



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS  
DE GRAN CANARIA  
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**Anexo I**

**D. ESTEBAN PÉREZ ALONSO, SECRETARIO DEL  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS DE  
LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

**CERTIFICA,**

Que el Consejo Ordinario de Departamento de Doctores en su sesión de fecha 27 de enero de 2009, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "Seguimiento a largo plazo de pacientes con linfomas no Hodgkin, tratados con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP)" presentada por el doctorando, Don Adolfo Murias Rosales y dirigida por los Doctores, Don Manuel Sosa Henríquez y Don José M<sup>a</sup> Limiñana Cañal.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 73.2 del Reglamento de Estudios de Doctorado de esta Universidad, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a veintisiete de enero de dos mil nueve.



**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS  
PATOLOGÍA GENERAL Y PROPEDEÚTICA CLÍNICA**



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS  
DE GRAN CANARIA

**TÍTULO DE LA TESIS**

**SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON  
LINFOMAS NO HODGKIN TRATADOS CON  
CICLOFOSFAMIDA, ADRIAMICINA, VINCRISTINA  
Y PREDNISONA (CHOP)**

Tesis Doctoral presentada por:

D. Adolfo Murias Rosales

Dirigida por los doctores:

D. José María Limiñana Canal

D. Manuel Sosa Henríquez

El Director  
(FIRMA)

El Director  
(FIRMA)

El Doctorando  
(FIRMA)

Las Palmas de Gran Canaria mayo de 2010

**D. MANUEL SOSA HENRÍQUEZ CATEDRÁTICO DE MEDICINA  
DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
QUIRÚRGICAS DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE  
GRAN CANARIA**

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de investigación titulado: “SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN TRATADOS CON CICLOFOSFAMIDA ADRIAMICINA VINCRISTINA Y PREDNISONA (CHOP)”, ha sido realizado por D. Adolfo Murias Rosales en el mencionado Departamento bajo su dirección y asesoramiento técnico y que una vez revisada, encuentra apta la presente Memoria para su defensa ante tribunal.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria a 1 de mayo de 2010.

**D. JOSE MARÍA LIMIÑANA CANAL CATEDRÁTICO DE  
BIOESTADÍSTICA DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS  
CLÍNICAS DE LAS UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN  
CANARIA**

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de investigación titulado: “SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN TRATADOS CON CICLOFOSFAMIDA ADRIAMICINA VINCRISTINA Y PREDNISONA (CHOP)”, ha sido realizado por D. Adolfo Murias Rosales en el mencionado Departamento bajo su dirección y asesoramiento técnico y que una vez revisada, encuentra apta la presente Memoria para su defensa ante tribunal.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, extiende el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria a 1 de mayo de 2010.

A mi esposa Carmen como siempre, compañera, protagonista, motor y testigo de mi vida que no perdió la fe en ver el final de esta Tesis.

A mis hijos Delia, Adolfo, Carmen y Guillermo, un orgullo para su padre y que este trabajo sirva de estímulo a cada uno en su especialidad y especialmente a Carmen ya que ha seguido mis pasos en este camino ondulante de la Medicina para que no se desanime y continúe finalizando como hasta ahora todos sus objetivos.

A mis padres Adolfo y Gloria y muy especialmente a mi padre que dondequiera que esté hoy se sentiría muy orgulloso de haber cumplido al final su sueño y yo mi promesa.

A mis suegros Carmen y Sixto que han sido como padres a falta de los míos, por darme ánimo y confianza para la finalización de esta Tesis.



Sirva estas líneas para testimoniar mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que han contribuido a que este trabajo saliera adelante, así:

Al Profesor Doctor Manuel Sosa Henríquez bajo cuya dirección realicé esta Tesis que sin su ayuda y asesoramiento no hubiera podido llevar a cabo.

Al Profesor Doctor José María Limiñana Canal director de la Tesis que sin sus conocimientos en el campo de la estadística este trabajo no hubiera sido posible, dándome además su amistad.

Al Dr. Juan Carlos Díaz-Chico por su ayuda y metodología al comienzo de esta Tesis infundiéndome además ánimo y perseverancia para que llegara a concluirla.

A Domingo Ortega por su trabajo desinteresado en transcribir este trabajo

A Fátima Guillen y Elia García siempre dispuestas a echar una mano en lo que hiciera falta.

Al primer equipo de enfermería de Oncología Lourdes. Toñy, Fidela y Marina que en sus comienzos me dieron ánimo para la realización de este trabajo

A todos y cada uno de los miembros del Servicio de Oncología Médica de Hospital Universitario Insular de Gran Canaria por su incondicional ayuda y apoyo.

Al Dr. José Aguiar Morales por su colaboración en esta Tesis.

Al Dr. Oswaldo Báez y al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria por la ayuda en el estudio histológico.

A los miembros de todos los otros Servicios donde han sido diagnosticados, intervenidos y tratados los pacientes afectos de Linfoma No-Hodgkin del presente trabajo, incluido los Servicios de Cirugía General, Otorrinolaringología, Oncología Médica y Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria y del Hospital General Dr. Negrín.

A los Servicio de Archivo y Documentación del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria y del Hospital General Dr. Negrín siempre disponibles para la revisión de las Historias Clínicas.

A Susana Henríquez por su inestimable ayuda en dar forma y presentación a esta Tesis.

A todas aquellas personas que de un modo u otro han hecho realidad este trabajo.

Y sobre todo a mis pacientes. Sin ellos el presente trabajo no hubiera sido posible.



<b>1 INTRODUCCIÓN</b> .....	9
1.1 Introducción.....	11
1.2 Etiología y Epidemiología.....	11
1.3 Histopatología y clasificación de los linfomas no-hodgkin (Inh).....	17
1.3.1 Clasificación de Rappaport.....	19
1.3.2 Clasificación de Kiel.....	20
1.3.3 Clasificación de Lukes y Collins.....	22
1.3.4 British National Lymphoma investigation classification.....	23
1.3.5 Clasificación de Dorfman.....	24
1.3.6 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO Classification).....	25
1.3.7 Formulación de trabajo para uso clínico (WF).....	26
1.3.8 Validación de la Formulación de trabajo para uso clínico (WF).....	29
1.3.9 Crítica de la Formulación de Trabajo.....	29
1.3.10 Nuevas entidades no incluidas en la WF.....	31
1.3.11 Clasificación Real.....	31
1.3.11.1 Validación de la clasificación Real.....	32
1.4 Clínica de los linfomas no Hodgkin.....	36
1.4.1 Afectación tisular de los Linfomas no Hodgkin.....	40
1.4.2 Afectación ganglionar y extraganglionar de los Linfomas no Hodgkin.....	42
1.5 Estadiaje y diagnóstico de extensión de los linfomas no Hodgkin.....	44
1.5.1 Anamnesis y exploración física.....	45
1.5.2 Estudio de diagnóstico por imagen.....	45
1.5.2.1 Estudio de tórax.....	45
1.5.2.2 Estudio del abdomen.....	46
1.5.2.3 Estudio de la región cérvico-facial y del Sistema Nervioso Central (SNC).....	48
1.5.2.4 Ultrasonografía.....	49
1.5.2.5 Resonancia magnética nuclear (RMN).....	50
1.5.2.6 Gammagrafía.....	50
1.5.2.6.1 Gammagrafía con Galio.....	51
1.5.2.6.2 Gammagrafía ósea.....	52
1.5.2.7 Tomografía emisión de positrones (PET).....	53
1.5.2.8 Anticuerpos monoclonales radiomarcados.....	53
1.5.3 Procedimiento de estadiaje citológico e histológico.....	54
1.5.4 Determinaciones bioquímicas y marcadores tumorales.....	57
1.5.5 Estadiaje del Linfoma no Hodgkin.....	59

1.6 Factores pronósticos.....	60
1.7 Tratamiento de los Linfomas no Hodgkin (LNH).....	62
1.7.1 Linfoma de bajo grado o linfomas indolentes.....	62
1.7.1.1 Linfoma bajo grado estadios iniciales.....	62
1.7.1.2 Linfoma de bajo grado estadios avanzados.....	63
1.7.1.3 Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los Linfomas de bajo grado.....	64
1.7.2 Tratamiento de los LNH de Grado intermedio o agresivo.....	65
1.7.2.1 Tratamiento de los estadios iniciales.....	65
1.7.2.2 Tratamiento de los estadios avanzados.....	66
1.7.2.3 Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los linfomas agresivos...	69
1.7.3 Tratamiento de los LNH de alto grado o de muy alta malignidad.....	70
1.7.3.1 Tratamiento del linfoma de Burkitt.....	70
1.7.3.2 Tratamiento del linfoma linfoblástico.....	72
<b>2 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>75</b>
<b>3 METODOLOGÍA.....</b>	<b>79</b>
3.1 Pacientes.....	81
3.2 Análisis estadístico.....	83
3.3 Recogida de datos clínicos.....	84
3.4 Procesamiento de la muestra en anatomía patológica.....	84
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>89</b>
4.1 Característica clínico patológicas de los pacientes.....	89
4.2 Supervivencia libre de enfermedad (SLE).....	91
4.2.1 Serie.....	91
4.2.2 Edad.....	92
4.2.3 Sexo.....	93
4.2.4 Índice pronóstico internacional (IPI).....	94
4.2.5 Estado funcional (PS).....	95
4.2.6 Lacticodehidrogenasa.....	96
4.2.7 Grado histológico.....	97
4.2.8 Síntomas B.....	98
4.2.9 Numero de regiones ganglionares.....	99
4.2.10 Afectación Bulky.....	100

4.2.11 Número de regiones extraganglionares.....	101
4.2.12 Afectación de la médula ósea.....	102
4.2.13 Estadio.....	103
4.2.14 Numero de ciclos de tratamiento recibidos.....	104
4.2.15 Radioterapia.....	105
4.3 Análisis SLE a los 5 años.....	106
4.4 Análisis SLE a los 10 años.....	108
4.5 Análisis SLE a los 15 años.....	110
4.6 Supervivencia global ( SG ).....	112
4.6.1 Serie.....	112
4.6.2 Edad.....	113
4.6.3 Sexo.....	114
4.6.4 Índice pronóstico internacional.....	115
4.6.5 Estado funcional del paciente.....	116
4.6.6 Láctico deshidrogenasa.....	117
4.6.7 Grado histológico.....	118
4.6.8 Síntomas B.....	119
4.6.9 Numero de regiones ganglionares afectas.....	120
4.6.10 Afectación Bulky.....	121
4.6.11 Número de regiones extraganglionares afectas.....	122
4.6.12 Afectación de la médula ósea.....	123
4.6.13 Estadio.....	124
4.6.14 Número de ciclos de tratamiento.....	125
4.6.15 Tratamiento adyuvante.....	126
4.6.16 Radioterapia.....	127
4.6.17 Tipo de respuesta.....	128
4.7 Análisis SG a los 5 años.....	129
4.8 Análisis SG a los 10 años.....	133
4.9 Análisis SG a los 15 años.....	136
<b>5 DISCUSIÓN.....</b>	<b>141</b>
<b>6 CONCLUSIONES.....</b>	<b>149</b>
<b>7 BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>153</b>



<b>ADN</b>	Acido Desoxirribonucleico
<b>B2MG</b>	Beta 2 Microglobulina
<b>WHO</b>	Clasificación de la Organización Mundial de la Salud
<b>IPI</b>	Índice pronóstico internacional
<b>IL-2</b>	Interleukina 2
<b>LDH</b>	Lactico Deshidrogenasa
<b>LLC</b>	Leucemia Linfática Crónica
<b>LNH</b>	Linfoma No-Hodgkin
<b>LTA</b>	Leucemia Linfoma de Células T del adulto
<b>ICAM</b>	Molécula de Adhesión Intercelular
<b>LFA</b>	Molécula asociada a la función linfocitaria
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PQT</b>	Poliqumioterapia
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RC</b>	Remisión completa
<b>RP</b>	Remisión parcial
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>R.E.A.L.</b>	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>SIDA</b>	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido
<b>SLE</b>	Supervivencia Libre de Enfermedad
<b>SG</b>	Supervivencia Global
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>PET</b>	Tomografía de Emisión de Positrones
<b>TAC</b>	Tomografía Computarizada Axial Computadorizada (RAE)
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VEP</b>	Virus de Epstein-Barr
<b>VLTH</b>	Virus Leucemia Linfoma de células T humana
<b>WF</b>	Working Formulation



**Tabla 1.2.** Enfermedades y determinadas exposiciones que incrementan el riesgo de desarrollar Linfoma de Hodking

**Tabla 1.3.1.** Clasificación de Rappaport (según fue usada por la W.F.)

**Tabla 1.3.2.** Clasificación de Kiel (según fue usada por la W.F.).

**Tabla 1.3.3.** Clasificación de Lukes y Collins (según fue usada por la W.F.)

**Tabla 1.3.4.** British Nacional Lymphoma Investigation Clasification. (Según fue usada por la W.F.)

**Tabla 1.3.5.** Clasificación de Dorfman. (según fue usada por la W.F.)

**Tabla 1.3.6.** Clasificación de la OMS (según fue usada por la W.F.)

**Tabla 1.3.7.** Formulación de trabajo. (W.F.)

**Tabla 1.3.11.** Clasificación REAL

**Tabla 1.3.11.1.** Frecuencia relativa de los diferentes tipos histológicos

**Tabla 1.4.** Lugares de presentación de los LNH

**Tabla 1.4.2.1.** Diagnóstico Diferencial de los Linfomas

**Tabla 1.4.2.2.** Lugares de afectación de los LNH descubiertos por autopsia

**Tabla 1.5.3.** Factores de riesgo de afectación meníngea en los Linfomas

**Tabla 1.5.5.1.** Clasificación por estadio de Ann Arbor

**Tabla 1.5.5.2.** Clasificación de los LNH gastrointestinales de Musshoff

## **METODOLOGÍA**

**Tabla 3.2.1.** Esquema de tratamiento CHOP

**Tabla 3.2.2.** Seguimiento de pacientes

## **RESULTADOS**

**Gráfico 4.2.1.** SLE de la Serie

**Tabla 4.2.2.** Recidiva general según la edad al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.2.** Curva SLE según la edad

**Tabla 4.2.3.** Recidiva general según el sexo al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.3.** Curva SLE según el sexo

**Tabla 4.2.4.** Recidiva general según el IPI al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.4.** Curva SLE según el IPI

**Tabla 4.2.5.** Recidiva general según el estado funcional al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.5.** Curva SLE según el estado funcional

**Tabla 4.2.6.** Recidiva general según la LDH al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.6.** Curva SLE según la LDH

**Tabla 4.2.7.** Recidiva general según el grado histológico al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.7.** Curva SLE según el grado histológico

**Tabla 4.2.8.** Recidiva general según los síntomas B al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.8.** Curva SLE según los síntomas B

**Tabla 4.2.9.** Recidiva general según número de regiones ganglionares afectas al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.9.** Curva SLE según número de regiones ganglionares afectas

**Tabla 4.2.10.** Recidiva general según la afectación Bulky al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.10.** Curva SLE según la afectación Bulky

**Tabla 4.2.11.** Recidiva general según el número de regiones extraganglionares afectas al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.11.** Curva SLE según el número de regiones extraganglionares afectas

**Tabla 4.2.12.** Recidiva general según la afectación de la médula ósea al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.12.** Curva SLE según la afectación de médula ósea

**Tabla 4.2.13.** Recidiva general según el Estadio al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.13.** Curva SLE según el Estadio

**Tabla 4.2.14.** Recidiva general según número de ciclos de tratamiento recibido al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.14.** Curva SLE según número de ciclos de tratamiento recibido

**Tabla 4.2.15.** Recidiva general según hayan o no recibido tratamiento adyuvante al final del seguimiento

**Gráfico 4.2.15.** Curva SLE según hayan o no recibido tratamiento adyuvante

**Tabla 4.2.16.** Recidiva general según hayan recibido o no Radioterapia al final del seguimiento

**Tabla 4.3.1.** Factores pronósticos SLE a los 5 años

**Tabla 4.4.1.** Factores pronósticos SLE a los 10 años

**Gráfico 4.4.1.** Comparación curva SLE respecto al número de regiones ganglionares afectas a los 10 años

**Gráfico 4.4.2.** Comparación curva SLE respecto al número de ciclos a los 10 años

**Gráfico 4.4.3.** Comparación curva SLE respecto a la afectación de médula ósea a los 10 años

**Tabla 4.5.1.** Factores pronósticos SLE a los 15 años

**Gráfico 4.5.1.** Comparación curva SLE respecto al número de ciclos recibidos a los 15 años

**Gráfico 4.5.2.** Comparación curva SLE respecto a la afectación de médula ósea a los 15 años

**Gráfico 4.5.3.** Comparación curva SLE respecto al número de regiones ganglionares afectadas

**Tabla 4.6.1.** Supervivencia Global de la serie

**Tabla 4.6.2.** Exitus según la edad al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.2.** Curva SG según la edad

**Tabla 4.6.3.** Exitus según el sexo al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.3.** Curva SG según el Sexo

**Tabla 4.6.4.** Exitus según el IPI al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.4.** Curva SG según el IPI

**Tabla 4.6.5.** Exitus según Estado funcional al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.5.** Curva SG según el estado funcional

**Tabla 4.6.6.** Exitus según la LDH al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.6.** Curva SG según la LDH

**Tabla 4.6.7.** Exitus según el Grado Histológico al final del seguimiento

Curva SG según el Grado histológico

**Tabla 4.6.8.** Exitus según los Síntomas B al final del seguimiento

Curva SG según los síntomas B

**Tabla 4.6.9.** Exitus según el numero de regiones ganglionares afectas al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.9.** Curva SG según el número de regiones ganglionares afectas

**Tabla 4.6.10.** Exitus según la afectación Bulky al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.10.** Curva SG según la afectación Bulky

**Tabla 4.6.11.** Exitus según el número de regiones extra ganglionares afectas al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.11.** Curva SG según número de regiones extra-ganglionares afectas

**Tabla 4.6.12.** Exitus según la afectación o no de médula ósea al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.12.** Curva SG según la afectación de médula ósea

**Tabla 4.6.13.** Exitus según el Estadio al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.13.** Curva SG según el Estadio

**Tabla 4.6.14.** Exitus según el número de ciclos de tratamiento recibidos al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.14.** Curva SG según el número de ciclos de tratamiento

**Tabla 4.6.15.** Exitus según hayan recibido tratamiento adyuvante o no al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.15.** Curva SG según hayan recibido tratamiento adyuvante o no

**Tabla 4.6.16.** Exitus según hayan recibido o no Radioterapia al final del seguimiento

**Gráfico 4.6.16.** Curva SG según hayan recibido o no Radioterapia

**Tabla 4.7.1.** Factores pronósticos SG a los 5 años

**Gráfico 4.7.1.** Comparación curva SG respecto al número de ciclos a los 5 años

**Gráfico 4.7.2.** Comparación curva SG respecto a los niveles de LDH a los 5 años

**Gráfico 4.7.3.** Comparación curva SG respecto al grado histológico a los 5 años

**Gráfico 4.7.4.** Comparación curva SG respecto al estadio a los 5 años

**Tabla 4.8.1.** Factores pronósticos SG a los 10 años

**Gráfico 4.8.1.** Comparación curva SG respecto al número de ciclos a los 10 años

**Gráfico 4.8.2.** Comparación curva SG respecto a los niveles de LDH a los 10 años

**Gráfico 4.8.3.** Comparación curva SG respecto al estadio a los 10 años

**Tabla 4.9.1.** Factores pronósticos SG a los 15 años

**Gráfico 4.9.1.** Comparación curva SG respecto a la afectación Bulky a los 15 años

**Gráfico 4.9.2.** Comparación curva SG respecto al estadio a los 15 años



## 1.1 INTRODUCCIÓN

Desde la descripción de Thomas Hodgkin<sup>1</sup> en 1.832 de los hallazgos clínicos y necrópsicos de la enfermedad que lleva su nombre, se ha requerido más de un siglo para la identificación de los restantes procesos que componen el amplio grupo de los Linfomas Malignos, pero aún hoy no tenemos la absoluta seguridad de que esa identificación esté concluida. Pocas enfermedades durante los últimos tiempos, han despertado tanto interés a clínicos, patólogos, inmunólogos e investigadores como este grupo de procesos al mismo tiempo diversos y similares, llevando a importantes avances en su conocimiento y sobre todo en su diagnóstico y terapéutica.

Los Linfomas No-Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de tumores del sistema linforeticular que pueden originarse en los ganglios linfáticos, en el bazo y/o tejidos linfoides extralinfáticos, que no pueden ser caracterizados solo por criterios patomorfológicos sino que requieren para ello una conjunción de estos con los criterios inmunológicos, clínicos, moleculares y genéticos, empezando ahora a comprenderlos, deslindarlos y agruparlos mejor.

Los avances en las dos últimas décadas han hecho que una enfermedad de pronóstico casi invariablemente infausto en plazo breve, pase a ser un proceso controlable en su inmensa mayoría y curable en amplia y creciente proporción.

## 1.2 Etiología y epidemiología

Los linfomas es la 60 causa mas frecuente de muerte por cáncer en Estados Unidos<sup>2</sup>. La incidencia de los linfomas parece incrementarse cada año <sup>3-4</sup> y aunque no está clara su causa también ha contribuido su

aumento, la infección de los pacientes que tenga el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La incidencia en varones es de 8.1/100.000hab/año y en mujeres de 5.7/100.000hab/año. También existen variaciones entre un país y otro, oscilando desde 1/100.000hab/año en Polonia rural a 9.1/100.000hab/año la población no judía de Israel. En la Comunidad Canaria la incidencia es de 7.7/100.000hab/año<sup>5</sup>.

La causa que puede originar un linfoma todavía hoy día es desconocida. Existen pruebas convincentes de que los virus son causantes de ciertos tipos de linfomas en roedores, pájaros, gatos y vacas.<sup>6-7</sup> En los humanos existe una fuerte asociación entre el virus de Epstein-Barr (VEB) y el linfoma descrito por Burkitt en África ya que se han encontrado anticuerpos anti-VEB en el suero de los pacientes y ADN viral complementario en las células de Burkitt, pero esta asociación no se ha visto en los pacientes diagnosticado de Burkitt en Estados Unidos.<sup>8</sup>

La evidencia del origen viral de los linfomas malignos en los humanos a partido de los estudios de una entidad clinicopatológica distinta, la leucemia/linfoma de células T del adulto (LTA), la cual es endémica en el suroeste del Japón, identificándose también en otros lugares del mundo.<sup>9-11</sup> La distribución geográfica y el agrupamiento de esos pacientes, pueden sugerir una causa viral.

