo y Linfoma Negativo o Positivo	- Segunda línea de antibiótico. - Si progresión: Radioterapia

Evaluación con endoscopia y biopsia a los 6 meses.

**Conducta en base a los resultados:**

Resultado	Conducta
H. Pylori Negativo y Linfoma Positivo	- Radioterapia si no se había irradiado. - Quimioterapia de combinación o monoquimioterapia.
H. Pylori Positivo y linfoma Negativo	- Antibioticoterapia.
H. Pylori Positivo y Linfoma Positivo	- Radioterapia a pacientes sin radioterapia anterior. - Monoquimioterapia ó de combinación ± rituximab. - Cirugía, gastrectomía parcial ó total + radioterapia.

**Linfoma MALT no gástrico.**

**Etapas IE-II.**

**Tratamiento.**

- Radioterapia locoregional (20-30 Gy). La cirugía puede ser considerada en algunos sitios como pulmón, mama, piel, tiroides, colon e intestino delgado, con ó sin radioterapia.
- Si recaída se trata como linfoma folicular.

**Etapas III y IV.**

- Radioterapia locoregional.
- Terapia para etapa avanzada de linfoma folicular.

**Linfoma esplénico de la zona marginal.**

Es frecuente la toma de médula ósea y la esplenomegalia, generalmente sin adenopatías. Los pacientes con virus de la hepatitis C logran remisión después del tratamiento contra el virus, pero aquellos pacientes que no presentan el virus, no responden al interferón; la esplenectomía puede lograr remisiones prolongadas. Si existe progresión se trata con el mismo tratamiento de los linfomas foliculares.

**LINFOMAS DEL MANTO.**

Representan aproximadamente el 6% de todos los LNH. Fue considerado como un linfoma indolente, pero presenta características también de los agresivos al ser su crecimiento rápido. Afecta pacientes con edad media de 60 años y principalmente del sexo masculino. Se diagnostica generalmente en estadio diseminado, con frecuencia toma el intestino. Es el linfoma con más corta supervivencia y tiempo libre de progresión entre todos los subtipos.

**Diagnostico**

- Inmunofenotípicamente son CD5+, CD19+, CD20+, CD43+, Ciclina D1+. CD10- y CD23-
- Presencia de la t(11; 14)(q13;q32)

**Tratamiento.**

Extensión de la enfermedad	Tratamiento
<b>Etapas I, II (excepcional).</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inclusión en Ensayos clínicos.</li><li>• Quimioterapia en combinación (R-CHOP-14, R- EPOCH) + Radioterapia</li></ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia sobre campo afecto (30-36 Gy).</li> </ul>
<b>Etapas III, IV.</b>	<b>Paciente &lt; 65 años</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia (R-Hyper-CVAD, R-CHOP-14, R-CHOEP)</li> <li>• Inclusión en Ensayos clínicos con HDQ+ trasplante</li> </ul>
	<b>Paciente ≥ 65 años</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusión en Ensayos clínicos</li> <li>• Combinación de quimioterapia ± Rituximab. (CHOP-14, CVP, Clorambucil)</li> <li>• Observación sólo en casos selectos.</li> </ul>

**Nota:** En los pacientes que logran remisión completa, se valorará trasplante autólogo de médula ósea en dependencia de la disponibilidad del centro.

**Segunda línea de tratamiento (si no se logra la remisión):**

- Se deben discutir cada caso en particular.
- Inclusión en Ensayos clínicos.

**LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B.**

Son los más comunes dentro de las neoplasias del tejido linfóide en el adulto. Representan aproximadamente el 40% de los LNH. Dentro de los de células grandes el 75% son B y el 25 % son de células T. Los linfomas primarios extraganglionares son la forma más frecuente, un tercio están en etapa localizada, y aparece en cualquier edad pero preferentemente en edad media y avanzada.