En 1.978 Gallo y col. identificaron en determinados pacientes con neoplasias malignas de células T maduras un virus tumoral tipo C RNA,<sup>12,13</sup> denominándose virus leucemia/linfoma de células T humanas (VLTH). El VLTH, es un retrovirus adquirido exógenamente no relacionado con otro retrovirus animal conocido. Hay diferentes estudios en que demuestran una asociación entre el LTA y el VLTH en Japón así como en otras áreas endémicas del Caribe y Sureste de Estados Unidos.<sup>14-17.</sup>

Cuatro miembros de esta familia de retrovirus humanos han sido descritos. El miembro original es el VLTH-I. El VLTH-II ha sido identificado en un paciente con Leucemia de células peludas con células T atípicas.<sup>18</sup> El VLTH-III o virus de la inmunodeficiencia en humanos (VIH-1) es el agente que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA).<sup>19-</sup><sup>20</sup> El VLTH-IV o VIH-2 ha sido aislado en el África Oriental en los pacientes con SIDA pero su papel en la patogénesis de la enfermedad no está clara.<sup>21-22</sup> El HTLV-V se ha encontrado en pacientes con Linfomas de células T cutáneos.<sup>23</sup>

El mecanismo por el cual una infección por VLTH-I lleva a producir una transformación maligna es desconocido. Debido a que muchos pacientes en áreas endémicas están infectados por el VLTH-I pero pocos van a desarrollar LTA, parece que existen diversos factores en el huésped que afectarán la transformación de los linfocitos por el VLTH-I. Un estudio preliminar efectuado en Japón en los pacientes infectados con VLTH-I demostró que los pacientes que desarrollan LTA tienen una alta incidencia de expresar ciertos antígenos HLA (A26, DQw3).<sup>24</sup>

Además del VEB y de la familia de los retrovirus VLTH recientemente se ha aislado un tercer virus en los pacientes con SIDA y linfomas.<sup>25</sup> Un virus trópico de células B (VLBH) relacionado con la familia de los herpesvirus y capaz de transformar las células B humanas in Vitro. Su papel en la formación de los linfomas en los humanos todavía no está muy claro.

La investigación por la etiología viral del cáncer ha supuesto la identificación de los genes retrovirales ONC los cuales parecen ser similares a los genes celulares humanos que participan en la regulación de la diferenciación celular y del crecimiento. Dichos oncogenes pueden estar implicados en la patofisiología y desarrollo de los linfomas.

Las células malignas en los pacientes que tienen leucemia o

linfoma han adquirido anormalidades cromosómicas de una manera clonal. Un número de anormalidades citogenéticas específicas han sido reconocidas porque están asociadas estrechamente con subtipos clínicos y morfológicamente distintos en las leucemias o linfomas.<sup>26</sup> La detección de una de estas anormalidades pueden ser de gran ayuda para establecer el diagnóstico correcto y agregar una información pronóstica valiosa.

El análisis molecular de las translocaciones localizadas en los cromosomas de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas han demostrado que dichas anormalidades juegan un papel importante en el proceso de la transformación maligna. En el análisis detallado de la secuencia de ADN que se localizan en los puntos de ruptura cromosómica de las translocaciones de las leucemias y linfomas, se concluyó que los genes localizados en esos sitios son proto-oncogenes.<sup>27-29.</sup>

Se sugiere una participación hereditaria en la génesis de los linfomas debido a su mayor incidencia en familias de pacientes con desórdenes inmunológicos.<sup>30</sup> En un estudio se halló un aumento significativo en la incidencia de Enfermedad de Hodgkin en gemelos, particularmente en gemelos del mismo sexo<sup>31</sup>. Se ha notado un ligero aumento en la incidencia de linfomas en series amplias de pacientes con colagenosis, comparadas con la población general de la misma edad. Este aumento de incidencia alcanzó el 10% en los pacientes con un síndrome de Sjogren de evolución prolongada, los cuales tendían a desarrollar linfomas difusos o sarcomas inmunoblásticos.<sup>32,33</sup>

Los síndromes semejantes al linfoma asociados con linfadenopatías han sido hallados en pacientes que tomaban difenilhidantoinas para el tratamiento de las convulsiones.<sup>34</sup> Aunque en muchos casos la enfermedad regresa al suspender la ingesta de difenilhidantoinas, en un pequeño porcentaje de casos se desarrolla un

linfoma maligno, de variedades diversas, incluyendo la enfermedad de Hodgkin. Estas observaciones sugieren que el medicamento actúa sobre pacientes con una tendencia heredada a desarrollar esta enfermedad. Los pacientes que están crónicamente inmunodeprimidos por fármacos, particularmente los que han recibido un trasplante renal, tienen mayor incidencia de linfomas histiocíticos difusos y sarcomas inmunoblásticos a menudo en el cerebro.<sup>35-39</sup>

Las radiaciones ionizantes pueden causar linfomas en humanos como se ha demostrado la mayor prevalencia de linfomas linfocíticos e histiocíticos en los supervivientes de la bomba atómica de Hiroshima que fueron expuestos a 100 rads o mas.<sup>40,41</sup> También se ha comprobado un aumento de la incidencia de linfoma en pacientes irradiados debido a la espondiloartritis anquilopoyética.<sup>52</sup> En ambos grupos la relación entre observados y esperados fue de 2:1. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados con radioterapia y quimioterapia tienen un riesgo aumentado de desarrollar linfomas de células grandes que afecten el tracto gastrointestinal.

La incidencia de linfomas en la enfermedad de injerto sobre huésped, en los tratamientos inmunosupresores, en el SIDA, y en las enfermedades autoinmunes hace suponer que la disregulación inmunológica juega un papel importante en la etiología de los linfomas. Algunos pacientes con sprue no tropical pueden desarrollar linfomas primarios en el tracto gastrointestinal de células T quizás relacionado a la estimulación por el gluten.

Se ha demostrado que el gen de la inmunoglobulina que hace las translocaciones en cerca del 25% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, ha producido como resultado la producción de inmunoglobulinas que comparten idiotipos de cadena kappa cuya estructura es única en los sitios del reconocimiento de los antígenos.<sup>42</sup>

Se ha demostrado que el gen de la inmunoglobulina que hace las translocaciones en cerca del 25% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, ha producido como resultado la producción de inmunoglobulinas que comparten idiotipos de cadena kappa cuya estructura es única en los sitios del reconocimiento de los antígenos.<sup>42</sup> Todo esto representa la evidencia de que los tumores es el resultado de una transformación de una célula B que reconoce un antígeno similar o común.

La mayoría de los individuos infectados con el virus de Epstein-Barr tienen el virus en los linfocitos B los cuales están infectados a través de la vía de receptores de superficie de las células por el componente C3d del complemento. La infección de las células B policlonales están normalmente controladas por linfocitos T que eliminan las células B infectada.<sup>43</sup> Cuando la deficiencia de células T existe, las células B infectada por el virus de Epstein-Barr puede proliferar y por lo general un clon escapa de la vigilancia inmunológica y se convierte en una célula proliferativa autónoma que quizás tiene en algunos casos una translocación genética que se yuxtapone a los oncogenes con unos genes celulares expresados como la inmunoglobulina que se ha hablado de ella anteriormente.

El incremento de la incidencia de los linfomas entre los granjeros del medio oeste de U.S.A. que nacieron antes de 1.900 y que murieron antes de los 65 años ha aumentado la posibilidad de que cambios recientes relativos a las técnicas de la agricultura y su práctica como son el incremento del uso de pesticidas y fertilizantes, puede jugar un papel en la causa de la neoplasia linfoidea.<sup>44</sup> Las investigaciones sobre la asociación entre antígenos de histocompatibilidad y linfomas refieren la asociación de linfomas nodulares con el antígeno HLA-B12.<sup>45</sup> El síndrome de Klinefelter se ha asociado a linfomas de células largas, y

el síndrome de Chediak-Higashi a riesgo elevado de neoplasias linforeticulares.<sup>46</sup> Las enfermedades que han sido demostrada que predispone al desarrollo de los linfomas están listada en la Tabla 1.2.

**Tabla 1.2 Determinadas enfermedades o exposiciones que incrementan el riesgo de padecer Linfoma de Hodgkin.**

<p><b>VIRUS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Epstein- Barr</li> <li>Leucemia-Linfoma de células T en humanos</li> </ul> <p><b>EXPOSICIONES QUÍMICAS O A FÁRMACOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Difenilhidantoina</li> <li>Dioxina</li> <li>Quimioterapia previa</li> <li>Radioterapia previa</li> </ul> <p><b>ENFERMEDADES CON INMUNODEFICIENCIAS HEREDADAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Klinefelter</li> <li>Síndrome de Chediak-higashi</li> <li>Síndrome de Ataxia Teleangiectasia</li> <li>Síndrome de Wiscott-Aldrich</li> </ul> <p><b>ENFERMEDADES CON INMUNODEFICIENCIAS ADQUIRIDAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inmunosupresión iatrogénica</li> <li>Síndrome de inmunodeficiencia adquirida</li> <li>Hipogammaglobulinemia adquirida</li> </ul> <p><b>ENFERMEDADES AUTOINMUNES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Sjogren</li> <li>Sprue notropical</li> <li>Artritis reumatoide</li> <li>Lupus eritematoso sistémico</li> </ul>
--

### 1.3 Histopatología y clasificación de los LHN

El factor individual más importante para la historia natural y el pronóstico de los LNH es su variedad histológica. Por tal motivo su clasificación es fundamental para valorar el tratamiento más adecuado.<sup>47</sup>

Múltiples clasificaciones han existido en los últimos decenios

dificultando muchas veces la comparación de resultados terapéuticos<sup>48</sup> y como complicación sobreañadida entre muchos patólogos existen discordancias ya que la concordancia en el diagnóstico está entre el 86% y el 56%.<sup>49</sup>

Durante el presente siglo cabe destacar seis clasificaciones. La Clasificación de Rappaport,<sup>50</sup> la de Lukes y Collins,<sup>51</sup> la de Kiel, también conocida como Clasificación de Lennert,<sup>52</sup> la de Dorfman,<sup>53</sup> la British National Lymphoma Investigation Classification<sup>54</sup> y la de la Organización Mundial de la Salud –WHO.<sup>55</sup>

Entre los patólogos nunca existió un consenso sobre cual era la mejor clasificación y por tal motivo en un intento de resolver estas diferencias, el National Cancer Institute de EE.UU. reunió a un amplio comité de expertos en el que estuvieron representados tanto clínicos como patólogos, incluyendo representantes de las 6 clasificaciones más importantes señaladas. El resultado de sus conclusiones, recomendaciones y reconciliaciones fue publicado en 1982 y se conoce como Formulación de Trabajo para Uso Clínico (Working Formulation, WF).<sup>56</sup> Esta nueva clasificación pretendía acabar con el confusionismo terminológico existente y facilitar, de ese modo, un lenguaje común para hablar acerca de los LNH. Si bien ese objetivo se cumplió ampliamente, no es menos cierto que continuaron utilizándose otras clasificaciones, como sucedió con la de Kiel en Europa, y que la WF fue objeto de numerosas críticas, que serán analizadas más adelante.

Posteriormente ha sido publicada una nueva clasificación internacional de consenso, la Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (R.E.A.L.),<sup>57</sup> fruto del trabajo del International Lymphoma Study Group, y que trata de poner al día los conocimientos sobre la biología y la histopatología de los LNH y de ser una útil herramienta de trabajo, actualizada y reproducible.

### 1.3.1 Clasificación de rappaport

La clasificación de Rappaport fue formulada en 1968, aunque se actualizó posteriormente en 1977<sup>58</sup> (Tabla 1.3.1). Ha sido sin duda, la clasificación más extensamente usada hasta el desarrollo de la WF. Su mayor mérito estribó en su asequible reproducibilidad y en demostrar una buena correlación clínica, poniendo de manifiesto un mejor pronóstico de las formas con arquitectura histológica nodular sobre las difusas.<sup>59</sup>

**Tabla 1.3.1. Clasificación de Rappaport**

<b>NODULAR</b>
Linfocítico bien diferenciado
Linfocítico pobremente diferenciado
Mixto, linfocítico e histiocítico
Histiocítico
<b>DIFUSO</b>
Linfocítico bien diferenciado (sin caracteres plasmocitoides)
Linfocítico bien diferenciado (con caracteres plasmocitoides)
Linfocítico pobremente diferenciado (sin caracteres plasmocitoides)
Linfocítico pobremente diferenciado (con caracteres plasmocitoides)
Linfoblástico convoluto
Linfoblástico no convoluto
Mixto, linfocítico e histiocítico
Histiocítico sin esclerosis
Histiocítico con esclerosis
Tumor de Burkitt
Indiferenciado
<b>LINFOMA MALIGNO INCLASIFICABLE</b>
<b>LINFOMA COMPUESTO</b>

A pesar de sus innegables virtudes, presenta ciertos errores ya que los términos bien diferenciado y mal diferenciado no tienen justificación científica; como tampoco lo tiene la expresión Histiocítico para designar a los LNH de células grandes, que induce a error puesto que actualmente se conoce su origen linfoide centrofolicular y no en el sistema retículoendotelial.<sup>59</sup> De igual modo, los tipos propuestos originalmente como linfoma linfocítico nodular bien diferenciado y linfoma nodular indiferenciado se sabe actualmente que no existen en la realidad. Por tanto, la clasificación de Rappaport es más útil únicamente para identificar los linfomas foliculares y los linfomas difusos de células pequeñas.

### **1.3.2 Clasificación de Kiel**

La clasificación de Kiel, publicada inicialmente en 1974, es debida al trabajo de Karl Lennert y su grupo.<sup>52</sup> El sistema ideado en la Universidad de Kiel ha sido tan extensamente usado en Europa como ignorado en EE.UU. y al igual que la clasificación de Rappaport, se basa exclusivamente en criterios morfológicos (tabla 1.3.2).

Aunque se trata de una clasificación compleja, difícil de aprender e imperfecta, en muchos sentidos fue la más satisfactoria de cuantas clasificaciones existieron en el pasado. Esta clasificación aporta una valiosa información pronóstica, dividiendo los casos en bajo y alto grado de malignidad, con una buena correlación entre la histología y las curvas de supervivencia.<sup>60</sup> Su mayor novedad es la distinción que establece entre los linfomas derivados de las células centrotoliculares (centroblásticos y centrociticos) y los derivados de otros linajes linfoides.

También se preocupa de otros aspectos como la diferenciación plasmacitoide de las células. Por contra, concede poca importancia a la subdivisión de los linfomas foliculares.

En 1988 la clasificación de Kiel fue actualizada para incluir información derivada de las nuevas técnicas inmunológicas y de biología tumoral, estableciendo una división inicial entre linfomas B y linfomas T.<sup>61</sup>

**Tabla 1.3.2. Clasificación de Kiel**

<p><b>BAJO GRADO DE MALIGNIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Linfocítico, leucemia linfática crónica</li><li>Linfocítico, otros</li><li>Linfoplasmocitoide</li><li>Centrocítico</li><li>Centroblástico-centrocítico, folicular, sin esclerosis</li><li>Centroblástico-centrocítico, folicular, con esclerosis</li><li>Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso sin esclerosis</li><li>Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso con esclerosis</li><li>Centroblástico-centrocítico, difuso</li><li>Linfoma de bajo grado de malignidad inclasificable</li></ul> <p><b>ALTO GRADO DE MALIGNIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Centroblástico</li><li>Linfoblástico tipo Burkitt</li><li>Linfoblástico de células convolutas</li><li>Linfoblástico, otros (inclasificable)</li><li>Inmunoblástico</li><li>Linfoma de alto grado de malignidad, inclasificable</li></ul> <p><b>LINFOMA MALIGNO INCLASIFICABLE</b></p> <p><b>LINFOMA COMPUESTO</b></p>
---

### 1.3.3 Clasificación de Lukes y Collins

Este esquema de clasificación, propuesto en 1974, es único, al establecer unas subdivisiones principales de acuerdo con parámetros inmunológicos y basadas en la premisa de que puede reconocerse por medios únicamente morfológicos el origen B o T de los linfomas<sup>51,62</sup> (tabla 1.3.3).

A pesar de haber demostrado una clara habilidad en separar grupos pronósticos, la clasificación de Lukes y Collins mereció muchas críticas, sobre todo en lo que respecta a la determinación del linaje inmunológico por medios morfológicos.

Sin embargo, hay que reconocer a estos autores su importante contribución al estudio de los LNH, al dar importancia a las células centrofoliculares y a la distinción entre los linfomas B y T.

**Tabla 1.3.3 Clasificación de Lukes y Collins**

Linfoma de células indefinidas
Linfoma de células tipo T, linfocítico pequeño
Linfoma de células tipo T micosis fungoide y síndrome de Sezary
Linfoma de células tipo T linfocítico convoluto
Linfoma de células T Sarcoma inmunoblástico
Linfoma de células tipo B, linfocítico pequeño
Linfoma de células tipo B linfocítico plasmocitoide
Linfoma de células centrofoliculares, pequeñas hendidas
Linfoma de células centrofoliculres, grandes hendidas
Linfoma de células centrofoliculres pequeñas no hendidas
Linfoma de células centrofoliculres grandes no hendidas
Sarcoma Inmunoblástico (celulas B)
Subtipos de linfomas de células centrofoliculraes
1. Folicular
2. Folicular y difuso
3. Difuso
4. Esclerótico con foliculos
5. Esclerótico sin foliculos
Linfoma Histiocítico
Linfoma maligno inclasificable

### 1.3.4 British National Lymphoma Investigation Classification

Este esquema publicado en 1974, se conoce también como Clasificación Británica o Clasificación de Bennett Farrer-Brown y Henry, sus principales autores<sup>54</sup> (tabla 1.3.4). No alcanzó ningún éxito internacional, limitándose su uso al Reino Unido.

**Tabla 1.3.4 British National Lymphoma Investigation Classification**

<p><b>LINFOMA FOLICULAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Células foliculares, predominantemente pequeñas</li> <li>Células foliculares, mixtas, pequeñas y grandes</li> <li>Células foliculares, predominantemente grandes</li> </ul> <p><b>LINFOMA DIFUSO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Linfocítico bien diferenciado (linfocitos pequeños, redondos)</li> <li>Linfocítico de diferenciación intermedia (linfocitos foliculares pequeños)</li> <li>Linfocítico pobremente diferenciado (linfoblastos) <ul style="list-style-type: none"> <li>No Burkitt</li> <li>Tumor de Burkitt</li> <li>Linfoma mediastínico de células convolutas</li> <li>Linfocítico Mixto de células pequeñas linfoides y células grandes (células foliculares, mixto)</li> <li>Indiferenciado de células grandes (células linfoides grandes)</li> <li>Linfoma de células histiocíticas (células fagocíticas mononucleares)</li> <li>Linfoma de células plasmáticas (células plasmáticas extramedulares)</li> <li>Linfoma maligno inclasificable</li> <li>Diferenciación plasmocitoide</li> <li>Esclerosis en bandas</li> <li>Esclerosis fina</li> </ul> </li> </ul>
--

### 1.3.5 Clasificación de Dorfman

En 1974, Ronald F. Dorfman propuso una clasificación de los LNH, a la que denominó Working Classification, que trató de ser una unión entre las clasificaciones de Rappaport, Lukes y Collins y la Británica. En palabras de su autor, esta nueva clasificación elimina la controversia terminológica, introduce nuevas designaciones basadas en determinados aspectos funcionales de las células y emplea términos que son aceptables para los patólogos en su trabajo diagnóstico diario (tabla.1.3.5).<sup>53,63</sup>

La clasificación de Dorfman nunca obtuvo un amplio reconocimiento en la práctica, siendo poco usada, si bien muchos de sus conceptos fueron de gran utilidad para el desarrollo de la Formulación de Trabajo promovida por el NCI.

**Tabla 1.3.5. Clasificación de Dorfman**

<b>FOLICULAR</b>
Células linfoides pequeñas
Mixto, células linfoides pequeñas y grandes
Células linfoides grandes
<b>DIFUSO</b>
Linfocítico de células pequeñas, sin diferenciación plasmocitoide
Linfocítico de células pequeñas, con diferenciación plasmocitoide
Atípico de células pequeñas
Linfoblástico, convoluto
Linfoblástico, no convoluto
Células linfoides grandes, sin diferenciación plasmocitoide
Células linfoides grandes, con diferenciación plasmocitoide
Mixto, células linfoides pequeñas y grandes
Histiocítico
Linfoma de Burkitt
Linfoma de células linfoepiteliales (Linfoma de Lennert)
Micosis fungoide
Linfoma indiferenciado
Linfoma asociado con esclerosis
Linfoma maligno inclasificable

### 1.3.6 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud ( WHO CLASSIFICATION )

La clasificación desarrollada bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud, también conocida por Clasificación de Mathé, su principal promotor, fue publicada en 1976,<sup>64</sup> si bien algunos de sus principios se comunicaron un año antes.<sup>55</sup> En su introducción se reconoce que no es actualmente posible proponer una clasificación y nomenclatura de los LNH científicamente correcta y clínicamente probada. La clasificación propuesta representa, por lo tanto, un compromiso y está sujeta a futuras modificaciones en la medida en que se acumulen nuevos conocimientos sobre el origen de las células tumorales.

Curiosamente, la clasificación propuesta por la O.M.S. ha sido probablemente la menos usada de cuantas se han enunciado (tabla 1.3.6).

**Tabla 1.3.6 Clasificación de la O.M.S.**

Linfosarcoma nodular, prolinfocítico
Linfosarcoma nodular, prolinfocítico-linfoblástico
Linfosarcoma difuso, linfocítico
Linfosarcoma difuso linfoplasmocítico
Linfosarcoma difuso prolinfocítico
Linfosarcoma difuso, prolinfocítico-linfoblástico
Linfosarcoma difuso, linfoblástico
Linfosarcoma difuso, inmunoblástico
Linfosarcoma difuso, tumor de Burkitt
Micosis fungoide
Plasmocitoma
Reticulosarcoma
Linfoma maligno inclasificable
Linfoma compuesto

### 1.3.7 Formulación de trabajo para uso clínico (WF).

Como se ha comentado, la WF, publicada en 1982<sup>56</sup> (Tabla 1.3.7), fue el resultado del esfuerzo conciliador de un extenso grupo de expertos en anatomía patológica. En este sentido, sus conclusiones fueron para establecer un lenguaje común, entre las diferentes clasificaciones existentes hasta esa fecha, más que enunciar una nueva clasificación puramente histopatológica.<sup>65</sup>

Para sus trabajos, el comité de expertos usó como base las 6 clasificaciones descritas anteriormente, aplicadas a 1.175 pacientes de cuatro importantes centros hospitalarios, de los que se conocían sus datos clínicos y evolutivos. En este sentido, es necesario enfatizar que las conclusiones de este estudio estuvieron basadas primordialmente sobre correlaciones clínicas, especialmente las curvas de supervivencia, edad, sexo, lugares anatómicos de presentación y extensión de la enfermedad. Por tanto, se trata de una clasificación de base fundamentalmente pronóstica. El estudio histopatológico se llevó a cabo sobre secciones teñidas con hematoxilina-eosina, sin usarse métodos inmunológicos y siempre obtenidas de un ganglio linfático.