**Diagnóstico inmunofenotípico:**

- En estudio de parafina CD20+, CD19+, CD20+, expresión del BCL-6 (40%) y reordenamiento BCL-2 (30%)

**Índice de Pronóstico Internacional. (IPI)**

<b>Todos los pacientes</b>	<b>Riesgo</b>	<b>No de Factores</b>	<b>Ajustado a la edad Solo ≤ 60 años</b>	<b>Riesgo</b>	<b>No de factores</b>
- Edad Mayor de 60 años. - Etapa III o IV. - Niveles séricos de LDH > N. - Estado funcional 2-4. - Etapa Clínica III o IV. - Sitios extralinfáticos más de 1 sitio.	<b>Bajo</b>	<b>0-1</b>	-Etapa III ó IV. -Niveles séricos de LDH elevados. -Estado funcional 2-4.	<b>Bajo</b>	<b>0</b>
	<b>Bajo intermedio</b>	<b>2</b>		<b>Bajo intermedio</b>	<b>1</b>
	<b>Alto intermedio</b>	<b>3</b>		<b>Alto intermedio</b>	<b>2</b>
	<b>Alto</b>	<b>4-5</b>		<b>Alto</b>	<b>3</b>

**Tratamiento:**

<b>Extensión de la enfermedad</b>		<b>Tratamiento</b>
<b>ETAPA I y II</b>	<b>No Bulky sin factores de riesgo:</b>	R-CHOP 3-4 ciclos + radioterapia locoregional (30-40 Gy).

	<b>No Bulky , con factores de riesgo:</b>	R-CHOP 6-8 ciclos
	<b>Bulky <math>\geq</math> de 10</b>	R-CHOP 6-8 ciclos $\pm$ radioterapia locoregional (30-40 Gy).
<b>ETAPA III y IV</b>	<b>IPI 0-1: Para pacientes &gt; de 60 años</b>	R-CHOP 6-8 ciclos, R-CHOP-14 6-8 ciclos
	<b>IPI 0-1 Para pacientes <math>\leq</math> de 60 años</b>	R-CHOP 6-8 ciclos, R-CHOP-14 6-8 ciclos
	<b>Índice Pronóstico Internacional <math>\geq</math> 2</b>	R-CHOP-14 6-8 ciclos R-CHOEP 6-8 ciclos Ensayo clínico con terapia de altas dosis.

- Nota:** 1. En los linfomas testiculares debe irradiarse el testículo contralateral a 30-36 Gy.  
2. En los que exista toma de testículos, senos paranasales, médula ósea y epidural, retroperitoneo voluminoso, se hará profilaxis del Sistema Nervioso Central con 4 a 8 dosis de methotrexate con ó sin citarabina intratecal durante el tratamiento.

#### **Si Remisión Completa:**

- Seguimiento cada 3 meses por 2 años y después cada 6 meses por 3 años.

#### **Si Respuesta Parcial:**

- Quimioterapia a altas dosis con ó sin trasplante de médula ósea.

#### **Linfoma primario del mediastino de células grandes**

Es considerado una entidad patológica independiente. Se caracteriza por la proliferación difusa de grandes células con citoplasma claro y variable grado de esclerosis. Predomina en. Sexo femenino, entre las edades de 25-40 años. Se acompaña casi siempre de síntomas y en un 30% a 40% con Síndrome de obstrucción de la vena cava superior (SVC).

#### **TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADA.**

- Se recomienda el régimen MACOP-B o similares + Radioterapia
- R-CHOP-14 6-8 ciclos +/- RTP
- Rituximab + EPOCH (etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina. Categoría 2 A).<sup>10,14</sup>

#### **TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA.**

- ICE: Ifosfamida, carboplatino, etoposido.
- DHAP: Dexametasona, Cisplatino, citarabina.
- MINE: Mesna, ifosfamida, mitoxantone, etoposido.
- ESHAP: Etoposido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino.
- MiniBEAM: Carmustine, etoposido, citarabina, melfalan.