Los principales resultados del estudio, presentados como A Working Formulation of the Non-Hodgkin's Lymphomas for Clinical Usage fueron:

- 1 Cada uno de los sistemas de clasificación anteriores discrimina adecuadamente distintos grupos pronósticos, sin que exista un sistema que sea claramente superior a los otros.
- 2 Pueden establecerse 3 o 4 grupos pronósticos en cada una de las clasificaciones, pero existe poca concordancia entre los diferentes diagnósticos incluidos en estos grupos.

- 3 Existen una serie de peculiaridades morfológicas que no añaden información pronóstica alguna:
  - a) La presencia de esclerosis y el porcentaje de nodularidad en los linfomas foliculares.
  - b) La presencia de células con núcleos convolutos en los linfomas linfoblásticos.
  - c) La diferenciación plasmocitoide en los linfomas de células pequeñas maduras.
  - d) La presencia de un componente epiteliode.
  
- 4 La presencia de un patrón nodular o folicular implica un mejor pronóstico en todos los esquemas, independientemente del tipo citológico. Esto es cierto tanto para los linfomas de arquitectura nodular pura como para los linfomas en los que coexisten áreas difusas con áreas de arquitectura nodular. Por tanto, cualquier grado de nodularidad establece el diagnóstico de linfoma folicular.
  
- 5 La denominación linfoma histiocítico es científicamente incorrecta debiendo ser sustituida por la de linfoma de células grandes, dentro de la cual existen dos grandes subtipos: los linfomas derivados de células centrofoliculares (hendidadas y no hendidadas) y los linfomas de células no centrofoliculares (linfoma inmunoblástico).
  
- 6 Se establecen tres grandes grupos con significado pronóstico (tabla 1.3.7): a) linfomas de bajo grado de malignidad; b) linfomas de grado intermedio de malignidad, y c) linfomas de alto grado de malignidad.

Tabla 1.3.7 Formulación de trabajo ( WF )

<b>BAJO GRADO DE MALIGNIDAD</b>	
A	Linfoma maligno linfocítico de células pequeñas Consistente con LLC Plasmocitoide
B	Linfoma maligno folicular (predominantemente) de células grandes Áreas difusas Esclerosis
C	Linfoma maligno folicular mixto, de células pequeñas hendidas y células grandes. Áreas difusas Esclerosis
<b>GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD</b>	
D	Linfoma maligno folicular (predominantemente) de células grandes Áreas difusas Esclerosis
E	Linfoma maligno difuso de células pequeñas hendidas Esclerosis
F	Linfoma maligno difuso mixto de células pequeñas y grandes Esclerosis Componente de células epiteloideas
G	Linfoma maligno difuso de células grandes Células hendidas Células no hendidas Esclerosis
<b>ALTO GRADO DE MALIGNIDAD</b>	
H	Linfoma maligno células grandes inmunoblástico Plasmocitoide Células claras Polimorfo Componente de células epiteloideas
I	Linfoma maligno linfoblástico Células convolutas Células no convolutas
J	Linfoma maligno de células pequeñas no hendidas De Burkitt Áreas foliculares
<b>MISCELÁNEA</b>	
	Linfoma compuesto      Plasmocitoma extramedular
	Micosis Fungoide      Linfoma inclasificable
	Linfoma Histiocítico      Otros

### 1.3.8 Validación de la formulación de trabajo

Según un editorial de la revista Lancet, el proyecto Working Formulation ha demostrado que los grandes proyectos clínico-patológicos son posibles.<sup>66</sup>

En efecto, gran parte de los objetivos propuestos fueron cumplidos. A partir de 1982 la gran mayoría de las publicaciones científicas sobre LNH utilizaron la clasificación WF como herramienta de trabajo. Por primera vez fue posible el intercambio fluido de información entre diferentes centros y diferentes investigadores. A pesar de que también mereció críticas, nunca antes se había dispuesto de un sistema de clasificación con un reconocimiento prácticamente general.

Diversos trabajos cooperativos han confrontado la clasificación WF frente a los esquemas anteriores, demostrando su utilidad como sistema de traducción de otros sistemas y comprobando que su reproducibilidad era, en términos generales, superior al 80%.<sup>67</sup> En cuanto a su valor para separar grupos pronósticos, la WF puede sustituir a cualquiera de los esquemas previos. Otro aspecto interesante es que la traslación directa de diagnósticos desde una clasificación cualquiera a los términos de la WF, según las recomendaciones que en este sentido hizo la propia WF, era posible, con una exactitud de entre el 75% y el 89%.<sup>68</sup>

El propio comité de la WF ha evaluado a largo plazo a los pacientes diagnosticados según dicha clasificación, demostrando una vez más su utilidad en separar grupos pronósticos, utilidad que se mantiene a lo largo del tiempo.<sup>69,70</sup>

### 1.3.9 Crítica de la formulación de trabajo

También desde la aparición de la WF ha tenido varias críticas,

y aunque su uso se generalizó. En parte de Europa se utilizó la clasificación de Kiel.

Tanto Lennert como Lukes en los comentarios finales de la misma publicación original.<sup>56</sup> comentaron la falta de estudios inmunológicos válidos para determinar el origen B o T de las células, considerando a la WF demasiado pragmática, ya que se olvidaba de aspectos fundamentales de la biología de los LNH.

Otra de las críticas frecuentemente escuchadas al referirse a la WF es que su enunciado se basó exclusivamente en casos de linfomas ganglionares, por lo que, para algunos patólogos, resultaba de difícil aplicación cuando se empleaba en aquellos casos en los que el material de la biopsia se obtenía de localizaciones extra-ganglionares, situación que es frecuente en la práctica. Este razonamiento demuestra una dificultad real, ahora bien, parece posible la utilización de los criterios generales de la WF al estudiar los linfomas de presentación extraganglionar, como demuestran extensas revisiones.<sup>71</sup>

La correlación pronóstica de los subtipos histológicos propuestos por la WF no ha podido ser demostrada por algunos otros autores, que han encontrado diferencias sustanciales. Así, por ejemplo, los linfomas difusos de célula pequeña hendida y los difusos mixtos forman unos grupos más heterogéneos de lo que se apuntó en la Formulación de Trabajo.<sup>68</sup> Por otro lado, algunos autores han observado en los linfomas linfocíticos de células pequeñas un pronóstico peor que el de los linfomas foliculares, proponiendo que fueran incluidos en el grupo de grado intermedio de malignidad.<sup>68-72</sup>

En los últimos años se ha venido recomendando la inclusión de los linfomas inmunoblásticos en el grupo de grado intermedio de malignidad, ya que si bien su pronóstico parece ser algo peor que el de los linfomas de célula grande, éste no alcanza a ser significativo en la mayor parte de las series.<sup>73</sup>

La WF no resolvió una vieja discusión acerca del valor pronóstico de la subdivisión histológica de los linfomas de células grandes (fundamentalmente en linfomas de células grandes hendidas y linfomas de células grandes no hendidas). Mientras para algunos autores la variedad de células grandes hendidas era de mejor pronóstico,<sup>74</sup> para otros el mejor pronóstico lo tenía la de células grandes no hendidas,<sup>75</sup> y otros no pudieron hallar estas ventajas relativas, considerándolo por tanto un grupo homogéneo.<sup>76</sup>

### **1.3.10 Nuevas entidades no incluidas en la WF**

En los años transcurridos desde la publicación de la WF han aumentado considerablemente los conocimientos acerca de la biología de los LNH y se han descrito nuevas formas de linfomas, que lógicamente no estaban contempladas en dicha clasificación.

Entre los linfomas individualizados cabe destacar el linfoma de células del manto y el linfoma monocitoide de células B.<sup>76</sup>

También cabe señalar dos aspectos que han motivado un considerable debate en los últimos años y cuya ubicación en la clasificación de los linfomas no estaba bien establecida. Se trata de los denominados linfomas MALT y de la clasificación de los linfomas de células T periféricas.

### **1.3.11 Clasificación REAL**

La publicación de la Formulación de Trabajo en 1982 no terminó con la controversia sobre la clasificación de los LNH y continuaron apareciendo actualizaciones de clasificaciones anteriores, como la de Rappaport<sup>77</sup> o la de Kiel,<sup>78, 79</sup> que siguieron usándose ampliamente. Además, la incorporación de toda una serie de técnicas auxiliares de diagnóstico, como la inmunohistoquímica o la biología molecular,

necesarias para la correcta tipificación de muchos LNH, <sup>80</sup> dejaba inservible en la práctica a la WF al no contemplar estas herramientas.

En este contexto, el International Lymphoma Study Group, propuso un nuevo esquema con intención de consenso, que intentaba mejorar los anteriores, incorporando los conocimientos que sobre la biología de los LNH se habían estado produciendo en los años anteriores <sup>81-84</sup> (Tabla 1.3.11). El objetivo fue crear una nueva terminología y un listado de entidades nosológicas «reales» y diferenciadas, enumerando sus criterios diagnósticos por medios morfológicos inmunológicos y genéticos. Se trata por tanto, de una lista de enfermedades, pero no se buscó una clasificación de las mismas, en el sentido de ordenación con bases pronósticas.

La clasificación REAL tuvo en muy poco tiempo una gran resonancia internacional y puede afirmarse que es la clasificación de referencia actual para los patólogos.

### **1.3.11.1 Validación de la clasificación REAL**

Tras la publicación de la clasificación REAL en 1994, diversos grupos independientes intentaron validar los términos propuestos por la REAL en sus medios respectivos. Instituciones como la EORTC, Hospitales importante como el Institut Catalá d'Oncologia,<sup>85</sup> el MD Anderson de Houston<sup>86</sup> o el Hospital de la Universidad de Southampton<sup>87</sup> en el Reino Unido, demostrando su utilidad práctica y su reproductibilidad.

De modo simultáneo, un gran proyecto multi-institucional («The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project») se puso en marcha con los objetivos de validar la clasificación, aplicabilidad y reproducibilidad entre diferentes patólogos, importancia del inmunofenotipo, correlación con datos clínicos, incidencia relativa de los distintos subtipos e intentar una agrupación pronóstica de los diferentes LNH, con vistas a su empleo en la práctica clínica.<sup>88-89</sup>

**Tabla 1.3.11 Clasificación REAL**

<p><b>NEOPLASIAS DE CELULAS B:</b></p> <p>I. Neoplasias de los precursores de las células B:          Leucemia/linfoma linfoblástico B.</p> <p>II. Neoplasias de células B periféricas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Leucemia linfática crónica B,          Leucemia prolinfocítica,          L. Linfocítico de células pequeñas.</li> <li>2 L. Linfoplasmocitoide/Inmunocitoma.</li> <li>3 L. de las células del manto.</li> <li>4 L. Centrofoliculares, foliculares          Grados Citológicos provisionales          Grado I (células pequeñas)          Grado II (Mixto, células pequeñas y grandes)          Grado III (células grandes)          (Provisional). L. Centrofolicular, difuso de células          pequeñas.</li> <li>5 L. B de la zona marginal          Extraganglionares: L. MALT (con o sin células          monocitoides)          Ganglionar: (provisional) L. Ganglionar de células B de          la zona Marginal.</li> <li>6 L. Esplénico de la zona marginal (con o sin linfocitos vellosos          circulantes).</li> <li>7 Tricoleucemia.</li> <li>8 Mieloma/Plasmocitoma.</li> <li>9 L. Difuso de células grandes B          Subtipo: L. de células B primitivo del mediastino (tímico)</li> <li>10 L. de Burkitt</li> <li>11 (Provisional). L. de células B de alto grado, tipo Burkitt</li> </ol>
--

**Tabla 1.3.11 Clasificación REAL**

<b>NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y DE CÉLULAS NK</b>	
I	Neoplasias de los precursores de las células T: Leucemia/Linfoma Linfoblástico T
II.	Neoplasias de células T Periféricas y de células NK:
1	Leucemia Linfática Crónica T. Leucemia Prolinfocítica T.
2	Leucemia de Linfocitos Grandes Granulosos Tipo T      Tipo NK.
3	Micosis Fungoide / Síndrome de Sezary.
4	L. de Células T Periféricas (sin especificar): Categorías citológicas provisionales: Células de tamaño medio. Mixto, células intermedias y grandes. Células grandes. Células Linfoepiteloides. Subtipos Provisionales: L. Hepato-esplénico de células T-gamma-delta. L. Paniculítico Subcutáneo de células T.
5.	L. de Células T Periféricas (variantes específicas): L. Angioinmunoblástico de células T. L. Angiocéntrico. L. Intestinal de células T (con o sin enteropatía). Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.
6.	L. Anaplásico de células Grandes CD30+: Tipo T.      Tipo Nulo.
7	(Provisional) Linfoma Anaplásico de células Grandes, tipo Hodgkin.
<b>ENFERMEDAD DE HODGKIN:</b>	
I	Predominio Linfocítico ( Paraganuloma)
II	Esclerosis Nodular.
III	Celularidad Mixta.
IV	Depleción linfocitaria.
V	(Provisional) E. de Hodgkin Clásica, rica en linfocitos.

De este importante trabajo se sacaron las siguientes conclusiones. En primer lugar, la exactitud y la reproducibilidad de la clasificación eran superiores al 85%, en segundo lugar, todas las entidades descritas correspondían a LNH que eran clínicamente independientes; y en tercer lugar, el inmunofenotipo era importante para definir tipos concretos. El subtipo histológico se mantiene como una variable pronóstica de primer orden, sin olvidar que para conocer el riesgo de un paciente concreto son necesarios otros datos, como los aportados por el Índice Pronóstico Internacional. También se averiguó la frecuencia relativa de los distintos tipos histológicos (tabla 1.3.11.1) constatando que en nuestro medio los linfomas T representan únicamente el 12% del total de LNH y entre los LNH de origen B, los más frecuentes se encuadran en menos de 10 formas histológicas. Por último, el estudio detallado de las curvas de supervivencia y la opinión cualificada de un amplio panel de expertos permitió la elaboración de una clasificación clínica de los LNH que agrupa a los distintos subtipos en tres grandes grupos

Linfomas Indolentes o de Bajo Riesgo

Linfomas Agresivos o de Riesgo Intermedio

Linfomas muy agresivos o de Alto Riesgo

La clasificación REAL a pesar de su aparente complejidad en los LNH, es más simple y más exacta y reproducible que las anteriores. Se ha validado ampliamente su utilidad práctica y en ella pueden establecerse grupos pronósticos que ayuden a establecer el riesgo y orientar el tratamiento de los pacientes.

Hoy día es la clasificación que se utiliza y la que utilizamos en nuestra Comunidad.

**Tabla 1.3.11.1 Frecuencia relativa de los diferentes tipos histológicos**

Tipo Histológico	Frecuencia (%)
Difuso de Células Grandes B	30,6%,
Folicular	22,1%
Zona Marginal-MALT	7,6%
Células T Periféricas	7,0%
Linfocítico de Células Pequeñas	6,7%
Células del Manto	6,0%
Células Grandes B Primario del Mediastino	2,4%
Anaplásico Células Grandes T/Nulo	2,4%
Burkitt-Like	2,1%
Zona Marginal-Esplénico	1,8%
Linfoblástico T	1,7%
Linfoplasmacitoide	1.2%
Zona Marginal- Esplénico	< 1%
Micosis Fungoide	< 1%
Burkitt	< 1%
Otros	6,1%

#### 1.4 Clínica de los LNH

Los LNH abarcan un amplio espectro de neoplasias que van desde los tumores indolentes que pueden ocasionalmente tener una regresión espontánea hasta aquellos tumores rápidamente progresivos que pueden tener un desenlace fatal en semanas si no son tratados.

Generalmente son enfermedades generalizadas que pueden afectar a cualquier órgano o tejido, dando como resultado una amplia

posibilidad de presentaciones clínicas.

Los Linfomas, sin embargo, presentan diferentes peculiaridades entre ellos, dependiendo de sus características clínicas.<sup>90-91</sup> Esto refleja las características biológicas de las células tumorales que lo constituyen, particularmente su capacidad proliferativa y su capacidad relativa de crecer en varias localizaciones anatómicas como un infiltrado celular o como masa.

Algunas de las características clínicas pueden ser causadas por mediadores químicos producidos por las células linfomatosas o por cambios metabólicos consecuentes de un alto porcentaje de muerte celular en el tumor o por acontecimientos secundarios como infecciones oportunistas, fiebre, pérdida de peso, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoglucemia, inmunosupresión y ciertos síndromes neurológicos como la Leucoencefalopatía progresiva multifocal.

La mayoría de los pacientes acuden al médico porque tienen una masa tumoral o sus consecuencias (tabla 1.4), y solo el 10% consultan por la presencia de síntomas generalizados como la pérdida de peso, la fiebre o la astenia. El 39% de todos los pacientes tienen estos síntomas en el momento de la presentación.<sup>90</sup> Incluso existen presentaciones menos comunes como la insuficiencia renal hiperuricémica, síntomas causados por hipercalcemia, síndromes neurológicos paraneoplásicos o hipoglucemias severas.

Ciertas enfermedades que cursan con linfadenopatías pueden llegar a confundirnos o retrasar el diagnóstico de LNH pero tenemos que tener bien claro que cualquier aumento progresivo en un ganglio o el desarrollo de nuevas masas no explicadas debe siempre llevar a una biopsia y la aplicación de todos los métodos disponibles incluyendo citogenética, fenotipo y caracterización molecular en un intento para confirmar o excluir el diagnóstico de LNH.

Tabla 1.4 Lugares de presentación de los LNH

<b>LOCALIZACIÓN</b>	<b>TIPO DE PRESENTACIÓN</b>
Sistema Linfoide	Adenopatías periféricas o centrales Hepatoesplenomegalia Masa tímica
Sistema Digestivo	Afectación anillo de Waldeyer Afectación de médula ósea Masa abdominal y pélvica Hematemesis o melenas Malabsorción Vólvulo Perforación Fístula Obstrucción biliar Masa pancreática Ascitis
Sistema Genitourinario	Tumefacción glándula salivar Masa renal, obstrucción uretral Masa testicular Masa ovárica
Sistema Nervioso	Metrorragia Afectación meníngea Parálisis de nervios craneales Masa intracraneal Masa paraespinal Masa ocular, periorbital o intraorbital Neuropatía periférica
Sistema Endocrino	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Masa tiroidea
Otros	Masa renal Afectación de hueso Afectación de senos paranasales Afectación mandibular Infiltración de piel Obstrucción arterial o venosa Derrame pericárdico Derrame pleural Afectación cardíaca
General	Infiltración pulmonar Fiebre, sudoración Pérdida de peso Anemia

Las localizaciones anatómicas características de varios Linfomas no Hodgkin reflejan en algún grado sus características fenotípicas desde que las neoplasias linfoides tienden a ocurrir en la misma región del tejido linfoide como sus células normales.

Los Linfomas de células B de las células centrogerminales por ejemplo conservan a menudo su arquitectura folicular como ocurre en las zonas de células B de los tejido linfoides. Los línfomas de la zona del manto pueden conservar su tendencia a rodear los centros germinales residuales y las neoplasias de las células T inmaduras comprometen al timo en una alta proporción de los casos. Otros Linfomas tiene patrones característicos los cuales no obviamente reflejan sus características fenotípicas como los Linfomas de células pequeñas no hendidas, las cuales tienen una predilección por el intestino delgado o la mandíbula si es en África y los Linfomas de células T periférica los cuales frecuentemente afectan la piel y el Sistema nervioso central (SNC).

Aunque hay una considerable confusión, particularmente con respecto a la afectación de los ganglios linfáticos periféricos, el patrón global de la afectación tisular y orgánica en individuos con Linfomas no Hodgkin ha emergido más claramente debido a que el diagnóstico de clasificación ha sido refinado con el uso del inmunofenotipo y en menos extensión hasta el momento la citogenética.

El reconocimiento de un nuevo subtipo de Linfoma se ha basado inicialmente en un criterio histológico, pero a menudo la caracterización inmunológica del tumor, unida a un patrón clínico razonablemente consistente, ha confirmado la validez de este tipo de distinción histológica.

Como ejemplo tenemos la separación de los Línfomas linfoblásticos, del linfocítico difuso pobremente diferenciado<sup>91</sup> o la identificación de un linfoma con un grado de diferenciación intermedia entre las células linfocíticas pequeñas y los Linfomas de células pequeñas hendidas (el linfoma de la zona del manto<sup>92</sup>) o el reconocimiento del

linfoma- leucemia de células T del adulto en Japón.<sup>9</sup>

Dentro de este grupo histológicamente homogéneo como el linfoma linfoblástico difuso mixto o el linfoma de células grandes, el inmunofenotipo ha llevado al reconocimiento de subtipos inmunológicos (T versus B) cada uno de los cuales ha sido reconocido como diferentes, si se confunden aunque tengan una distribución anatómica igual.

El linfoma linfoblástico de células pre-B por ejemplo afecta preferentemente a los ganglios linfáticos, la piel o el hueso más que al timo y los tumores de células grandes mixtos difusos de las células T originalmente afectan a zonas de células T del tejido linfoide y nunca manifiestan reminiscencias de su arquitectura folicular, como se ve a menudo en tumores de células B. La conversión de esta situación (tumores con el mismo fenotipo y la misma distribución anatómica, pero con un rango de apariencia histológica) también ha sido observada por ejemplo en el linfoma de células T post-tímico (linfoma de células T periférico y linfoma-leucemia del adulto) que pueden ser diagnosticados histológicamente como linfoma de células grandes difusos o linfoma de células mixtas.<sup>93</sup>

El conocimiento de la distribución característica de los diferentes tipos de linfoma es importante para planificación de las estrategias de estadiaje óptimo y en algunas circunstancias por ejemplo donde la posibilidad de afectación del SNC es alta puede tener un impacto en el diseño de las estrategias terapéuticas.

#### **1.4.1 Afectación tisular de los LNH**

El mecanismo responsable de la afectación orgánica tisular por un Linfoma, aunque no está bien dilucidado hasta el momento, es probable que esté implicado las moléculas de la superficie celular y el reconocimiento de los receptores en otras células presentes en

determinadas localizaciones anatómicas. Los factores solubles incluyendo los factores quimiotácticos pueden también tener un papel en la localización tumoral. Por lo menos 2 sistemas candidatos de reconocimiento molecular han sido identificados.