#### **LINFOMA LINFOBLÁSTICO.**

Representa entre el 2% y el 4% de los LNH. Clasificado como de alta agresividad, con una tendencia a la infiltración de médula ósea y sistema nervioso central este ultimo hasta en el 20% de los casos. Clínicamente afecta con frecuencia a los hombres jóvenes y se presenta con toma de mediastino y supradiafragmática provocando (SVC).

**Inmunofenotipo:**

- Linfoblástico de células B: CD10+, CD19 +, CD20 ±.
- Linfoblástico de células T: CD1a ±, CD2+, CD3±, CD7+.

**Diagnóstico.**

Además de los estudios esenciales generales para los linfomas debemos realizar para este tipo de linfoma:

- Punción Lumbar y estudio del líquido cefalorraquídeo.

**Tratamiento:**

El mismo de la Leucemia Aguda Linfoblástica:

- Altas dosis de ciclofosfamida, antraciclina y estándar de vincristina, L- asparginasa, + profilaxis del Sistema Nervioso Central con quimioterapia intratecal y Radioterapia.
- Esquema de HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametazona + methotrexate y citarabina).

Los pacientes de peor pronóstico se pueden considerar candidatos para trasplante de médula ósea tanto autólogo como alogénico.

**LINFOMA DE BURKITT.**

Tumor agresivo que infiltra médula ósea y sistema nervioso central. Se asocia a la infección por el virus de Epstein Barr así como también frecuentemente a la infección con VIH. Tiene alto riesgo de presentar durante la terapia síndrome de lisis tumoral.

**Diagnóstico inmunofenotipo y citogenético:**

- CD20+, CD10+, CD5-, CD3-, expresión de c-myc,
- Presencia de la t(8;14)(q24;q32), EBV 30% en los no endémicos y 100% en el endémico

**Tratamiento:**

- Combinación de quimioterapia que incluye terapia intensiva con agentes alquilantes más antraciclinas, altas dosis de methotrexate y quimioterapia intratecal.
- Ensayo clínico, que incluye trasplante de médula ósea autólogo o alogénico.

**Esquemas recomendados:**

- CODOX-M: Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, altas dosis de methotrexate.
- HyperCVAD: Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametazona + methotrexate y citarabina.

**MICOSIS FUNGOIDES Y SÍNDROME DE SÉZARY.**

La micosis fungoides y el síndrome de Sézary parecen ser manifestaciones distintas de una sola entidad neoplásica. El diagnóstico de micosis fungoides es difícil de realizar al inicio de la enfermedad. Los pacientes por lo general son mayores de 40 años. Esta tiene 3 etapas: una inicial premicótica inflamatoria, continúa con una fase de placas y termina con una



tumoral. Histológicamente hay infiltración de la epidermis y parte superficial de la dermis por células T neoplásicas.

El Síndrome de Sézary se manifiesta por una eritrodermia exfoliativa generalizada, además, hay una leucemia de células de Sézary. Pueden estar circulando células de Sézary hasta un 25 % en casos de micosis fungoides. Es un proceso de las células T periféricas CD4+.

### **Clasificación TNM.**

#### **Tumor primario (T):**

**T1:** Parches eczematosos, pápulas o placas limitadas que cubren menos del 10% de la superficie de la piel.

**T2:** Parches eritematosos, pápulas o placas generalizadas que cubren el 10% o más de la superficie de la piel.

**T3:** Uno ó más tumores.

**T4:** Eritrodermia generalizada.

**Nota:** Cuando existe más de una de las variables, se clasifica con la mayor de ellas.

#### **Ganglios linfáticos (N):**

**N0:** Ganglios linfáticos periféricos con clínica y patología negativa.

**N1:** Ganglios linfáticos periféricos con clínica positiva y patología negativa de infiltración de linfomaT de células cutáneas.