Estas son moléculas que afectan la adherencia de los linfocitos, a la membrana endotelial de las venas especializadas incluyendo las venas endoteliales encontradas en el tejido linfoideo y en sitios de inflamación crónica<sup>94</sup> y la familia de las moléculas de adhesión intercelular representadas por las moléculas asociadas a la función linfocitaria (LFA), como son la LFA-1 y la LFA-3, estas moléculas se unen respectivamente a la molécula de adhesión intercelular-1, la (ICAM-1), y la molécula responsable para la formación de las rosetas de células rojas de oveja de las células T, que es la CD2.<sup>95-96</sup>

Estas moléculas han demostrado mediar en la adhesión de los linfocitos T a las células diana como un componente necesario de su citotoxicidad celular y probablemente juegue un papel en otras funciones efectoras de los linfocitos.<sup>97</sup>

La LFA-1 se expresa en niveles muy bajos por los linfomas de alto grado, como por ejemplo los linfomas de células pequeñas no hendidas. Recientemente una diferencia en la expresión de LFA-1, el LFA-3 y el ICAM-1, se demostró en líneas celulares de linfoma de Burkitt,<sup>98</sup> con virus de Epstein-barr negativos y positivos, manteniendo la línea celular del linfoma de Burkitt cuando el virus de Epstein-barr (EBV) es positivo los niveles son más altos y ambos tienen los niveles más bajos que las líneas celulares linfoblastoides transformadas por el EBV.

Esto hace posible que estas moléculas son necesarias para la manifestación de una respuesta antitumoral del huésped y los niveles bajos en la superficie pueden esconder o totalmente dirigir la regulación de la proliferación o de la migración de las células linfoideas del linfoma.

Como un hecho más para aprender acerca de las moléculas de

superficie celular, las cuales media la adhesión de célula a célula, esto puede probar tener algún valor en distinguir los Linfomas con diferentes tendencias a invadir ciertos tejidos u órganos por ejemplo el SNC o la médula ósea y entonces ser de gran valor para el diseño de protocolos de tratamiento.

### 1.4.2 Afectación ganglionar y extraganglionar de los LNH

**Tabla 1.4.2.1 Diagnostico diferencial de los Linfomas**

LINFOMA DE HODGKIN	LINFOMA NO-HODGKIN
Enfermedad centripeta de los ganglios linfáticos que tienden a afectar los ganglios axiales.	Enfermedad centrífuga de los ganglios linfáticos sin contigüidad.
La afectación de los ganglios epitrocleares, del Anillo de Waldeyer, testicular y gastrointestinal es infrecuente	Afectación más frecuente de los ganglios epitrocleares anillo de Waldeyer, testículos y conducto Gastrointestinal.
Presentación mediastínica en un 50% de los acientes	La presentación mediastínica es menos frecuente (20%). Un síndrome caracterizado por linfoma-T Con presentación mediastínica se presenta más Frecuentemente en la 2 o 3 décadas.
Afectación de los ganglios abdominales infrecuentes en los pacientes asintomáticos, pero mas frecuente En los pacientes de edad avanzada o con fiebre o sudoración nocturna	Frecuente afectación de los ganglios linfáticos abdominales
Frecuentemente localizado; afectación nodal por contigüidad	Rara vez se presentan con una afectación nodular localizada (<10%)
Afectación de la médula ósea infrecuente	Frecuente afectación de la médula ósea
Afectación hepática infrecuente, cuando se presenta, el bazo suele estar afectado y rara vez falta la fiebre	El hígado se halla frecuentemente afectado en los linfomas nodulares y rara vez en los difusos

Estudios en autopsias han demostrado que los linfomas no-hodgkin normalmente está diseminado a las vísceras. El porcentaje según el lugar afectado en la serie de Rosemberg<sup>100</sup> se presenta en la Tabla 1.4.2.2.

**Tabla 1.4.2.2 Lugares de afectación de los LNH descubiertos en autopsias**

Localización	%
Ganglios periféricos	84
Ganglios abdominales	78
Ganglios mediastínicos	59
Bazo	54
Riñón	51
Pulmón	51
Corazón	47
Pleura	40
Tiroides	37
Hueso	32
Páncreas	30
Pituitaria	29
Aparato genital femenino	25
Hígado	25
Aparato digestivo	25
Intestino delgado	22
Estómago	12
Colon	9
Suprarrenales	4
Esófago	3

Los linfomas a menudo se dividen en los que están localizados dentro de un ganglio linfático y los que están afectando localizaciones extraganglionares. Aunque hay alguna diferencia de pronóstico entre la presentación extranodal y nodal, puede decirse globalmente que el pronóstico es más a una consecuencia del tipo celular y del volumen tumoral que de la afectación extranodal o nodal del tumor por sí.

En los linfomas de alto grado los cuales son bastante frecuente en los niños tienen particular tendencia a afectar localizaciones extraganglionares. Los linfomas de bajo grado tienden a tener una presentación preferentemente nodal, mientras que los de grado intermedio son también intermedio en correlación a su afectación de los ganglios linfáticos.

La frecuencia de afectación extranodal es más alta en el LNH que en el Linfoma de Hodgkin (LH) y aunque el patrón de diseminación en el LNH es menos previsible se puede ver diseminación linfática contigua ( la frecuencia depende de como se defina la continuidad), la afectación de los ganglios más distantes ocurre con similar frecuencia.<sup>99</sup>

Esto tiene unas implicaciones importantes para las estrategias de estadiaje y para la planificación de donde fuese apropiado dar la radioterapia. En la tabla 1.4.2.1 se aprecia las diferencias clínicas entre los LH y LNH.

### **1.5 Estadiaje y diagnóstico de extensión de los LNH**

A diferencia de la enfermedad de Hodgkin en que el estadiaje es el mayor determinante del tratamiento, en los LNH el estadiaje no va a variar mucho en cuanto a la terapéutica. La enfermedad normalmente está mas diseminada en el momento del diagnostico con una gran afectación de los órganos extralinfáticos.

Sin embargo el correcto estadiaje de los pacientes con LNH sigue siendo importante. Ya que permite planificar el tratamiento<sup>101</sup> como podría ser identificar pequeños grupos con enfermedad localizada que pueden curarse solo con radioterapia, suministra una evaluación basal al comienzo de la enfermedad para posteriormente valorar la respuesta que ha tenido a un determinado tratamiento y también identifica antes del tratamiento la afectación de determinadas estructuras vitales que puede precisar un abordaje terapéutico especial.

A continuación se relata todas las exploraciones necesarias para un correcto estadiaje, analizando también en localizaciones particulares la manera de llegar a un diagnóstico.

### **1.5.1 Anamnesis y exploración física:**

La historia clínica y el examen físico son componentes muy importantes en el estadiaje. No solamente pueden llevar a la detección de la mayoría de las localizaciones de la enfermedad, sino también dan una información la cual puede llevar a modificaciones en el estadio básico. Determinadas pruebas diagnósticas que no se realizan ordinariamente, puede ser imperativa para confirmación de un tumor en una localización particular, la presencia de la cual es sugerida por la historia y el examen físico. En suma, la historia y el examen físico pueden llevar a la sospecha de la presencia de complicaciones potencialmente serias.

El examen físico es también valioso para la detección de las localizaciones de enfermedad, explorando siempre aquellos lugares que normalmente no se realiza rutinariamente como pueden ser la presencia de, linfadenopatías periféricas incluyendo la epitroclear y los nódulo poplíteos, afectaciones de tejido linfático en el anillo de Waldeyer, parálisis en nervios periféricos o craneales, afectación testicular o de piel.

### **1.5.2 Estudios de diagnóstico por imagen**

#### **1.5.2.1 Estudio del tórax:**

Todos los pacientes con Linfoma no Hodgkin deben tener una radiografía de tórax en el momento del diagnóstico la cual debe llevar la detección de una masa mediastínica, adenopatías hiliares, infiltración de parénquima pulmonar, o derrame pleural o pericárdico. Las Tomografías

Axiales Computadorizadas (TAC) de tórax son más sensibles que la radiografía de tórax para la detección de todas esas anormalidades y es superior con diferencia a la radiografía simple en la detección de la enfermedad de la pared torácica.

Está indicado en pacientes con histología como de Linfoma linfoblástico, donde la afectación del tórax es muy probable, o cuando la radioterapia es planificada o cuando se requieren detalles anatómicos en paciente con una obstrucción de la vía aérea o vascular intratorácica, o cuando se encuentra en la radiografía simple de tórax lesiones que requiera una clarificación.<sup>102</sup> La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) puede también ser importante en la detección de tumores mediastínicos o de la pared torácica, pero no es muy importante a la hora de evaluar el parénquima pulmonar.

#### **1.5.2.2 Estudio del abdomen:**

El TAC abdomino-pélvico debe ser realizado en todos los pacientes con Linfoma no Hodgkin debido a la frecuencia de masas pélvicas o abdominales, y a la afectación nodal o extranodal, como ocurre aproximadamente en un 90% de los pacientes en algunos subgrupos (por ej. en los linfomas de células pequeñas no hendidas).<sup>103</sup>

En los pacientes con linfoma linfoblástico raramente tienen afectación abdominal, aunque se puede objetivar una hepato-esplenomegalia siendo rara la afectación de los riñones o del páncreas.

En niños o en individuos muy delgados en los cuales hay muy poca grasa retroperitoneal, las estructuras intra-abdominales a menudo están pobremente delineadas por el TAC y una Ecografía debe ser realizada.

La detección y el seguimiento de la afectación del hígado y del bazo ha mejorado mucho con la utilización selectiva de un contraste la

emulsión-13 de aceite etiolizado<sup>104</sup> (EOE-13), aunque este agente no es ampliamente utilizado. El TAC dinámico con contraste hidrosoluble, da unos resultados similares, pero ambas técnicas sufren de la desventaja de que las lesiones menores de 0,5 cm. y las infiltraciones difusas, no pueden ser detectadas.

La Linfografía se utiliza habitualmente en paciente que tienen linfomas en los cuales tienen una gran probabilidad de afectación de ganglios linfáticos intraabdominales. En la práctica, esto incluye la mayoría de los Linfomas no Hodgkin de los adultos. Una importante ventaja de la Linfografía es que el marcado ganglionar a menudo permanece por más de 6 meses y los ganglios linfáticos anormales pueden ser estrechamente monitorizados con una radiografía de abdomen repetida durante el tratamiento y el seguimiento.

La Linfografía es extremadamente sensible y detecta la presencia de afectación de los ganglios linfáticos paraaórticos en cerca del 100% de todos los casos. Aún cuando ellos no sean grandes y no son detectables por el Scanner, el defecto de llenado es evidente.<sup>105</sup>

Ocasionalmente cuando la arquitectura de los nódulos afectados está aumentada, algunas veces la Linfografía no muestra las anomalías definitivas que se ven en el TAC. Por otro lado esta técnica aunque no es tan sensible como la Linfografía, puede detectar masas extranodales, afectación orgánica, adenopatías linfáticas hiliares, esplénicas y hepáticas, mesentéricas, retrocrales y paraaórticas altas, ninguna de las cuales son detectables por la Linfografía.<sup>106</sup>

Debido al valor de la combinación del TAC y la Linfografía en la detección tanto de masas extranodales como intranodales, la radiografía de contraste del tracto gastro-intestinal no se debe realizar de manera rutinaria, Sin embargo esta técnica es mucho más sensible que el Scanner para la detección de la afectación intrínseca del intestino, y está indicado donde hay un alto índice de sospecha de un linfoma de intestino

delgado.

A menudo la radiografía de contraste del tracto gastro-intestinal es realizada, en la evaluación de los pacientes con dolor abdominal inexplicado, cuando los pacientes tienen una saciedad temprana o síntomas de úlcera péptica u obstructiva, pudiendo llevar a la detección de un estómago o una pared intestinal engrosada con o sin ulceración o tumoración.

En niños, la radiografía de contraste se usa a menudo para demostrar la presencia de vólvulo, una presentación común del linfoma de células pequeñas no hendidas. En estas circunstancias la masa tumoral es tan pequeña que no se visualiza por otras modalidades de imagen.

Los procedimientos endoscópicos pueden ser de valor tanto para el diagnóstico (porque la biopsia puede ser obtenida bajo visualización directa), o como para el seguimiento en determinadas situaciones clínicas por ej., en linfomas de estómago o de intestino delgado.

### **1.5.2.3 Estudio de la región cervico-facial y del sistema nervioso central:**

Aunque el TAC craneal no es un procedimiento de estadiaje rutinario, este debe ser obtenido en los pacientes en los cuales hay tumores faciales. Pacientes con síntomas sugestivos de masa nasofaríngea o intracraneal debe realizarse un TAC craneal para delinear las masas del tejido blando de la base del cráneo y de los senos paranasales, o para ver si hay evidencia de linfomas intracerebrales<sup>107</sup>.

En paciente con evidencia clínica de enfermedad intraorbitaria o parálisis del nervio oftálmico, la presencia de una masa orbitaria está mejor definida por un Scanner con cortes especiales a nivel orbital o con RMN, la cual da un mejor contraste entre los diferentes tejidos. La

RMN es significativamente más sensible en detectar tumores intracerebrales que el TAC.<sup>108</sup>

El linfoma primario del cerebro usualmente se presenta como una lesión solitaria, mientras que la diseminación metastásica suelen ser múltiples masas pequeñas. Los márgenes de estos tumores están usualmente mal definidos y la necrosis central y el edema peritumoral no son típicos.<sup>109</sup>

La mayoría de los LNH en el cerebro son periventriculares y tienden a envolver los ganglios basales, el cuerpo caloso, el tálamo o el septo, el 10% de ellos pueden afectar difusamente el parénquima cerebral. Eventualmente 1/3 de los pacientes con linfoma de cerebro puede desarrollar enfermedad diseminada.

#### **1.5.2.4 Ultrasonografía:**

El ultrasonido tiene un considerable valor en determinadas circunstancias como en la descripción de los tumores pélvicos, hepáticos y abdominales<sup>110</sup>, para asesorar el tamaño y la respuesta a la terapia de los nódulos superficiales y para determinar la presencia de afectación pericárdica o cardíaca, con la posible excepción de los niños muy pequeños por la falta de grasa retroperitoneal.

Sin embargo, la ultrasonografía no se hace de rutina. En situaciones donde la interpretación de un TAC es dudosa como cuando hay un pobre llenado del intestino delgado con contraste oral que lleva a una dificultad para distinguir el intestino delgado del tumor, la ecografía abdominal del área sospechosa puede resolver la duda, y en pacientes con alto riesgo de afectación renal u uropatía obstructiva, la eco renal da una gran exactitud, aunque hay que decir que los linfomas usualmente son ecogénicos, con lo que las masas linfomatosas que están localizadas en el riñón son frecuentemente difícil de distinguir de los quistes renales.

En pacientes con derrame pericárdico, debe hacerse un ecocardiograma.

### 1.5.2.5 Rresonancia magnética nuclear:

La RMN es una nueva modalidad que ha sido ampliamente utilizada, y en determinadas situaciones tiene un papel importante en el estadiaje de los linfomas. En algunos casos da una información similar a la obtenida con otras modalidades de imagen mientras que en otras circunstancias tiene un valor único. Debido a la habilidad de la RMN en distinguir el tumor del tejido blando circundante es mejor que el TAC en algunas localizaciones anatómicas, y esto puede dar una mejor interpretación de la extensión verdadera de la enfermedad en esos sitios.<sup>111</sup>

También su efectividad está demostrada en la detección de patología ósea en las zonas afectadas sugiriendo en algunos estudios que puede ser más sensible que la Gammagrafía en esta misma área.<sup>112</sup>

La alta resolución de la RMN del cerebro y de la médula espinal ofrece unas considerables ventajas sobre el Scanner en esas localizaciones. Estudios preliminares dan evidencia de que el uso de unos contrastes especiales como es el Gadolinio ácido dietilenotriamina penta-acético ( $Gd^{153}$ DTPA), puede intensificar el contraste tisular de la RMN. El  $Gd^{153}$  DTPA también ha sido utilizado para demostrar la detección de tumores en el canal espinal de localización intradural y extramedular reemplazando a la Mielografía y al Mielo-TAC.

### 1.5.2.6 Gammagrafía:

La gammagrafía, se utiliza en los procedimientos de estadiaje de todo el cuerpo. Las gammacámaras pueden ser utilizadas para ver la actividad radionucleoide inespecífica en regiones del cuerpo. Las más frecuentes son el  $Ga^{67}$  y el  $Tc^{99m}$ , compuestos fosforados y ácido medrónico, para la realización de gammagrafías óseas. El tradicional, el  $Tc^{99m}$ , que es un coloide sulfurado para gammagrafía de bazo e

hígado, es en algunos casos muy utilizadas y de valor, pero raramente puede adicionar información a la derivada del Scanner o de la RMN, y a menudo la menos información debido a la falta de sensibilidad de la Gammagrafía a lesiones menores de 2 cms.

#### 1.5.2.6.1 Gammagrafia con Galio<sup>67</sup>

La utilización del Ga<sup>67</sup> en la evaluación del estadiaje de los LNH es bastante controvertida. Ya que presenta una baja sensibilidad en la detección de todos los lugares que están afectados siendo esta entre un 18-78%. La sensibilidad está afectada por la localización del tumor así como su histología.

Lesiones hepáticas o en sus alrededores generalmente no son detectadas debido a la normal acumulación de actividad en el hígado, además la acumulación normal de la radioactividad en el ciego y en el colonsigmoideo puede resultar dificultoso detectar adenopatias iliacas.

La mayoría de los estudios refieren que tiene una alta sensibilidad en la evaluación de la enfermedad mediastínica (80-95%) mientras que en la enfermedad abdominal es baja (10-60%), aunque las grandes masas abdominales son sencillas de detectar.<sup>113-114</sup> El Ga<sup>67</sup> tiene una especial predilección según la histología del tumor los difusos de células grandes y de celularidad mixta captan más el galio que los pequeños de células hendidas.<sup>114-115</sup>

La imagen del Ga<sup>67</sup> puede tener utilidad en el estadiaje de determinados pacientes con LNH. Anderson y col.<sup>116</sup> refiere que el beneficio del Ga<sup>67</sup> en evaluar enfermedad mediastinica y abdominal residual después de un tratamiento es alrededor de un 95%.

La disparidad de resultados de este autor con otros de la literatura puede ser debido a la alta dosis de galio utilizada así como diferentes técnicas de visualización. Por lo tanto se debe utilizar el Ga<sup>67</sup> en el

estadiaje de aquellos pacientes con histología agresiva y difusa y enfermedad Bulky donde la evaluación de la respuesta es complicada cuando existe una masa residual después del tratamiento en aquellos lugares que previamente tenían un gran volumen de enfermedad.

#### 1.5.2.6.2 Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea con  $Tc^{99m}$  es el mejor método para detectar la afectación ósea del Linfoma no Hodgkin. Del 5 al 15% de todos los pacientes con LNH pueden tener dicha localización en el momento del diagnóstico siendo importante su ayuda en el estadiaje de los pacientes<sup>117</sup>. La gammagrafía ósea también se repite en unos intervalos apropiados para comprobar la respuesta al tratamiento, especialmente en los primeros años de diagnóstico.

Las anomalías óseas detectadas por gammagrafía deben ser evaluadas con una radiografía debido a que aunque la gammagrafía es muy sensible, no da la especificidad necesaria en determinar la causa de la captación alterada del contraste.

No todos los sitios anormales de la gammagrafía pueden ser necesariamente causados por el linfoma, hay captación por enfermedad degenerativa, por trauma, por lesiones óseas benignas, y puede además dar indicaciones falsas positivas del linfoma esquelético.

La comparación con las radiografías dirigidas y el citrato de galium, pueden a menudo ser importantes en determinar la exactitud etiológica de sitios anormales en la gamma ósea. Los patrones de aumento más difusos de captación en los huesos largos y particularmente la captación aumentada de la región de las metáfisis, pueden indicar una afectación de la médula ósea.

Los sitios de biopsia previa de la médula pueden frecuentemente mostrar un incremento de la actividad de captación por períodos variables

después de la biopsia y deben no ser mal interpretados. Los pacientes que reciben esquemas de tratamiento los cuales incluyen esteroides, tiene un riesgo incrementado de sufrir necrosis avascular la cual puede ser aparente en una gammagrafía ósea, pero el patrón de la captación ósea alterada puede cambiar con la evolución de la necrosis del hueso.

Finalmente, las áreas de hueso incluidas en los campos de radioterapia pueden demostrar un aumento o una disminución de la captación por lo tanto el conocimiento de las áreas esqueléticas que recibieron radioterapia es esencial para una interpretación exacta de las gammas óseas subsecuentes.<sup>118</sup>

#### **1.5.2.7 La tomografía de emisión de positrones (PET)**

Es un área excitante de la investigación de imágenes que se llama PET con la utilización de radiofármacos de corta vida donde se visualiza la imagen de los tumores incluyendo a los linfomas. Esta ventaja del PET deriva de la naturaleza de la tomografía de positrón la cual permite una cuantificación más precisa de la radioactividad de las lesiones pequeñas.

Además de los isótopos que emiten positrones como el Ga<sup>67</sup> hay un número de radiofármacos como puede ser la 2-fluor-deoxiglucosa-18, que juegan un importante papel para que el PET, permita mejorar la imagen de los linfomas.<sup>119</sup>

#### **1.5.2.8 Anticuerpos monoclonales radiomarcados:**

Las imágenes con anticuerpos monoclonales radiomarcados van a ser prometedora en un futuro debido a la especificidad potencial de la técnica derivada de la especificidad de los anticuerpos dirigidos hacia los antígenos asociados del tumor, a las membranas de las células linfomatosas.

Los anticuerpos radiomarcados pueden ser utilizados como control de seguimiento de la enfermedad, viendo la respuesta que ha tenido al tratamiento y teóricamente tiene información diagnóstica acerca de los tipos de antígenos de superficie en las células tumorales y su contenido cuando no es posible realizar una biopsia tisular para analizarla.

Actualmente la utilidad de la gammagrafía con anticuerpos monoclonales radiomarcados está limitada por la falta de auténticos anticuerpos específicos tumorales.

En la mayoría de los estudios publicados hasta el momento hay una variedad considerable en la selectividad de la captación de los anticuerpos radiomarcados en tumores comparados con los tejidos normales. Este problema también limita el valor de los acercamientos terapéuticos utilizando anticuerpos monoclonales que cargan dosis tumorocidas potenciales de radionúclidos.

Un ejemplo de esto es la gammagrafía utilizando anticuerpos monoclonales de murino radiomarcados, el T101 (CD5) en pacientes con Leucemia linfática crónica (LLC) o linfoma de linfocitos pequeños,<sup>120</sup> este anticuerpo se une al antígeno de células T-pan, presente en los linfocitos T normales pero presente en mucha mayor concentración en la mayoría de las neoplasias de las células T y en las LLC de las células B. Otros anticuerpos actualmente bajo estudio es el Hefi-1 (CD30) que aumenta con las líneas celulares del LH,<sup>121</sup> el cual puede ser de gran valor en aquellos linfomas que son CD30 positivo además del LH.