**N2:** Ganglios linfáticos periféricos con clínica negativa y patología positiva.

**N3:** Ganglios linfáticos periféricos con clínica y patología positiva.

#### **Metástasis (M):**

**M0:** No hay complicación de órganos viscerales.

**M1:** Complicación visceral (debe tener confirmación de patología).

**B :** Complicación de la sangre.

**B0:** Menor de 5 % de linfocitos atípicos.

**B1:** Mayor ó igual al 5% de linfocitos atípicos.

#### **Clasificación por Etapas:**

**Estadío I A:** T1 N0 M0.

**Estadío I B:** T2 N0 M0.

**Estadío II A:** T1 ó T2 N1 M0.

**Estadío II B:** T3 N0 ó N1 M0.

**Estadío III :** T4 N0 ó N1 M0.

**Estadío IV A:** Cualquier T, N2 ó N3 M0.

**Estadío IV B:** Cualquier T, cualquier N M1.

### **Tratamiento.**

#### **Etapas I y II:**

#### **Opciones:**

1. **PUVA:** Psoralen más radiación con luz ultravioleta, requiere la administración de 8 methoxypsoralan a 0.6 mg X kg de 1 ó 2 horas antes de la luz ultravioleta. Se administra

tres veces por semana como mínimo por 3 meses y máximo 6 meses. Después de lograr una respuesta se puede administrar el tratamiento cada 3 semanas, esta se puede combinar con interferón alfa.

2. **TSEB:** Irradiación total de la piel con haz de electrones.
3. **Mecloretamida tópica (mostaza Nitrogenada) ó BCNU:** Mostaza nitrogenada a 10 mg disueltos en 50 ml de agua para aplicación tópica en la piel. BCNU de 10 a 40 mg por litro disuelto en alcohol.
4. **Radioterapia con haz de electrones ú ortovoltaje:** para áreas sintomáticas o voluminosas.
5. **Interferón alfa:** sólo o en combinación de 3 a 6 millones 2 o 3 veces por semana durante dos años.
6. **Retinoides orales:** Bexaroteno a 300mg por m<sup>2</sup> con alimentos, dosis única por 12 semanas. Sólo ó unido a otra terapia local.
7. **Ensayo Clínicos:** anticuerpos monoclonales.

### **Estadío III y IV**

A las opciones de tratamiento anteriores, se le añade el uso de quimioterapia sistémica de agente único ó de combinación: methotrexate, clorambucil, VP-16, ciclofosfamida, doxorubicina, fludarabina y prednisona.

Otra opción son los Ensayos Clínicos con anticuerpos monoclonales, interleukinas y altas dosis de quimioterapia con trasplante de medula.

### **LINFOMA Y SIDA.**

Los pacientes con el virus de inmunodeficiencia adquirida, tienen una alta incidencia de linfomas. Su aparición se asocia a un pronóstico muy malo. En estos individuos generalmente la enfermedad aparece en estadio avanzado, suele tener afectación extraganglionar y toma frecuente de médula ósea, hígado, sistema nervioso central y tracto gastrointestinal con afectación de sitios pocos comunes como corazón, músculo, ano y encías.

Suele tener un comportamiento biológico muy agresivo y generalmente poca respuesta al tratamiento con quimioterapia. Unido a esto se encuentra la comorbilidad asociada al SIDA y lo cual hace aun mas difícil su manejo. Las tasas de supervivencia están sobre las 46 semanas y para los pacientes de peor pronóstico 18 semanas.

Los linfomas asociados al SIDA pertenecen a la siguiente categoría:

- **Linfoma agresivo de células B:**
  - a. Linfoma de células B grandes difusas.
  - b. Linfoma inmunoblástico de célula B.
  - c. Linfoma de células pequeñas no hendidas de Bulkitt ó semejante.
- **Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central.**
- **Linfoma de efusión primaria.**
- **Enfermedad de Castleman plasmablástica multicéntrica.**

#### **Tratamiento:**

- DA-EPOCH. Asociado a el uso de factor de estimulación de colonia de granulocitos (G-CSF).

- CHOP .Asociado a el uso de factor de estimulación de colonia de granulocitos (G-CSF).

## CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LAS ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS

### **Neoplasias de células B:**

- I. **Neoplasia precursora de células B:** leucemia linfoblástica precursora aguda de células B (B. ALL), y linfoma linfoblástico precursor de células B.
- II. **Neoplasia periférica de células B:**
  - A. Leucemia linfocítica crónica de células B y linfoma linfocítico de células pequeñas tipo B.
  - B. Leucemia Prolinfocítica de células B.
  - C. Linfoma linfoplasmacítico.
  - D. Linfoma de células del Manto.
  - E. Linfoma Folicular.
  - F. Linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo MALT.
  - G. Linfoma nodal de zona marginal de células B (de células B  $\pm$  monocitoide).
  - H. Linfoma esplénico de zona marginal ( $\pm$ linfocitos vellosos).
  - I. Leucemia de células peludas.
  - J. Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas.
  - K. Linfoma de células B grandes difuso:
    - (1) Linfoma mediastinal de células grandes.
    - (2) Linfoma de efusión primaria.
  - L. Linfoma de Burkitt.

### **Neoplasias de células T y de supuestas células NK:**

- I. **Neoplasia precursora de células T:** leucemia linfoblástica precursora aguda de células T (T-ALL) y linfoma linfoblástico precursor de células T (LBL).
- II. **Neoplasias de células *natural killer* (NK) y células T periféricas:**
  - A. Leucemia linfocítica y leucemia prolinfocítica crónica de células T.
  - B. Leucemia linfocítica granular de células T.
  - C. Micosis fungoide y síndrome de Sézary.
  - D. Linfoma periférico de células T, sin alguna otra caracterización.
  - E. Linfoma hepatoesplénico de células T gamma y delta.
  - F. Linfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de células T.
  - G. Linfoma angioinmunoblástico de células T.
  - H. Linfoma extranodal de células T y de células MN, tipo nasal.
  - I. Linfoma intestinal de células T, de tipo enteropático.
  - J. Leucemia y Linfoma de células T en adultos. (HTLV 1+).
  - K. Linfoma anaplásico de células grandes tipo sistémico primario.
  - L. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo cutáneo primario.
  - M. Leucemia agresiva de células MN.

### **Linfoma de Hodgkin (Enfermedad de Hodgkin):**

- I. **Linfoma de Hodgkin nodular rico en linfocitos.**
- II. **Linfoma de Hodgkin clásico.**
  - A. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.

- B. Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.
- C. Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta.
- D. Linfoma de Hodgkin con deplección de linfocitos.

### Clasificación de Ann Arbor para el estadiamiento del LNH

**Estadio I:** Toma de una única área linfática o la toma localizada de un órgano extralinfático (IE).

**Estadio II:** Toma de dos o más regiones ganglionares a un solo lado del diafragma, o de una o más cadenas con toma localizada de un órgano extralinfático a un mismo lado del diafragma.

**Estadio III:** Afectación de cadenas ganglionares a ambos lados del diafragma o afectación localizada de un órgano y cadenas a ambos lados.

**Estadio IV:** Afectación diseminada de una o más estructuras extraganglionares con o sin afectación ganglionar.

**Enfermedad extraganglionar:** Se utilizará el sufijo **E**.

**Enfermedad voluminosa (bulky):** Se usará el sufijo **X**, si existe enfermedad voluminosa:

- Masa mediastínica > 1/3 del ancho del tórax.
- Masa > 10 cm. de diámetro.

**A-** para la ausencia de síntomas.

**B-** para la presencia de síntomas (pérdida de peso de más del 10% del peso corporal, fiebre de + de 38°C inexplicable y sudoración nocturna).