El valor de la gammagrafía con anticuerpos radiomarcados se encuentra en investigación y los estudios como terapia antitumoral ya han comenzado.

### **1.5.3 Procedimientos de estadiaje citológicos e histológicos**

En algunas circunstancias puede ser necesario una biopsia,

paracentesis o aspirado de aguja fina para confirmar la presencia del LNH en determinadas localizaciones. El examen de la médula ósea debe de realizarse siempre y no hay duda de que el porcentaje de detección de afectación de la médula ósea es alto cuando se obtienen múltiples muestras, independientemente del tipo tumoral.

El 30-40% de todos los pacientes tienen la médula ósea afectada en el momento del diagnóstico,<sup>122</sup> variando su incidencia dependiendo de la histología así, los linfomas linfocíticos de células pequeñas o folicular de células hendidas tienen una afectación entre el 50-70% mientras que los linfomas de células grandes tienen una afectación entre el 10-15%.

El aspirado de médula ósea tiene una baja sensibilidad detectando menos del 30% de todas las biopsias positivas de médula ósea. La biopsia bilateral de cresta iliaca incrementa los resultados con respecto a si se realiza solo de forma o manera unilateral en un 10%, siendo ese el método que se debe utilizar.<sup>123</sup> Un recuento bajo de células sanguíneas, no predicen la afectación de médula ósea por linfoma ya que solamente un tercio de los pacientes presentan una hemoglobina baja o leucopenia o trombopenia.<sup>124</sup>

En sangre periférica la presencia de linfocitos anormales se observan entre un 25-35% de los pacientes que tienen afectada la médula ósea sobre todo en los linfomas pequeños de células hendidas. En general la biopsia de médula ósea hacen que un 25-35% de los pacientes que se encontraban en Estadio III pasen a Estadio IV.<sup>122-124</sup>

El líquido cefalorraquídeo (LCR) también debe ser examinado en aquellos pacientes que pertenecen a un grupo de alto riesgo ( tabla 1).

Está demostrado que casi todos los pacientes (>90%) que tienen afectación del sistema nervioso central (SNC) con histología difusa tiene afectación meníngea. Los pacientes con linfoma linfoblástico y los de células pequeñas no hendidas ( Burkitt o no Burkitt) tiene muchas probalidades de tener afectación del SNC y una punción lumbar está

indicada en el momento del diagnóstico independiente de que existan otros factores de riesgo<sup>125-9</sup> (Tabla 1.5.3).

**Tabla 1.5.3. Factores de riesgo en la afectación meníngea de un Linfoma**

<b>HISTOLOGÍA</b>
Linfoma linfoblástico
Linfoma de células pequeñas no hendidas
Otros Linfomas difusos
<b>ENFERMEDAD EXTRANODAL</b>
Médula ósea
Espacio epidural
Testículo

Los pacientes con linfomas de histología difusa tienen un riesgo bajo de presentar meningitis linfomatosa (5-7%) aunque la afectación de médula ósea es un factor aditivo de riesgo, el 25% de estos pacientes van a desarrollar linfoma en el SNC. Hay otros lugares de afectación linfomatosa extranodal que incrementa el riesgo de enfermedad meníngea como es la afectación epidural y testicular entre un 20 - 30 %.<sup>130</sup>

El derrame pleural o seroso debe ser aspirado y examinado citológicamente para objetivar células linfomatosas. Estas preparaciones también son ideales para realizar el fenotipo y los estudios citogenéticos. Si las células linfomatosas no se detectan y el derrame tiene las características de un trasudado, debe considerarse una causa no maligna.

La infiltración hepática por los LNH es más frecuente que en la enfermedad de Hodgkin, pudiendo estar presente en un tercio de los pacientes. El porcentaje de casos con afectación del hígado varía con la histología, siendo mucho más común en los linfomas de células pequeñas (40%-60%) que en los de células grandes (15%).<sup>131</sup>

La biopsia hepática percutánea ciega o dirigida por ecografía,

puede ser un medio adecuado para el estudio patológico del hígado, si bien la laparoscopia (peritoneoscopia) con biopsia directa tiene un rendimiento claramente superior.<sup>131-132</sup> En cualquier caso, la práctica rutinaria de la biopsia hepática se recomienda sólo en los casos que no son estadios IV conocidos previamente, es decir, no se recomienda cuando ya se conoce el estadio avanzado por otras técnicas (médula ósea, por ejemplo).

El estudio patológico completo del abdomen, la laparotomía exploradora, si bien ha aportado amplios conocimientos acerca de los LNH, tiene en la actualidad escasas indicaciones como parte del estudio de extensión.

Aunque la misma hace avanzar el estadio en un 20%-30% de los pacientes a los que se practica,<sup>131-132</sup> descubriéndose un sorprendente alto número de casos con histologías divergentes (20%), no está exenta de morbilidad y no parece añadir información útil que haga cambiar el diseño terapéutico del enfermo.

Por tanto, únicamente tendría su posible indicación en los casos de linfomas agresivos en estadio I (muy localizados) que vayan a ser tratados con radioterapia exclusiva, situación infrecuente al extenderse la tendencia de iniciar el tratamiento con quimioterapia sistémica, incluso en los estadios precoces.<sup>133</sup>

### **1.5.4 Determinaciones bioquímicas y marcadores tumorales**

Las determinaciones analíticas de bioquímica tienen dos aplicaciones principales en el estadiaje de los pacientes con LNH. Una de ellas es que pueden sugerir la presencia de un tumor hepático o una compresión extrínseca del árbol biliar dando una medición objetiva e indirecta del volumen tumoral y por otra parte puede orientarnos a la presencia o la posibilidad del desarrollo de un Síndrome de lisis tumoral agudo.

En la presencia de un volumen tumoral grande y un crecimiento rápido de células tumorales, los niveles de ácido úrico se elevan y se correlacionan con un incremento de la posibilidad del desarrollo de un Síndrome de lisis tumoral. El nivel de suero de la Lactico Deshidrogenasa (LDH) es una de las medidas más sensibles de volumen tumoral en la mayoría de los linfomas desde que muchos pacientes pueden tener un nivel elevado de LDH en presencia de un nivel de ácido úrico.

La LDH se ha probado que es un indicador pronóstico valiosos en los linfomas difusos de células grandes y en los linfomas de células pequeñas no hendidas.<sup>134-6</sup> El nivel de receptores de interleukina-2 sérico (IL-2R) ha demostrado tener una significancia pronóstica presumiblemente porque este es un indicador del volumen tumoral tanto en los linfomas de células B como en los de células T. En los linfomas pequeños de células no hendidas el nivel sérico de la IL-2R demostró que tiene una mayor significancia pronóstica que el estadio clínico.<sup>137</sup>

Otros marcadores de bioquímica en suero han sido encontrados que tienen algún valor incluyendo la Beta 2 microglobulina (B2MG), la Ferritina y la Deoxitimidinaquinasa.<sup>138</sup> El nivel de la B2MG en el LCR y de la Ferritina, se encontraron elevados en presencia de afectación del SNC.<sup>139</sup>

Las células de los linfomas tienen moléculas en la superficie incluyendo ICAM, VCAM, y b2M, que son críticas para determinar la conducta de por ejemplo invasión, reconocimiento inmune y metástasis.

Niveles séricos de VCAM, ICAM y ELAM fueron recientemente estudiados en pacientes con linfomas de bajo grado, en conjunto con b2M, en un intento por identificar aquellos individuos que progresarán mas rápido, y cuya supervivencia será mucho mas corta que lo esperado.

Los resultados fueron muy alentadores, ayudando en la discriminación de ciertos subgrupos con mal pronóstico en pacientes con elevación de estas 4 moléculas.<sup>140</sup>

### 1.5.5 Estadaje del linfoma No-Hodgkin

Al finalizar el estudio de extensión, los pacientes son asignados a un estadio de enfermedad. Los esquemas de estadaje dan una anotación rápida de la extensión de la enfermedad. La clasificación por estadio mas ampliamente utilizada , es la de Ann Arbor<sup>142</sup> ( tabla 1.5.1) y para los tumores digestivo la de Muschof <sup>143</sup> (Tabla 1.5.2). Junto con la histología, el estadio es el criterio utilizado más ampliamente para asesorar la comparabilidad de los diferentes grupos de pacientes.

Desafortunadamente en un mismo estadio no se contemplan como factores pronósticos la enfermedad abultada y el número de lugares de afectación.<sup>144</sup> A pesar de estas limitaciones, todavía se utiliza universalmente esta clasificación. Claramente hay una necesidad de incorporar medidas del volumen tumoral dentro del esquema de estadaje, por ej. la LDH. Además en los Estadios IV, III y la mayoría de los II es, pequeño en distinguir el beneficio terapéutico ya que el tratamiento es el mismo.

**Tabla 1.5.1 Clasificación por Estadio de Ann Arbor**

I	Afectación de una sola región ganglionar (I) o de un solo órgano o región extraganglionar (IE)
II	Afectación de 2 o mas regiones ganglionaresa un mismo lado del diafragma (II), que puede incluir el bazo (II-S) o afectación extraganglionar localizada (II E) o ambas (II ES)
III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden incluir el bazo (III S) o afectación extraganglionar localizada (III E) o ambas (III SE)
IV	Afectación diseminada de órganos extralinfáticos con afectación ganglionar o sin ella
A	Ausencia de síntomas sistémicos
B	Presencia de síntomas sistémicos ( fiebre, sudoración nocturna, perdida de peso)

**Tabla 1.5.2 Clasificación de los LNH gastrointestinales de Mussoff**

<b>ESTADIO I</b>	Tumor limitado al tracto GI Lugar primario único Lugar primario múltiple
<b>ESTADIO II</b>	Tumor extendido a los ganglios del abdomen desde la lesión GI primaria II 1 Ganglios locales (paragástricos o paraintestinales) II 2 Ganglios distantes (mesentéricos, paraaórticos, paracava, pélvicos o inguinales)
<b>ESTADIO II E</b>	Penetración de la serosa e infiltración de órganos y tejidos adyacentes
<b>ESTADIO IV</b>	Afectación extraganglionar diseminada o afectación ganglionar supradiaphragmática

## 1.6 Factores pronósticos

Un índice pronóstico fue desarrollado por el "Proyecto Internacional de Factores pronósticos en los LNH", basado en los datos clínicos de 2.031 pacientes con linfomas agresivos (intermedio y alto grado) tratados con regímenes que contenían doxorubicina.<sup>145</sup> El modelo analiza los siguientes factores de riesgo: edad (jóvenes menores de 60 años versus mayores de 60 años), nivel de LDH (normal versus elevado), performance status (0,1 versus 2 al 4), estadio (I o II versus III o IV) y afectación extranodal (0 - 1 sitio, versus más de un sitio).

Se identificaron cuatro grupos de riesgo, que tienen una significación en cuanto a la supervivencia a los 5 años con valores de 73%, 51%, 43%, y 26%, según el número de factores de riesgo que tengan: 0- 1, 2, 3, 4 o 5 respectivamente. Los pacientes mayores de 60 años alcanzan una remisión completa similar a los de los jóvenes menores de 60 años

pero su duración es mas corta resultando una peor supervivencia. El análisis de los pacientes jóvenes revelaron 3 factores clínicos que independientemente están asociados con la supervivencia: estadio, nivel de LDH y performance status.

La importancia del índice pronóstico es que los pacientes de bajo riesgo ( baja posibilidad de recidiva) pueden ser identificados para un tratamiento standard y los de alto riesgo ( alto índice de recidiva) pueden identificarse para protocolos de investigación para lograr una curación.

Ademas los resultados de los tratamientos de la mayoría de las instituciones y grupos cooperativos podrían ser comparados si se utilizan unos factores pronósticos estandarizados. Los factores pronósticos han sido utilizados en los linfomas indolentes prediciendo la recidiva después de la remisión completa y la supervivencia.<sup>146</sup>

También está demostrada la importancia del Galio-67 en los linfomas considerandolo como un factor pronóstico. Con la quimioterapia convencional solo el 25% de los pacientes que son galio-positivo, van a tener una respuesta duradera, en cambio el 70% de los que son galio-negativo permanecen libre de enfermedad. Con el uso de quimioterapia a altas dosis en los linfomas agresivos solo el 14% de los que son galio-positivo alcanzaran una respuesta duradera. En comparación el 91% de los que son galio-negativo permanecen libre de enfermedad.<sup>147</sup>

Se han descrito recientemente otros factores pronósticos que podrían reflejar las características celulares y moleculares de los linfomas.

Incluyendose marcadores de proliferación celular, inmunofenotipos, expresión de adhesión molecular y anormalidades cariotípicas.<sup>148</sup> Es probable que estas nuevas variables biológicas en un futuro reemplace a los factores pronósticos clínicos que hay en la actualidad.

## **1.7 Tratamiento de los LNH**

La gran cantidad de tipos histológicos de los LNH y la ausencia de tratamiento estandares hacen difícil la tarea de aglutinar un tratamiento universal para los LNH. Este capítulo lo dividiremos en tres apartados, LNH de bajo grado, LNH de grado intermedio y LNH de alto grado.

### **1.7.1 Linfoma de bajo grado o linfomas indolentes**

Bajo el nombre de linfoma de bajo grado o linfoma indolentes se agrupan un determinado de subtipos histológicos que se caracterizan por una larga historia natural, un comportamiento clínico poco agresivo, una buena respuesta al tratamiento oncológico y unas curvas de supervivencia decayendo con el tiempo sin aparentes curaciones a largo plazo salvo en determinados casos de estadíos localizados.

#### **1.7.1.1 Linfoma de bajo grado estadíos iniciales**

El diagnóstico de los linfomas de bajo grado en estadío I y II sin grandes masas es infrecuente y representa solo un 10% al 15% de los casos. La Radioterapia regional representa una buena alternativa terapéutica ofreciendo un intervalo libre de recaída de un 44- 47% a los 10 años y con una supervivencia de un 75% para pacientes seleccionados menores de 60 años.<sup>149-150</sup>

El papel de la quimioterapia en estadíos iniciales todavía no está aclarado, aunque estudios prospectivos como los del MD Anderson<sup>151-152</sup> o estudios aleatorizados europeos,<sup>153-154</sup> parecen conseguir mejores resultados al asociar quimioterapia(QT) tipo Ciclofosfamida, Vincristina, Predisona (COP o Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina y Prednisona (CHOP) a la radioterapia.

### 1.7.1.2 Linfoma de bajo grado estadios avanzados

El diagnóstico de los LNH de bajo grado en estadios avanzados es la situación mas frecuente en la clínica. Aproximadamente un 15% son estadios III y un 65% son estadios IV.

Una postura utilizada en estos tipos de linfomas era la abstención terapeutica. Existen dos grandes estudios. El de la Universidad de Stanford <sup>155-156</sup> y el de NCI <sup>157-158</sup> en donde en ambos estudios a las pacientes se le seleccionaron según sus factores pronósticos favorables y se comparó la opción de no tratamiento inicial frente al tratamiento precoz. En el subgrupo de enfermedad indolente poco agresiva había una mayor numero de respuesta y mayor intervalo libre pero la supervivencia era la misma, por eso en los pacientes de edad avanzada y con enfermedad aparentemente poco agresiva una opción seria la abstención.

Aunque si analizamos los pacientes que vemos, observamos que pocos seria los que se beneficiarían de una abstención terapéutica <sup>159</sup>. Muchos de los enfermos no tratados inicialmente se muestran afectados por el aumento de tamaño de las adenopatías y cuando se tratan hay un menor número de respuestas y su comprometida reserva medular puede dificultar el tratamiento. <sup>160</sup>

En general se considera que la postura abstencionista solo está indicada en los pacientes de edad avanzada con linfoma folicular sin un gran componente de células grandes y con factores pronósticos favorables.

El resto de los pacientes y especialmente los mas jóvenes el tratamiento debe ser activo e iniciado lo antes posible. <sup>161-163</sup>

Una vez establecida la indicación de iniciar el tratamiento, la quimioterapia es el arma fundamental para el control de los linfomas de bajo grado. a QT con agentes alquilantes ( clorambucilo o ciclofosfamida) fue el primer tratamiento utilizado. El clasico tratamiento de Clorambucilo

mas prednisona consigue un 30%-40% de respuestas globales con una SLR de 30 meses.<sup>164</sup>

Con intención de mejorar estos resultados surgió el uso de las combinaciones de varios fármacos. El esquema de PQT mas usado ha sido el CVP ( ciclofosfamida, vincristina y prednisona) que produce un 50-80% de respuestas globales ( 40% de RC). Sin embargo resultados de estudios que compararon la QT frente a la combinación CVP no demostraron diferencias apreciables en la supervivencia global entre ambos tipos de tratamiento.<sup>165-8</sup>

El empleo de combinaciones de PQT agresiva que incluyen antraciclinas ( CHOP o similares) parecían ofrecer mejores resultados que los esquemas tipo CVP con un 60%-80% de RC en comparaciones históricas <sup>169</sup>. Resultados igualmente optimistas se han publicado al utilizar las combinaciones M-BACOD<sup>170</sup>, COPP149 NOSTE155 o el agresivo esquema alternante ATT del MD Anderson.<sup>171</sup> Sin embargo en los estudios comparativos posteriores la supervivencia global no ha sido significativamente diferente a la alcanzada con esquemas menos agresivos.<sup>172-4</sup>

En general se acepta que los pacientes con factores pronósticos adversos se utiliza el esquema CHOP como tratamiento de inducción.<sup>162,163</sup> Por el contrario en pacientes ancianos la mejor opción es la QT o el esquema CVP.<sup>167</sup>

### **1.7.1.3 Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los Linfomas de Bajo Grado**

Uno de los mayores problemas que presentan los tratamientos convencionales contra el cáncer es el estrecho índice terapéutico entre las células normales y las neoplásicas, que comparten el 99% de su dotación genética y de su expresión fenotípica. Los anticuerpos

monoclonales (AcMo) aprovechan esta pequeña diferencia y permiten atacar y destruir estas sin dañar aquellas, cumpliendo el viejo sueño de Erlich de la “Bala Mágica.”<sup>177</sup>

Los mecanismos por los que los AcMo ejercen su acción antitumoral es debido a un efecto antiproliferativo directo y a la vez un efecto inductor de apoptosis. Los LNH son un un grupo de tumores ideal para el empleo del AcMo debido a su mayor y mas constante clonalidad.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 mejor estudiado y se ha ensayado en tratamientos de primera línea. En monoterapia se han publicado unas respuestas globales del 75% en pacientes con baja carga tumoral<sup>178-179</sup> y cuando se emplea asociado a quimioterapia tipo CHOP, los resultados publicados son espectaculares, con más de un 90% de respuestas globales y un 55% de RC<sup>180</sup> Otro aspecto es que es capaz de inducir un alto porcentaje de remisiones moleculares.<sup>181</sup>

## **1.7.2 Tratamiento de los LNH de grado intermedio o agresivo**

### **1.7.2.1 Tratamiento de los estadios iniciales**

Los linfomas intermedios en estadios localizados I y II representan menos del 30% del total de los pacientes. Tienen un buen pronóstico y aproximadamente existen un 75% de curaciones a largo plazo.

La Radioterapia (RT) como única modalidad terapéutica en los estadios I solo un 50% de los pacientes pueden conseguir la curación y en el estadio II menos del 35% esta libre de recaída los 2 años.<sup>182</sup>

El empleo de la PQT generalmente con esquema tipo CHOP seguida o no de RT complementaria consigue, sin embargo, buenos resultados. Está demostrado que el uso combinado de la PQT y de la RT es claramente superior al uso aislado el RT.<sup>154,183-185</sup> El uso exclusivo

de la PQT en estos estadios, sin RT, también ofrece buenos resultados, al parecer similares al tratamiento combinado, aunque la experiencia es menor<sup>186-187</sup>.

Lo que no está demostrado es si el tratamiento combinado es superior a la PQT sola. Un reciente estudio, conducido por el SWOG,<sup>188</sup> consigue los resultados muy similares entre 3 ciclos de CHOP seguido de RT y 8 ciclos de CHOP, con ligero beneficio para el tratamiento combinado en los casos de bajo riesgo, al parecer por una menor toxicidad cardíaca tardía. Por tanto, el tratamiento combinado permite acortar la duración de la PQT.

Así pues, la mejor pauta de tratamiento para los estadios localizados de los LNH de grado intermedio es la PQT de breve duración (CHOPx3), seguido de RT sobre el campo afecto.<sup>189</sup> No obstante, la PQT aislada de mayor duración puede ser también, una buena opción.

### **1.7.2.2 Tratamiento de los estadios avanzados**

La RT se administra una vez concluida la PQT y como consolidación de la respuesta obtenida con esta ya que las zonas bulky son lugar de frecuentes recaídas.<sup>190</sup> El estudio de Aviles y col. pone de manifiesto un mayor número de recaídas en los pacientes que no recibieron RT complementaria.<sup>191</sup>

En 1988 Armitage enunció una serie de principios generales acerca del uso de la PQT como tratamiento de los LNH de grado intermedio<sup>192</sup> que son en líneas generales válidos hoy día:

- A - Para que un régimen de PQT sea curativo, debe alcanzar un elevado número de remisiones completas.
- B - El esquema debe ser siempre administrado a las dosis máxima tolerables, en los plazos previstos y evitando en lo posible retraso y reducciones de dosis.

- C - Los factores pronósticos del paciente debe tenerse en cuenta a la hora de elegir los esquemas a emplear.
- D - La curación debe conseguirse con el tratamiento de primera línea. Los pacientes que recaen tras el tratamiento inicial tienen, por lo general, un mal pronóstico.
- E - El tratamiento prolongado, una vez alcanzada la remisión, no es necesario.
- F - Debe asumirse que los esquemas de PQT para los LNH son agresivos y que, y por tanto, llevan asociada una toxicidad importante.

A partir de los años 70, en que se demostró, la curabilidad de los LNH de grado intermedio,<sup>193</sup> se desarrollaron decenas de esquemas de PQT. Estos regímenes suelen clasificarse de un modo agresivo en esquema de primera, segunda y tercera generaciones.

Los esquemas de primera generación (COP/CVP,<sup>194</sup> MOPP,<sup>195</sup> C-MOPP/COPP,<sup>196</sup> COMLA,<sup>197</sup> BACOP,<sup>198</sup> CHOP,<sup>199</sup> HOP,<sup>200</sup> CHOP-Bleo<sup>201</sup>) obtuvieron un 40%-68% de respuestas, con un 20%-40% de supervivientes a largo plazo (salvo el esquema CVP, que prácticamente no consigue largas supervivencias), eran fáciles de administrar y ninguno mostró una clara superioridad. En particular, el esquema CHOP, el más popular y estandarizado del grupo, consigue, en la extensa experiencia del SWOG, un 53% de RC y un 33 % de pacientes curados a largo plazo.<sup>202</sup>

Con la segunda generación (COP-BLAM,<sup>188</sup> M-BACOD,<sup>203</sup> CHOP-OAP-Bleo-IMVP,<sup>204</sup> ProMACE-MOPP,<sup>205</sup> NHL-3,<sup>206</sup> LNH-80<sup>207</sup>) se incrementó el número de fármacos con mayor mielotoxicidad y con mayor intensidad de dosis. Obteniéndose con estos esquemas unos índices de RC superiores al 70% y unas tasas proyectadas de supervivencia superiores a las obtenidas por los esquemas clásicos.

Con los llamados regímenes de tercera generación (MACOP-

B,<sup>208</sup> F-MACHOP,<sup>209</sup> COPBLAM III,<sup>210</sup> LNH-84,<sup>211</sup> ProMACE-CytaBOM<sup>212</sup>), en los que se incluyen conceptos innovadores en el modo de administración de la PQT (administración semanal, perfusión continua, etc.), y en los que se alcanza la mayor intensidad de dosis teórica se publicaron unos magníficos resultados iniciales, con índice de respuesta de al menos un 80% y una supervivencia, nuevamente proyectada, realmente llamativa siendo mas del 65% a los 2 años con aparentes curvas planas.

Sin embargo, todos estos esquemas son complejos de administrar, costosos y muy tóxicos con un porcentaje de muertes relacionadas con el tratamiento entre un 5%-10%. Ello motivó que en los ensayos correspondientes a las publicaciones originales se incluyeran pacientes sin edad avanzadas y con buen estado general.

Por ello, cuando diversos grupos cooperativos intentaron validar estos resultados y fueron ensayados en gran número de pacientes, el índice de remisiones y el porcentaje de pacientes potencialmente curados descendió hasta colocarse en un nivel semejante al de los esquemas tipo CHOP en sus controles históricos en este sentido son muy importantes los trabajos confirmatorios realizados por el grupo cooperativo SWOG con los esquemas m-BACOD, ProMACE-CYTABON y MACOP-B.<sup>213-215</sup> Estas diferencias en los resultados se explican básicamente por los distintos criterios de selección empleados en el reclutamiento de los pacientes entre los diferentes estudios, con pacientes menos seleccionado en los estudios multicéntrico.

Estos resultados motivaron estudios comparativos y aleatorizados entre los esquemas de tercera generación y el esquema CHOP o esquemas similares, son de destacar los estudios del grupo ECOG - CHOP v .M-BACOD-<sup>216</sup>, del grupo australiano-neozelandés CHOP v MACOP-B,<sup>217</sup> del grupo cooperativo italiano MACOP-B v ProMACE-MOPP<sup>218</sup> y en nuestro medio, el del grupo PETHEMA - CHOP v.

ProMACE-CYTABON.<sup>219</sup> Pero, sobretodo, el de mayor importancia y repercusión ha sido el gran estudio del SWOG,<sup>220</sup> que comparó CHOP v. M-BACOD v. ProMACE-CYTABON v. MACOP-B. En ninguno de estos estudios se encontraron diferencias entre los resultados de los esquemas modernos de segunda o tercera generación con relación al CHOP ni en término de respuesta ni de supervivencia y, sin embargo aquellos producían una mayor toxicidad.

Por tanto, con los datos actualmente disponibles parece que en lo que respecta al tratamiento de los LNH, la pregunta que se hacia Hryniuk en 1986 “¿Es más mejor?”.<sup>221</sup> Al menos en los términos en que fue formulada, tiene una contestación negativa, y puede concluirse que aquéllos pacientes cuya curación no se consigue con CHOP tampoco puede curarse con los esquemas de segunda y tercera generación. Esta afirmación sin embargo no puede hacernos pensar que se dispone de un tratamiento de eficacia universal para los linfomas intermedios del adulto ya que todavía la mayor parte de los enfermos fallecen por su enfermedad. Tan sólo puede concluirse que no hay en la actualidad un tratamiento netamente superior al clásico esquema CHOP.

No existe una clara explicación a esta falta de eficacia de los esquema agresivos desarrollados en la década de los 80 en esos años se pensaba de forma teórica que la exposición del tumor a un mayor número de fármacos podía mejorar los resultados, sin caer en la cuenta que la dosis individual de los fármacos mas eficaces podía comprometerse con la asociación. Esta creencia, probablemente errónea y los sesgos de selección comentado pueden dar una contestación.<sup>222-4</sup>

### **1.7.2.3 Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los Linfomas agresivos**

El Rituximab empleado en monoterapia en pacientes en recaída

o refractarios a la QT convencional, indujo un 31% de respuestas en los ensayos en fase II,<sup>225</sup> y cuando se administró en combinación con CHOP en la primera línea de tratamiento, los resultados fueron de un 94% de respuestas ( 61% de RC).<sup>226</sup>

Ello motivo la realización de ensayos en Fase III siendo el grupo GELA el que comparo el CHOP frente a CHOP mas Rituximab.<sup>227</sup> Los resultados de este estudio demuestran una ganancia significativa tanto en el porcentaje de respuesta completas (75% versus 63%) como en la supervivencia a los 2 años ( 70% versus 57%) para el tratamiento combinado. Siendo el primer esquema terapéutico que consigue modificar la supervivencia de este grupo de pacientes en los últimos 20 años.

### **1.7.3 Tratamiento de los LNH de alto grado o de muy alta malignidad**

El linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico, aunque son dos entidades muy diferentes por su origen y biología comparten peculiaridades específicas: la edad de presentación, su agresividad clínica, la necesidad de PQT agresiva, la necesaria prevención y tratamiento del síndrome de lisis tumoral y su afinidad por invadir el sistema nervioso central, por lo que hay que incluir en su tratamiento una eficaz profilaxis neuromeningea.

#### **1.7.3.1 Tratamiento del linfoma de Burkitt**

La Ciclofosfamida y el Methotrexate son los agentes más eficaces para tratar el Linfoma de Burkitt.<sup>228-9</sup> Los principios generales del tratamiento son.<sup>230</sup>

- A) Administración precoz de QT, que debe hacerse a altas dosis y con cortos intervalos de tiempo.
- B) No es necesaria la QT de larga duración.

- C) La RT es menos eficaz que en otros linfomas, por lo que no debe emplearse, salvo en los casos de afectación del S.N.C. y cuando la QT no ha sido completamente eficaz.
- D) Siempre debe incluirse profilaxis neuromeningea con QT intratecal.
- E) Las antraciclinas no son una parte fundamental del tratamiento al contrario de lo que ocurre con otros linfomas<sup>231-2</sup>
- F) No está establecido el papel de la QT intensiva con soporte de progenitores hematopoyéticos en el linfoma de Burkitt, aunque probablemente no sea necesaria en los pacientes que alcanzan la RC con la QT de primera línea.

Todos los esquemas incluyen ciclofosfamida y methotrexate a dosis altas o intermedias, además de profilaxis intratecal, como componentes básicos. Los regímenes mas antiguos son el clásico COMP<sup>233-4</sup> o sus derivados posteriores como el CHOMP del NCI Protocolo 77-04<sup>235</sup> y de la Universidad de Stanford.<sup>236</sup> Todos ellos conseguían un elevado número de RC (<80%), con unos índices de curación del 75-90% para los estadios localizados, pero inferiores al 40% en pacientes con factores de mal pronostico (LDH elevada, gran masa, etc.).

Con posterioridad se han comunicado las experiencias con el empleo de QT diseñadas para los linfomas agresivos del adulto, como M-BACOD,<sup>203</sup> LNH-80<sup>237</sup> o MACOB-B,<sup>238</sup> con resultados ligeramente superiores, aunque más difíciles de interpretar por la heterogeneidad de los pacientes incluidos.

Recientemente se han publicado esquemas más modernos y mucho más agresivos, que consiguen unos resultados que parecen claramente superiores a los anteriores, con un 90% de RC y un 74%-92% de largos supervivientes. Incluso en los pacientes con estadios avanzados o factores de alto riesgo se observa un 57%-80% de enfermos

sin recaída a los 2-7 años del diagnóstico. Son de destacar los estudios del grupo francés LMB<sup>239</sup>, del grupo alemán BFM<sup>240</sup> y del NCI americano (Protocolo 89C-41).<sup>241</sup> En todos los casos se proponen esquemas complejos y alternantes con 7 u 8 fármacos (Ciclofosfamida, Methotrexate, Antraciclinas, Corticoides, Etopósido, o Tenipósido, Arabinósido de citosina, Vincristina, Ifosfamida), además de la profilaxis neuromeningea con Methotrexate, Ara-C e Hidrocortisona. En ninguno de estos esquemas se usó la PQT intensiva como consolidación de la primera RC.

### 1.7.3.2 Tratamiento del linfoma linfoblástico

En las series antiguas este tipo de linfoma tenía muy mal pronóstico, con mediana de supervivencia que no superaban los 15-18 meses y con pocos supervivientes a largo plazo.<sup>242</sup> Los avances en el tratamiento del linfoma linfoblástico se han producido tras reconocerse su similitud con la leucemia aguda linfoblástica y comenzar a tratarse con esquemas similares a esta. Los principios del tratamiento puede resumirse de la siguiente manera.<sup>243</sup>

1. La PQT es la base del tratamiento y debe administrarse precozmente. Los esquemas deben ser agresivos y complejos, similares a los empleados en el tratamiento de las leucemias agudas, con fase de inducción, consolidación y mantenimiento.
2. La PQT debe ser de larga duración (18-24 meses); los esquemas cortos, incluso seguido de QT intensiva de consolidación, ofrecen unos pobres resultados.<sup>237, 243</sup>
- 3 En todos los casos el tratamiento debe incluir una buena prevención para el síndrome de lisis tumoral aguda y profilaxis neuromeningea con QT intratecal; tradicionalmente se ha usado la RT sobre el neuroeje con este fin, junto a la QT intratecal, sin que esté aclarada totalmente su utilidad.

- 4 Los regímenes clásicos de tratamiento de los LNH son claramente insuficientes para el tratamiento de los linfomas linfoblásticos. Esto que está demostrado en las series pediátricas,<sup>231-2</sup> parece ser cierto también en los adultos, aunque algunos trabajos, como el del NCI<sup>234</sup> o como el del grupo francés de Morel y col,<sup>244</sup> ofrecen unos buenos resultados con esquemas diseñados para LNH agresivos del adulto.
- 5 A pesar del creciente número de publicaciones sobre el uso de la QT intensiva con soporte de progenitores hematopoyéticos, todavía no está bien establecida la utilidad real de este procedimiento.

El primer esquema con el que se comunicaron buenos índices de supervivencia en el linfoma linfoblástico de la edad pediátrica fue la combinación LSA2-L2. Este complejo esquema de 10 fármacos fue publicado en 1976 por el grupo del Hospital Memorial de Nueva York<sup>245</sup> y ha sido extensamente validado,<sup>231-2,246</sup> consiguiendo un 90% de largos supervivientes en los casos de enfermedad limitada y un 60%-80% en los casos avanzados.

En los pacientes adultos la experiencia es más limitada aunque destacan los trabajos de Coleman y col., de la Universidad de Stanford,<sup>247</sup> Levine y col.<sup>248</sup> y Slater y col. del Hospital Memorial.<sup>249</sup> En el primer caso usando un régimen tipo CHOMP con mantenimiento prolongado con Metotrexate 6-mercaptopurina; en el segundo con un LSA2-L2 modificado para adultos y en el último con varios esquemas de leucemias agudas. Todos ellos consiguen un alto índice de RC (73%-95%) y un número de largos supervivientes que oscila entre el 39% y el 58%.

No existen publicaciones que hayan validado estos resultados por otros grupos salvo en el caso del trabajo de Coleman y col.<sup>247</sup> Cuyos

resultados no han podido ser reproducidos con posterioridad por Sweetenham y col,<sup>250</sup> que solo consiguen un 30% de largos supervivientes usando el mismo esquema.

## II JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS



## **2 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS**

El número de pacientes tratados con él mismo esquema de tratamiento CHOP considerado hoy día como tratamiento estándar, nos llevó a realizar un estudio prospectivo de los LNH en nuestra provincia con los siguientes objetivos:

2.1- Estudiar a largo plazo (15 años) la supervivencia en los pacientes diagnosticados de LNH en nuestra provincia según el mismo protocolo terapéutico.

2.2- Estudiar cual es el comportamiento de diversos factores pronostico, en el seguimiento de esta supervivencia.

2.3- Estudiar a largo plazo (15 años) la supervivencia libre de enfermedad en estos pacientes.

2.4- Finalmente estudiar el comportamiento de diversos factores pronósticos en la Supervivencia Libre de Enfermedad.



### 3 METODOLOGÍA

#### 3.1 Pacientes

En este estudio prospectivo se recogieron los casos de 142 pacientes, 86 varones (60,6%) y 56 mujeres (39,4%) afectos de LNH procedentes de los 2 Hospitales Generales de la Provincia de Las Palmas, (Hospital Universitario Insular de Gran Canaria y Hospital Nuestra Sra. del Pino llamado actualmente Hospital Universitario Dr. Negrín).

Los pacientes habían sido enviados por su médico de cabecera a las consultas de Otorrinolaringología (ORL), Maxilo Facial o Cirugía General por aumento de una tumoración en cuello o en región inguinal o debido a su mal estado general habían acudido directamente a Urgencias en donde en las exploraciones y pruebas diagnósticas practicadas se sospechaba que podía tener un LNH.

A todos los pacientes se le realizó una exéresis de una adenopatía o biopsia de la tumoración mediastínica o abdominal si las tuviera. Posteriormente al diagnóstico se les realizó un estudio de extensión de su enfermedad consistente en una analítica general, TAC toraco abdominal y biopsia de médula ósea, clasificandolos posteriormente en un Estadío siguiendo la clasificación de Ann Arbor<sup>142</sup> o la clasificación de Musshoff,<sup>143</sup> si es un tumor del tracto gastrointestinal.

En relación con el tratamiento efectuado todos los pacientes realizaron el tratamiento de quimioterapia tipo CHOP (Tabla 3.2.1), cada 21-28 días, programándose realizar 8 ciclos de tratamiento. Al finalizar el 4º ciclo se realizó un TAC tóraco abdominal y una biopsia de médula ósea en el caso de que esta fuera positiva al diagnóstico, comprobándose en ese momento el estado de respuesta al tratamiento, si el paciente estaba en remisión completa (RC) o remisión parcial (RP) continuaba hasta el 8º ciclo de tratamiento, repitiéndose de nuevo las mismas pruebas realizadas en el 4º ciclo confirmando que los que estaban en

RC continuaban con dicha respuesta y si los que estaban en RP mantenía dicha respuesta o habían alcanzado una RC. Todos los pacientes que después del 4º ciclo no habían respondido al tratamiento fueron excluidas del estudio, no continuando con dicho esquema terapéutico.

Algunos pacientes ya sea por tener una tumoración mediastínica, digestiva o de la esfera de ORL se les practicó una exéresis completa de la tumoración y de las adenopatías circundantes y si en el estudio de extensión no había presencia de enfermedad a otros niveles recibieron dicho tratamiento CHOP como adyuvante.

La RT se utilizó en los casos con afectación en la región de ORL o cuando había una tumoración Bulky de mas de 8 cm.

**Tabla 3.1.1. Esquema de tratamiento CHOP**

Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup> iv. día 1
Adriamicina	50 mg/m <sup>2</sup> iv. día 1
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> iv. día 1
Prednisona	100 mg/m <sup>2</sup> vo días 1 al 5
Cada 21 - 28 días	

El seguimiento de los pacientes fue realizado por el Servicio de Oncología Médica consistiendo en una exploración clínica, estudios analíticos y TAC toraco-abdominal.(Tabla 3.2.2). Se realizó cada 4 meses los 2 primeros años, luego cada 6 meses hasta los 10 años y a partir de ese tiempo una vez al año. Cuando el paciente no acudía a la cita de la consulta se le llamaba telefónicamente para saber la causa y en caso de fallecimiento se anotaba la fecha.

**Tabla 3.1.2 Seguimiento de pacientes**

Historia clínica	
Exploración física	
Estudios analíticos	
Sangre	
Hemoglobina	Urea
Leucocitos	Creatinina
Neutròfilos	Ácido úrico
Plaquetas	Glucosa
Velocidad de sedimentación	Lactico deshidrogenasa
Transaminasa oxalacética	Fosfatasa Alcalina
Transaminasa oxal pirúvica	Gammaglutamil transpeptidasa
Beta 2 microglobulina	
Orina:	
Sedimento	PH
Glucosuria	Cetonuria
Proteinuria	Sedimento
<b>TAC TÓRACO-ABDOMINAL</b>	

### 3.2 Análisis estadístico

Para evaluar el efecto de cada uno de los factores pronósticos tienen sobre la supervivencia de la población, se realizaron comparaciones de forma individual, entre las distintas categorías de estos factores mediante el test de long- rank.

Los modelos de riesgos proporcionales<sup>251</sup> o modelo de Cox permitieron determinar el efecto conjunto de los factores pronósticos que resultaron significativos individualmente y de aquellos que, por su plausibilidad biológica, fueron considerados. Este modelo especifica como varía la función de riesgo inicial, individuos con nivel de coovariables cero, respecto de aquellos con coovariables distintas de cero. Se verificó que las variables incluidas en el modelo cumplieran los supuestos de riesgos proporcionales, utilizando los residuos de Schoenfeld<sup>252</sup>.

Asimismo, comprobamos que los residuos de desviación cumplieran con los supuestos de homogeneidad no correlación.

Un contraste de hipótesis se considera significativo cuando el

correspondiente p-valor sea inferior a a 0,05.

Los datos se analizaron con el programa informático SPSS en su versión 14.0 para Windows.

### **3.3 Recogida de datos clínicos**

En el protocolo de este estudio se consideraron aquellas pacientes con una historia clínica completa en la que figuraran entre otros los siguientes parámetros: edad, sexo, Índice de Pronóstico Internacional (IPI), Estado funcional, índice de Karnofsky, Grado y tipo histológico según la WF, fenotipo inmunológico, fecha del diagnóstico, fecha del último control y estado en que se encuentra ( vivo o muerto) para calcular la supervivencia.

Tipo de respuesta al tratamiento, en el tratamiento adyuvante y en la RC ver la respuesta para calcular el intervalo o supervivencia libre sin enfermedad (SLE), nº de ciclos efectuados, si se ha realizado tratamiento adyuvante o no, si han recibido radioterapia, estadio de la enfermedad, si hay presencia de síntomas B o no, número y localización de las regiones ganglionares, número y localización de la afectación extraganglionar, presencia de enfermedad voluminoso tipo Bulky.

Entre los parámetros analíticos se analizaron la Hb, leucocitos, % linfocitos, Transaminasas oxalacética (ALT), transaminasas oxalpirúvica (AST), LDH, Fosfatasa alcalina, Albúmina, B2MG, IgG IgA, IgM, aparición de 2º tumores.

### **3.4 Procesamiento de las muestra en Anatomía Patológica**

Para el estudio con microscopia óptica el material de biopsia fue fijado en una solución acuosa de formaldehído tamponado al 10% y procesados para su inclusión en parafina en un aparato Autotechnicon Mod. 4634, y en los casos posteriores a 1996 en un procesador de vacío

Leica TP 1050.

Los bloques de parafina obtenidos se cortaron a 4-5 micras de grosor con un microtomo rotatorio, y los cortes teñidos de rutina con hematoxilina eosina. Adicionalmente en algunos casos se hicieron tinciones para reticulina (método de Wilder) y Giemsa. En este sentido las pautas seguidas fueron las aplicadas para cada caso según el protocolo de trabajo del Servicio de Anatomía Patológica.



## 4 RESULTADOS

### 4.1. Características clínico patológicas de los pacientes

Las características clínico patológicas de los pacientes vienen reflejadas en la tabla 4.1.

**Tabla 4.1 Características clínico patológicas de los pacientes en estudio**

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Índice pronóstico internacional		
0	38	28.8
1	57	43.2
2	26	19.7
3	11	8.3
Estado funcional		
0	47	35.6
1	70	53.0
2	14	10.6
3	1	0.8
Lacticodehidrogenasa		
Normal	117	87.3
Elevado	17	12.7
Grado histológico		
Bajo	26	18.3
Intermedio	101	71.1
Alto	15	10.6
Síntomas B		
Ausencia	85	59.9
Presencia	57	40.1
Número de regiones ganglionares		
0-1	50	35.2
2	40	28.2
> 2	52	36.6
Afectación Bulky		
Ausencia	111	78.2
Presencia	31	21.8
Número de regiones extraganglionares		
0	55	38.7
1	76	53.5
2	10	7.0
3	1	0.7
Afectación de médula ósea		
Ausencia	124	87.3
Presencia	18	12.7

**Tabla 4.1 Características clínico patológicas de los pacientes en estudio. Continuación tabla 4.1**

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Estadio		
I	33	23.2
II	48	33.8
III	22	15.5
IV	39	27.5
Nº de ciclos de tratamiento recibidos		
< 6	25	17.6
6	54	38.0
7-8	45	31.7
> 8	18	12.7
Tratamiento adyuvante		
No	127	89.4
Sí	15	10.6
Radioterapia		
No	109	76.8
Sí	33	23.2
Tipo de respuesta		
Completa	95	75.4
Parcial	28	22.2
No respuesta	3	2.4

## 4.2. Supervivencia libre de enfermedad (sle)

### 4.2.1. Serie

En la tabla 4.2.1 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E.

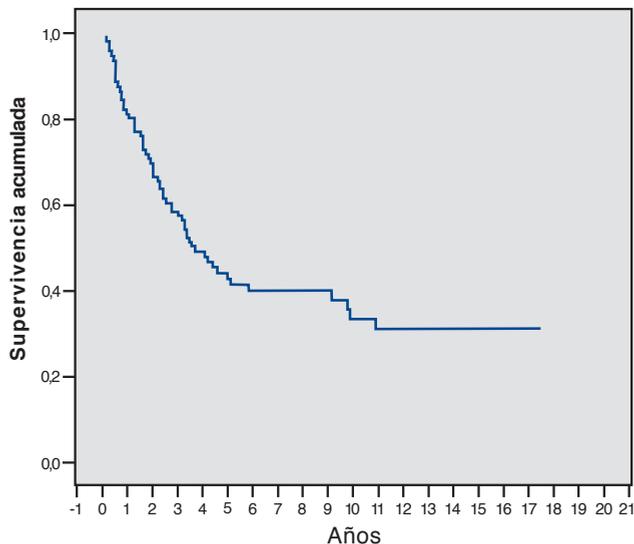
La gráfica 4.2.1 muestra la evolución de los pacientes con la aparición de las recaídas a lo largo del tiempo, donde se aprecia que la SLE al final del período de seguimiento es del orden del 30.7%.