Esquema	Dosis y vía	Día semana	Frecuencia
<b>LEUKERAN-PREDNISONA</b>		Día	Cada 28 días
Leukeran	0.25 mg/Kg. PO	1 - 5	
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> PO	1 - 7	
<b>COP</b>			Cada 28 días
Ciclofosfamida	650 mg/m <sup>2</sup> IV	1	
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV	1	
Prednisona	1.4 mg/m <sup>2</sup> PO	1 - 7	
<b>CHOP</b>			Cada 21 días
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup> IV	1	
Adriamicina	50 mg/m <sup>2</sup> IV	1	
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV	1	
Prednisona	100 mg / PO	1 - 5	
<b>EPOCH</b>			Cada 21 días
Adriamicina	10-15mg/ m <sup>2</sup> /d IC	1 - 4	
Etoposido (Vp-16)	50-65 mg/ m <sup>2</sup> /d	1 - 4	
Vincristina	0,4 mg/ m <sup>2</sup> /d	1 - 4	
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup> IV	5	
Prednisona	60 mg m <sup>2</sup> /d PO	1 - 5	

## Referencias bibliográficas

1. Armitage JO, Match PM. Lee Harris N. Non Hodgkin lymphoma en Cancer: Principles and Practice of Oncology DeVita Jr. Hellman S, Rosenberg S Dalla Favera. 6th Edition. By Lippincott Williams & Wilkins Volume 2. 2001, 2256-315.
2. Freedman AS, Nadler LM. Non Hodgkin's lymphomas in Holland & Frei Cancer Medicine. 5<sup>th</sup> edition. By BCDecker 2000, p.2035-58
3. Elenitoba-Johnson KS, Jaffe ES. Lymphoproliferative disorders associated with ataxia-telangiectasia. J Nat Cancer Inst. 1986; 77-89.
4. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and Helicobacter pylori. Annu Rev Med 1998; (49):289.
5. PDQ. Linfoma No Hodgkin del Adulto (en línea) 2004 (fecha de acceso 5 de Agosto 2004). Disponible en <http://www.cancer.gov>
6. Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G.: From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities? Ann Oncol 9 (6): 1998;9(6).607-12
7. Harris NL, Jaffe ES, Armitage JO, et al.: Lymphoma classification: from R.E.A.L. to W.H.O. and beyond. Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates 1999;13(3): 1-14.
8. NCCN. Practice Guidelines in Oncology. Linfoma no Hodgkin (en línea) Fecha de acceso 5 de Agosto 2004. Disponible en <http://www.nccn.org>
9. Shipp M, Harrington D, Anderson. A predictive model for aggressive non- Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med: 1993(329):87.
10. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood 2004;104:1258-65)
11. Bendandi M, Pileri SA, Zinzani PL. Challenging paradigms in lymphoma treatment. Ann Oncol 2004;15:103-11
12. Cheson BD. What is new in lymphoma? CA Cancer J Clin 2004;54:260-72
13. Bertoni F, Ghielmini M, Cavalli F et al. Mantel Cell lymphoma : New treatments targeted to biology. Clin Lymphoma 2002 ;3 :1-7
14. Horning S. J., Weller E., KyungMann K. Chemotherapy with or without Radiotherapy in Limited-Stage Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. J. Clin. Oncol. 2002;22(15):1\_7
15. Coiffier B., Lepage E. CHOP Chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell Lymphoma. N. Engl. J. Med. 2002; (242): 235-42.
16. Coiffier B, Salles G immunochemotherapy is the standard of care in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004;104:1584-5
17. Coiffier B. Rituximab in the Treatment of Diffuse Large B. Cell Lymphomas. Semin Oncol. 2002 ;(29):30-5
18. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis : a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. Hematologica. 2002;87:1258-64
19. Thomas DA, O'Brien S, Cortes J et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. Blood. 2004;104:1624-30