**Tabla 4.2.1 Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad de la serie (n=111)**

Media <sup>a</sup>				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Gráfico 4.2.1. Supervivencia libre de enfermedad de la serie**



#### 4.2.2. Edad

En la tabla 4.2.2 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según que la la edad fuera mayor o igual o menor de 59 años.

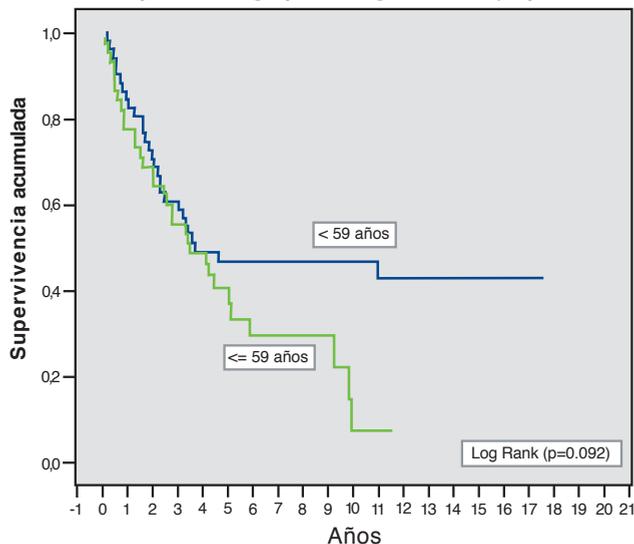
En la gráfica 4.2.2 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según tuvieran una edad menor o igual a 59 años o mayor de 59 años, observándose que evolucionan peor los pacientes de mayor edad aunque esta diferencia resulta no ser significativa  $p=0,009$ .

**Tabla 4.2.2 Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según la edad (n=111)**

Edad	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
>=59(52)	4,700	,608	3,509	5,891	3,417	,891	1,670	5,164
<59(59)	8,926	1,092	6,785	11,067	3,667	3,870	,000	11,252
Global(111)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Gráfico 4.2.2. Curvas de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes agrupados según la edad (Kaplan- Meier)**



### 4.2.3. Sexo

En la tabla 4.2.3 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E..según el sexo de los pacientes.

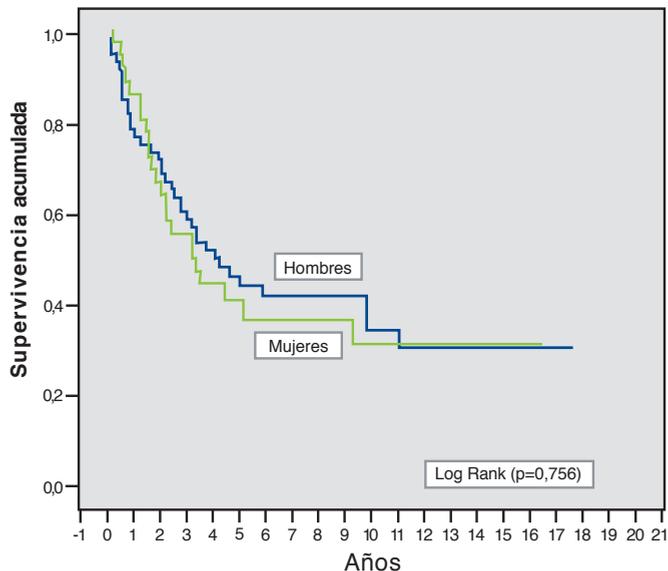
En la gráfica 4.2.3 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según fueran hombre o mujeres , observándose que evolucionan peor los pacientes de sexo femenino aunque esta diferencia resulta no ser significativa  $p=0,756$ .

**Tabla 4.2.3 Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según el sexo (n=111)**

Sexo	Media <sup>a</sup>		Mediana					
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hombre(69)	7,700	,976	5,788	9,613	4,083	,974	2,175	5,992
Mujer (42)	6,977	1,162	4,701	9,254	3,250	,812	1,658	4,842
Global(111)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Gráfico 4.2.3. Curvas de supervivencia libre de enfermedad según el sexo de los pacientes (Kaplan- Meier)**



#### 4.2.4. Índice pronóstico internacional.

En la tabla 4.2.4 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según el I.P.I. de los pacientes.

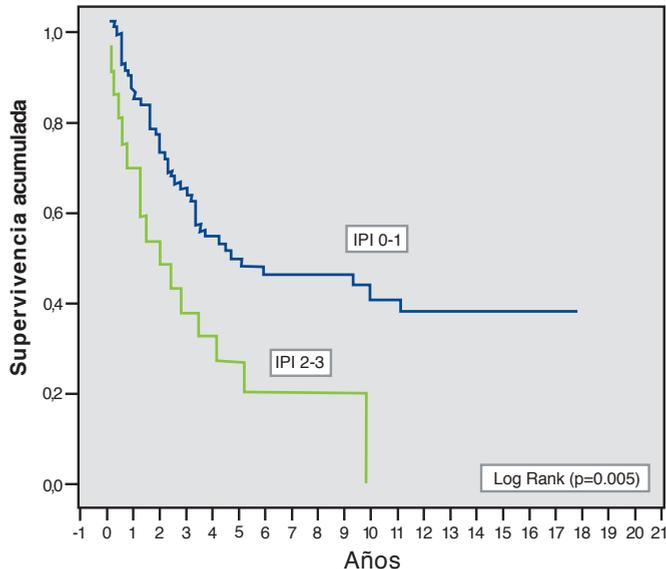
En la gráfica 4.2.4 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según tuvieran un IPI 0 o 1 y 2 o 3, observándose que evolucionan peor los pacientes con un IPI de 2 o 3 siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,005$ .

Tabla 4.2.4 Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según el IPI (n=106)

IPI	Media <sup>a</sup>		Mediana					
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Riesgo medio-alto(20)	3,376	,835	1,740	5,013	2,000	,846	,341	3,659
Bajo riesgo	8,497	,878	6,776	10,218	4,583	2,544	,000	9,570
Global(106)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfico 4.2.4. Supervivencia libre de enfermedad según el IPI (Kaplan- Meier)



#### 4.2.5. Estado funcional del paciente.

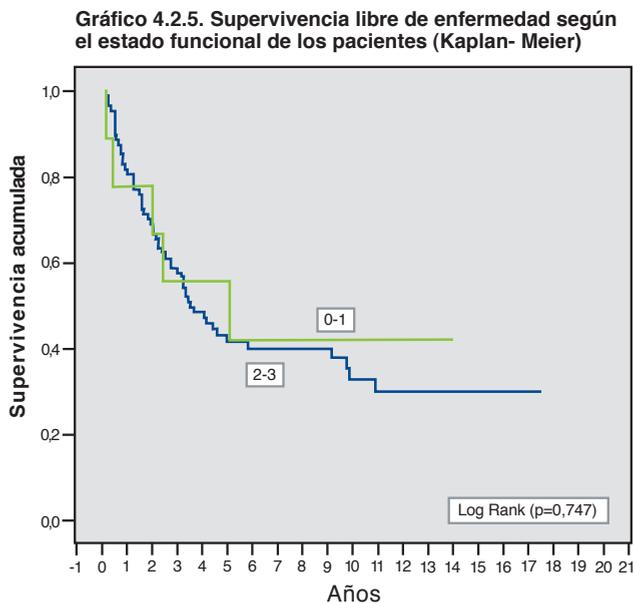
En la tabla 4.2.5 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según el estado funcional del paciente.

En la gráfica 4.2.5 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según tuvieran un Estado funcional 0 o 1 y 2 o 3, observándose que evolucionan peor los pacientes con un Estado funcional de 2 o 3 no siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,745$ .

Tabla 4.2.5 Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según el estado funcional (n=106)

Estado funcional	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
0-1(97)	7,095	2,058	3,062	11,128	5,083	3,320	,000	11,590
2-3 (9)	7,465	,804	5,889	9,042	3,500	,559	2,404	4,596
Global(106)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.2.6. Láctico deshidrogenada.

En la tabla 4.2.6 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según la elevación o no de la LDH de los pacientes.

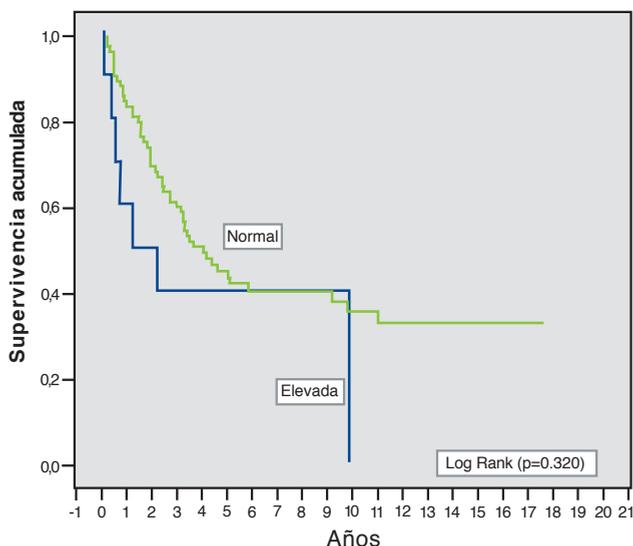
En la gráfica 4.2.6 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según tuvieran una LDH normal o elevada observándose que evolucionan peor los pacientes con una LDH elevada, no siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,320$ .

**Tabla 4.2.6 Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según la LDH (n=107)**

LDH	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
Elevado (9)	4,475	1,505	1,524	7,426	1,250	1,186	,000	3,574
Normal (98)	7,759	,816	6,159	9,359	3,667	,630	2,432	4,901
Global (107)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Gráfico 4.2.6. Supervivencia libre de enfermedad según los niveles del LDH (Kaplan- Meier)**



#### 4.2.7. Grado histológico.

En la tabla 4.2.7 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según el Grado Histológico de los pacientes.

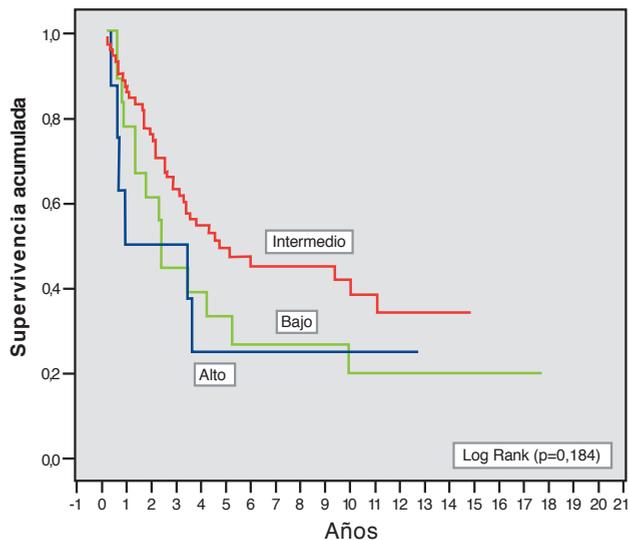
En la gráfica 4.2.7 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según tuvieran un Grado Histológico alto, intermedio o bajo, observándose que evolucionan peor los pacientes con los grados bajo y alto con respecto a los de grado intermedio no siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,184$ .

Tabla 4.2.7 Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según el grado histológico (n=111)

Grado histológico	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Alto (10)	4,271	1,748	,845	7,696	,833	1,945	,000	4,645
Intermedio (81)	7,328	,749	5,861	8,795	4,583	1,367	1,904	7,262
Bajo(20)	5,637	1,529	2,640	8,634	2,250	,088	2,078	2,422
Global	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfico 4.2.7. Supervivencia libre de enfermedad según el grado histológico de los pacientes (Kaplan- Meier)



### 4.2.8. Síntomas B.

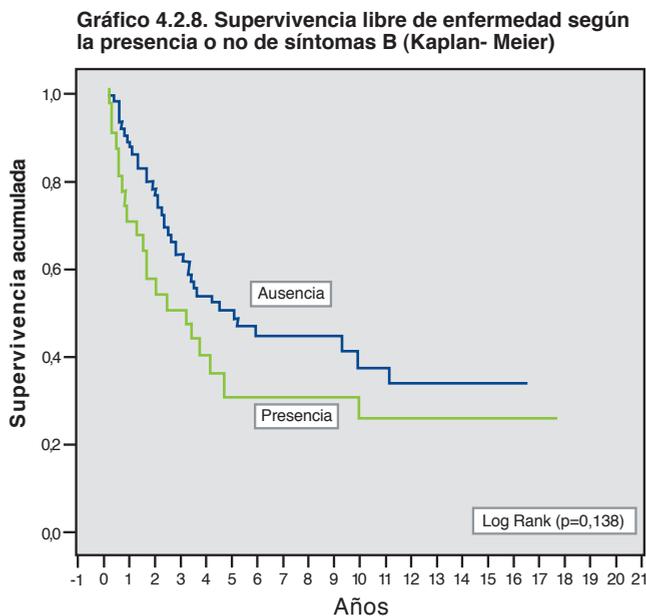
En la tabla 4.2.8 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E..según la presencia o ausencia de síntomas B en los pacientes.

En la gráfica 4.2.8 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según tuvieran síntomas B o no observándose que evolucionan peor los pacientes que tienen síntomas B, no siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,138$ .

Tabla 4.2.8 Medias y medianas del tiempo de supervivencia según la presencia o no de síntomas B (n=111)

Síntomas B	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Presencia (37)	6,176	1,338	3,554	8,797	2,417	1,141	,180	4,653
Ausencia (74)	7,789	,861	6,102	9,477	4,417	1,272	1,923	6,910
Global (111)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.2.9. Número de regiones ganglionares afectadas.

En la tabla 4.2.9 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según el número de regiones ganglionares afectas.

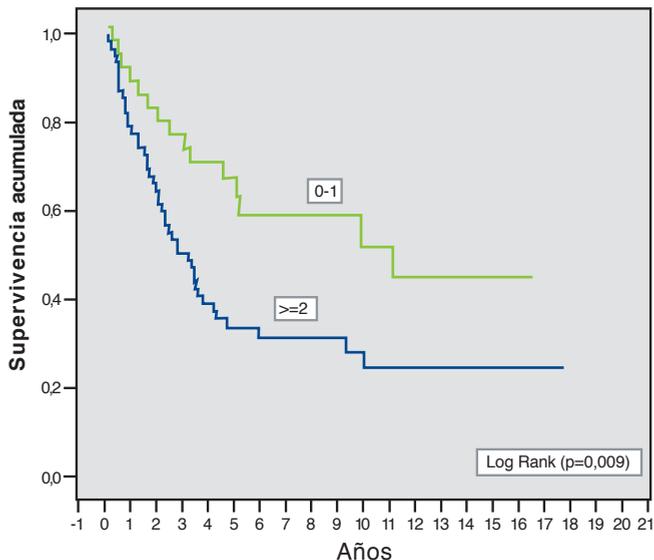
En la gráfica 4.2.9 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según no tuvieran 1 región ganglionar afecta con los que tenían 2 o mas regiones ganglionares afectas observándose que evolucionan peor los pacientes con 2 o mas regiones ganglioares afectas,siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,009$

Tabla 4.2.9 Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según el número de regiones ganglionares afectadas (n=111)

Nº ganglios afectados	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Intervalo de confianza al 95%							
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
0-1 (44)	9,672	1,238	7,246	12,098	10,917	4,675	1,753	20,080
>=2 (67)	6,171	,890	4,425	7,916	2,750	,537	1,697	3,803
Global (111)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfico 4.2.9. Supervivencia libre de enfermedad según el número de regiones ganglionares afectadas (Kaplan- Meier)



#### 4.2.10. Afectación Bulky.

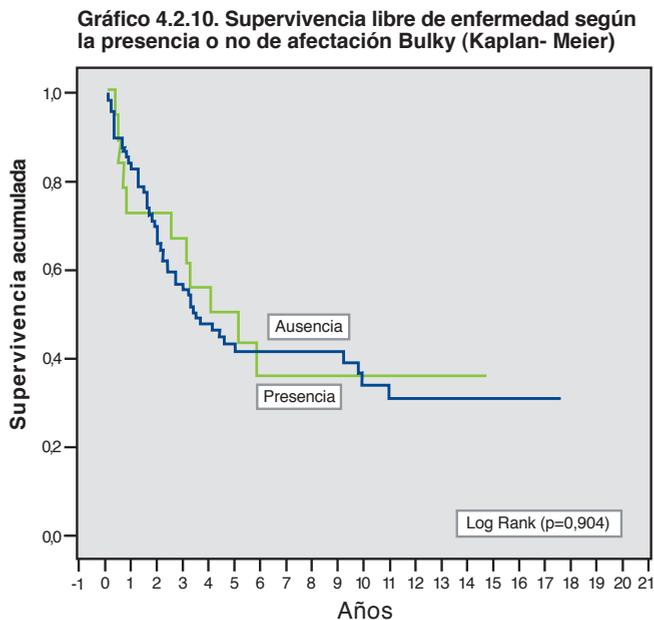
En la tabla 4.2.10 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según presencia o no de afectación Bulky.

En la gráfica 4.2.10 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según tuvieran o no afectación Bulky observándose que evolucionan peor los pacientes que presente una masa Bulky, no siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,904$

**Tabla 4.2.10 Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según presente o no afectación Bulky (n=111)**

Bulky	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Presencia (20)	6,911	1,459	4,051	9,772	4,083	1,701	,748	7,418
Ausencia (91)	7,562	,851	5,894	9,231	3,417	,748	1,951	4,883
Global (111)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.2.11. Número de regiones extra-ganglionares afectadas.

En la tabla 4.2.11 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según el número de regiones extra-ganglionares afectas en los pacientes.

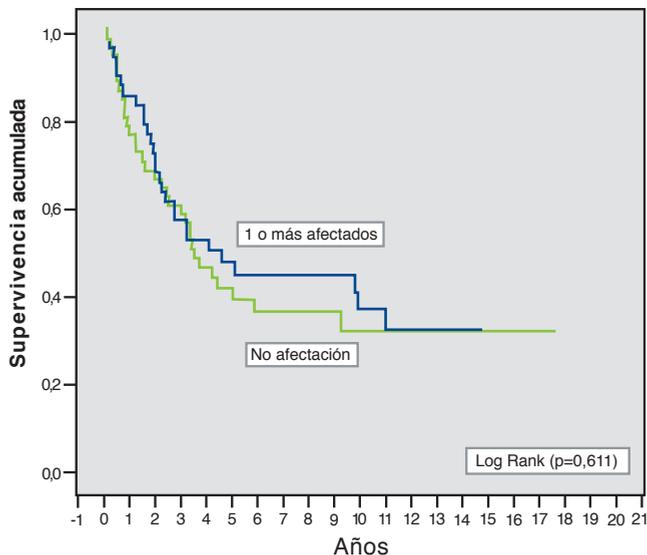
En la gráfica 4.2.11 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según el número de regiones extra-ganglionares afectas, observándose que no existen diferencias significativa con una  $p = 0,611$ .

**Tabla 4.2.11. Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según las regiones extraganglionares afectadas (n=111)**

Regiones extraganglionares	Media <sup>a</sup>		Mediana					
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Ninguna afectación (50)	7,295	1,072	5,193	9,396	3,417	,567	2,305	4,528
1 o más afectaciones(67)	7,059	,903	5,289	8,830	4,083	1,390	1,359	6,808
Global (111)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Gráfico 4.2.11. Supervivencia libre de enfermedad según el número de regiones extraganglionares afectadas (Kaplan- Meier)**



#### 4.2.12. Afectación de la médula ósea.

En la tabla 4.2.12 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según afectación o no de médula ósea en los pacientes.

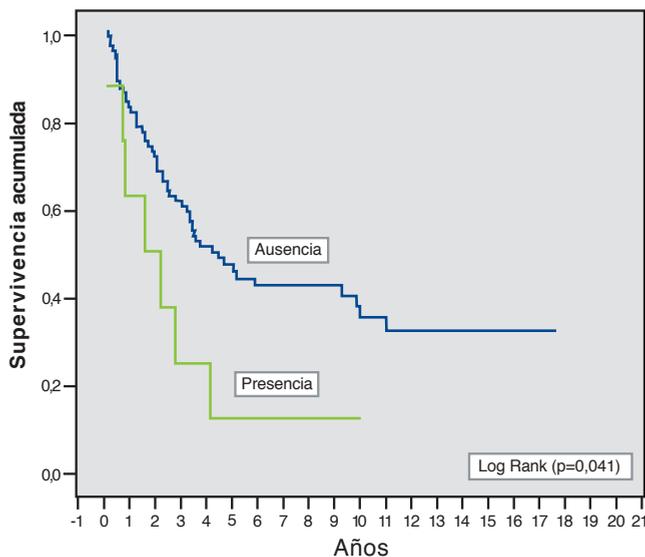
En la gráfica 4.2.12 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según tuvieran o no afectación de médula ósea observándose que evolucionan peor los pacientes que tengan la médula ósea afecta presente una masa Bulky, siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,041$

Tabla 4.2.12 Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según la afectación o no de médula ósea (n=111)

Afectación médula ósea	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Intervalo de confianza al 95%				Intervalo de confianza al 95%			
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
Presencia (8)	2,750	1,048	,696	4,804	1,583	1,002	,000	3,547
Ausencia (103)	7,914	,814	6,319	9,508	4,167	,762	2,673	5,660
Global (111)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Gráfico 4.2.12. Supervivencia libre de enfermedad según la afectación de la médula ósea (n=111)



### 4.2.13. Estadio.

En la tabla 4.2.13 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según el Estadio de los pacientes.

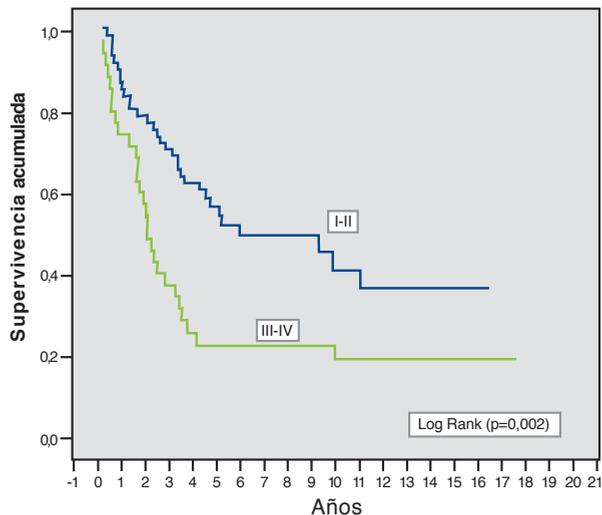
En la gráfica 4.2.13 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según tuvieran Estadios I o II vs III y IV observándose que evolucionan peor los pacientes que presente un Estadio III o IV, siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,002$

**Tabla 4.2.13. Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según el estadio (n=111)**

Estadio	Media <sup>a</sup>		Mediana					
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
III-IV (37)	4,992	1,081	2,873	7,110	2,000	,246	1,517	2,483
II (74)	8,503	,923	6,694	10,313	5,833	2,271	1,382	10,284
Global (111)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Gráfico 4.2.13. Supervivencia libre de enfermedad según el estadio (Kaplan- Meier)**



#### 4.2.14. Número de ciclos de tratamiento.

En la tabla 4.2.14 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según hayan recibido los paciente menosde 6 ciclos de tratamiento o 6 o mas ciclos de tratamiento.

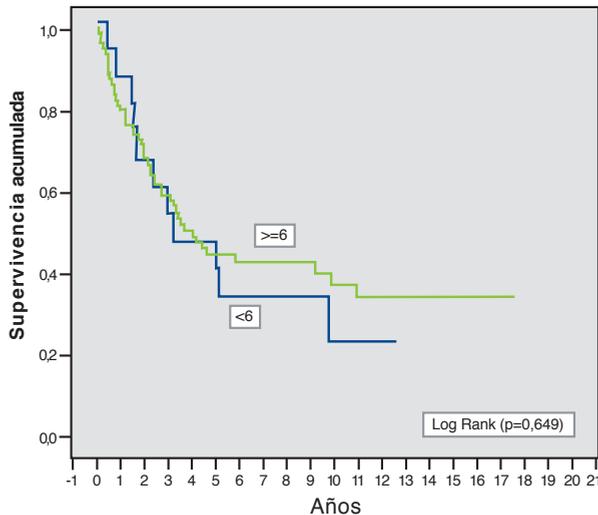
En la gráfica 4.2.14 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según recibieran menos de 6 o 6 o mas ciclos de tratamiento observándose que evolucionan peor los pacientes que reciben menos de 6 ciclos de tratamiento, no siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,649$

**Tabla 4.2.14 Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según el número de ciclos recibidos (n=111)**

Nº de ciclos de tratamiento	Media <sup>a</sup>		Mediana					
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<6 (18)	5,535	1,188	3,208	7,863	3,250	1,664	,000	6,511
>=6(93)	7,808	,858	6,125	9,490	3,667	,615	2,462	4,871
Global (111)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Gráfico 4.2.12. Supervivencia libre de enfermedad según el número de ciclos de tratamiento (Kaplan- Meier)**



#### 4.2.15. Radioterapia.

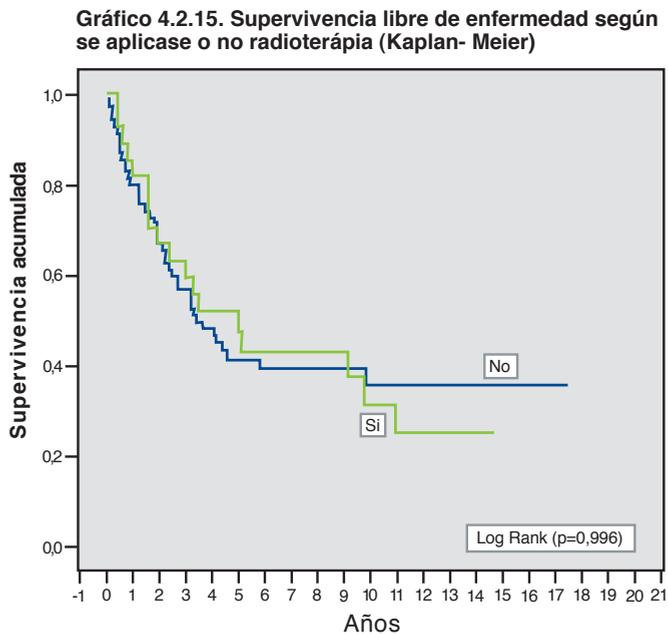
En la tabla 4.2.15 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.L.E. según hayan recibido los paciente Radioterapia o no.

En la gráfica 4.2.15 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según recibieran o no Radioterapia observándose que evolucionan peor los pacientes que recibieron radioterapia, no siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,996$

**Tabla 4.2.15. Medias y medianas del tiempo de supervivencia libre de enfermedad según se aplicase o no radioterapia (n=111)**

Radioterapia	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No (83)	7,801	,934	5,970	9,631	3,417	,574	2,291	4,542
Si (28)	6,703	1,105	4,537	8,869	5,000	1,310	2,432	7,568
Global (111)	7,568	,771	6,056	9,080	3,500	,591	2,341	4,659

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



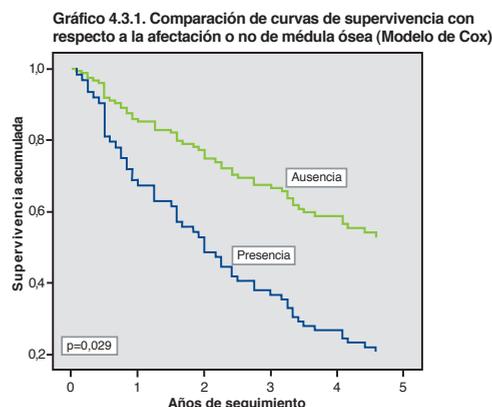
### 4.3. Análisis supervivencia libre de enfermedad a los cinco años.

La tabla 4.3.1 muestra los factores pronósticos que resultaron significativos al aplicar el Modelo de Riesgos Proporcionales (Modelo de Cox). Estos resultaron ser solamente la afectación de médula ósea, el número de ciclos de tratamiento recibido y el número de regiones ganglionares afectas. Tener la afectación de médula ósea incrementa el riesgo de recidiva en más de 1,095 con respecto a los pacientes que no la tienen. Recibir menos de 6 ciclos de tratamiento incrementa el riesgo de recaer en más de 1,135 en relación a los pacientes que han recibido 6 o más ciclos y con respecto a los pacientes cuyo n° de regiones afectas sea superior a 1 incrementa el riesgo de recaer en más de 2,084 en relación a los pacientes que tienen 0 o 1 región ganglionar afectada.

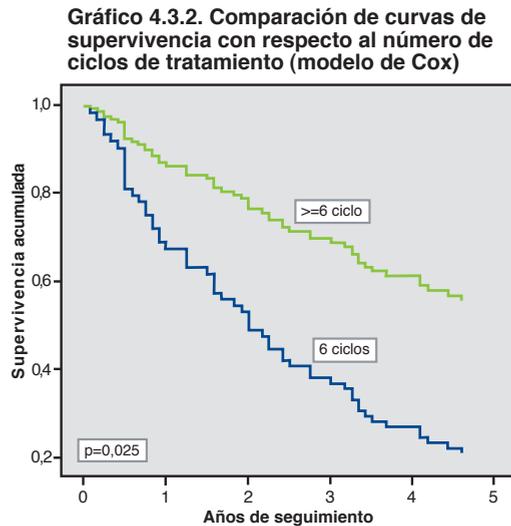
Tabla 4.3 Factores pronósticos de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con LNH a los cinco años de seguimiento (Modelo de Cox)

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% IC para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Afectación médula ósea No vs Si	,902	,414	4,747	1	,029	2,464	1,095	5,546
Nº ciclos de tratamiento <=6 vs 6	,982	,437	5,058	1	,025	2,670	1,135	6,283
Regiones ganglionares afectadas 0-1 vs >1	1,496	,388	14,832	1	,000	4,462	2,084	9,551

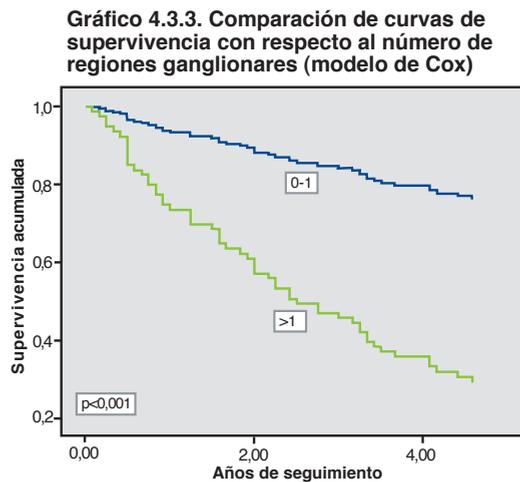
En la gráfica 4.3.1 vemos la interpretación gráfica de la afectación o no de Médula ósea con una significación estadística de  $p=0,029$



En la gráfica 4.3.2 vemos la interpretación gráfica según el número de ciclos recibidos con una significación estadística de  $p = 0,025$ .



En la gráfica 4.3.3 vemos la interpretación gráfica según el número de regiones ganglionares afectas con una significación estadística de  $p = 0,001$



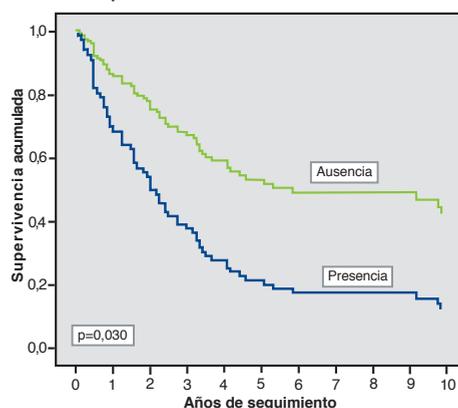
**4.4. Análisis de supervivencia libre de enfermedad a los diez años.** La tabla 4.4.1 muestra los factores pronósticos que resultaron significativos al aplicar el Modelo de Riesgos Proporcionales (Modelo de Cox). Estos resultaron ser solamente la afectación de médula ósea, el número de ciclos de tratamiento recibido y el número de regiones ganglionares afectas. Tener la afectación de médula ósea incrementa el riesgo de recidiva en más de 1,093 con respecto a los pacientes que no la tienen. Recibir menos de 6 ciclos de tratamiento incrementa el riesgo de recidivar en más de 1,463 en relación a los pacientes que han recibido 6 o más ciclos y con respecto a los pacientes cuyo número de regiones afectas sea superior a 1 incrementa el riesgo de recidivar en más de 2,39 en relación a los pacientes que tienen 0 o 1 región ganglionar afecta.

**Tabla 4.4.1 Factores pronósticos de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con LNH a los diez años de seguimiento (Modelo de Cox)**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% IC para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Afectación médula ósea No vs Si	,898	,413	4,737	1	,030	2,454	1,093	5,509
Nº ciclos de tratamiento >=6 vs <6	1,179	,407	8,378	1	,004	3,253	1,463	7,229
Nº de regiones ganglionares afectadas 0-1 vs >1	1,598	,370	18,670	1	,000	4,943	2,394	10,205

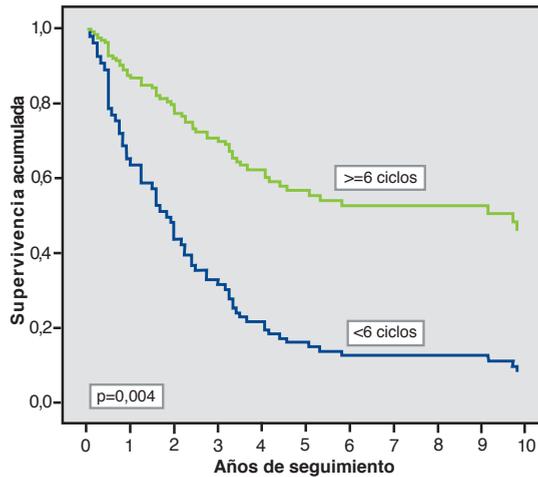
En la gráfica 4.4.1 vemos la interpretación gráfica según la afectación o no de médula ósea con una significación estadística de  $p = 0,030$

**Gráfico 4.4.1. Comparación de curvas de supervivencia libre de enfermedad con respecto a la afectación o no de la médula ósea (Modelo de Cox)**



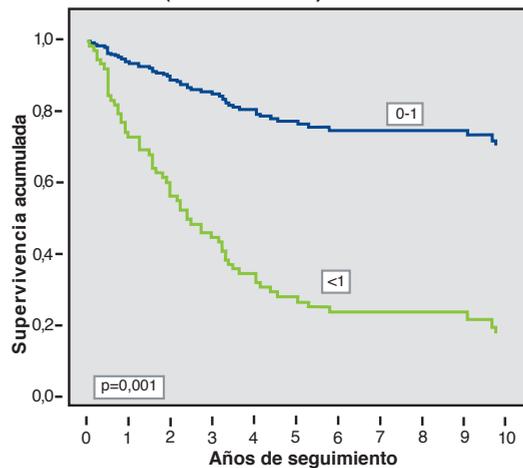
En la gráfica 4.4.2 vemos la interpretación gráfica según el número de ciclos recibidos con una significación estadística de  $p = 0,004$ .

**Gráfico 4.4.2. Comparación de curvas de supervivencia libre de enfermedad con respecto al número de ciclos de tratamiento (Modelo de Cox)**



En la gráfica 4.4.3 vemos la interpretación gráfica según el número de regiones ganglionares afectadas con una significación estadística de  $p < 0,001$ .

**Gráfico 4.4.3. Comparación de curvas de supervivencia libre de enfermedad con respecto al número de regiones ganglionares afectadas (Modelo de Cox)**



#### 4.5. Análisis supervivencia libre de enfermedad a los quince años

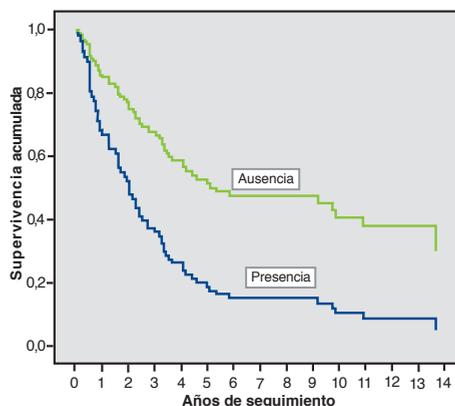
La tabla 4.5.1 muestra los factores pronósticos que resultaron significativos al aplicar el Modelo de Riesgos Proporcionales (Modelo de Cox). Estos resultaron ser solamente la afectación de médula ósea, el número de ciclos de tratamiento recibido y el número de regiones ganglionares afectas. Tener la afectación de médula ósea incrementa el riesgo de recidiva en más de 1,128 con respecto a los pacientes que no la tienen. Recibir menos de 6 ciclos de tratamiento incrementa el riesgo de recidivar en más de 1,388 en relación a los pacientes que han recibido 6 o más ciclos y con respecto a los pacientes cuyo número de regiones afectas sea superior a 1 incrementa el riesgo de recidivar en más de 2,094 en relación a los pacientes que tienen 0 o 1 región ganglionar afecta.

Tabla 4.5.1 Factores pronósticos de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con LNH a los quince años de seguimiento (Modelo de Cox)

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% IC para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Afectación médula ósea No vs Si	,928	,412	5,068	1	,024	2,529	1,128	5,673
Nº ciclos de tratamiento >=6 vs <6	1,099	,394	7,795	1	,005	3,001	1,388	6,493
Nº de regiones ganglionares afectadas 0-1 vs >1	1,417	,346	16,786	1	,000	4,126	2,094	8,127

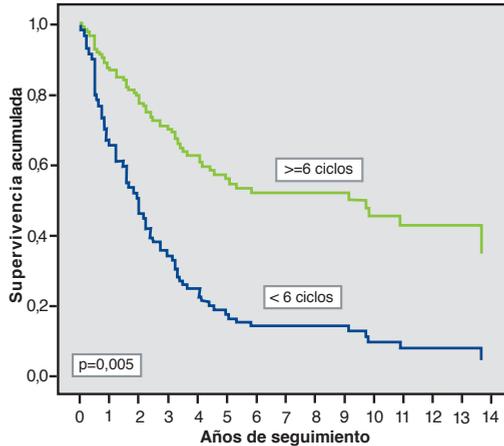
En la gráfica 4.5.1 vemos la interpretación gráfica según la afectación o no de médula ósea con una significación estadística de  $p = 0,024$

Gráfico 4.5.1. Comparación de curvas de supervivencia libre de enfermedad con respecto a la afectación o no de médula ósea (Modelo de Cox)



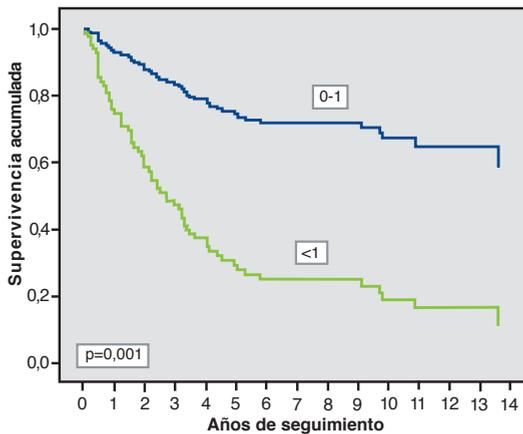
En la gráfica 4.5.2 vemos la interpretación gráfica según el número de ciclos recibidos con una significación estadística de  $p = 0,005$ .

**Gráfico 4.5.2. Comparación de curvas de supervivencia libre de enfermedad con respecto al número de ciclos de tratamiento (Modelo de Cox)**



En la gráfica 4.5.3 vemos la interpretación gráfica según el número de regiones ganglionares afectadas con una significación estadística de  $p = 0,001$ .

**Gráfico 4.5.3. Comparación de curvas de supervivencia libre de enfermedad con respecto al número de regiones ganglionares afectadas (Modelo de Cox)**



## 4.6. Supervivencia Global (SG)

### 4.6.1. Serie.

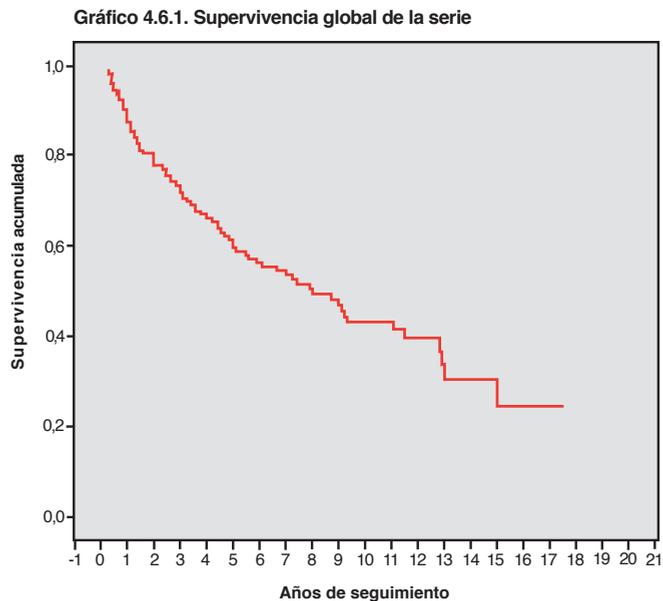
En la tabla 4.6.1 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G.

La gráfica 4.6.1 muestra la evolución de los pacientes con la aparición de los exitus a lo largo del tiempo, donde se aprecia que la SG al final del período de seguimiento es del orden del 24.1%.

**Tabla 4.6.1 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global de la serie (n=142)**

Media <sup>a</sup>				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.2. Edad.

En la tabla 4.6.2 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según que la la edad fuera mayor o igual o menor de 59 años.

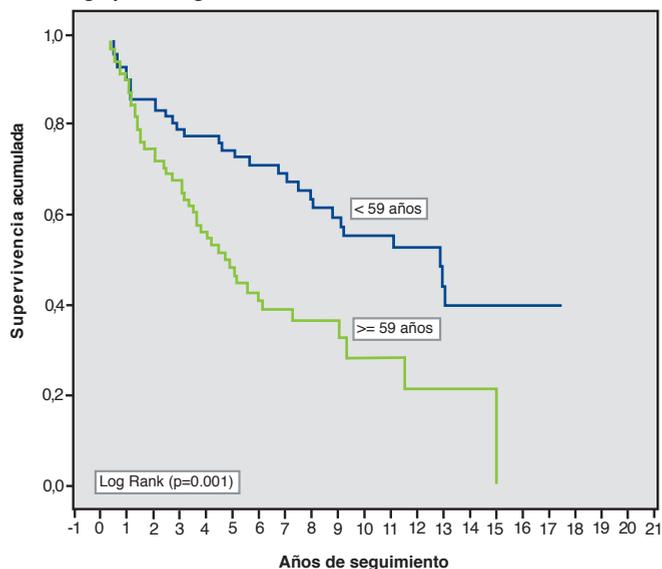
En la gráfica 4.6.2 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según tuvieran una edad menor o igual a 59 años o mayor de 59 años, observándose que evolucionan peor los pacientes de mayor edad siendo esta diferencia significativa  $p= 0,001$ .

**Tabla 4.6.2 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global según la edad (n=142)**

Grupos de edad	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
≥59 años(71)	6,567	,723	5,149	7,985	4,667	,689	3,317	6,017
<59 años (71)	10,794	,849	9,131	12,457	12,833	2,466	8,000	17,667
Global(142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Gráfico 4.6.2. Curvas de supervivencia global de los pacientes agrupados según la edad**



### 4.6.3. Sexo.

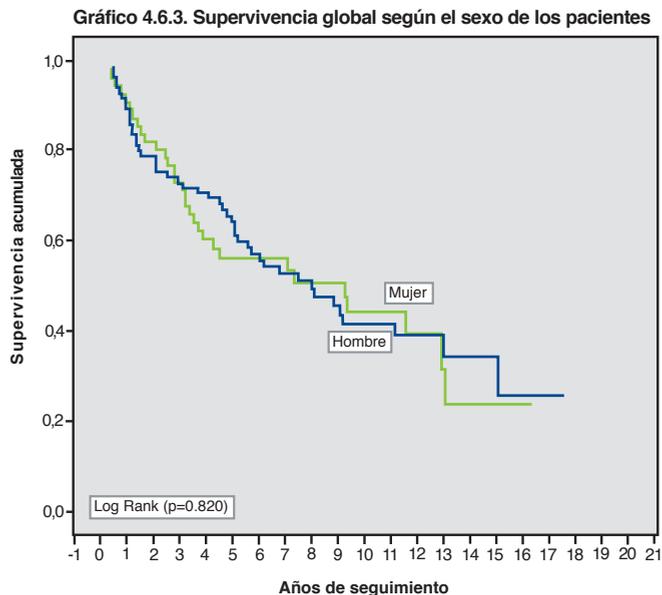
En la tabla 4.6.3 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según el sexo.

En la gráfica 4.6.3 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según fueran hombres o mujeres evolucionan peor los varones no siendo esta diferencia significativa  $p= 0,820$ .

**Tabla 4.6.3 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global según el sexo (n=142)**

Sexo	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
Hombre (86)	8,949	,789	7,403	10,496	7,917	1,473	5,030	10,803
Mujer (56)	8,426	,886	6,689	10,163	9,167	2,938	3,408	14,926
Global(142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.4. Índice pronóstico internacional.

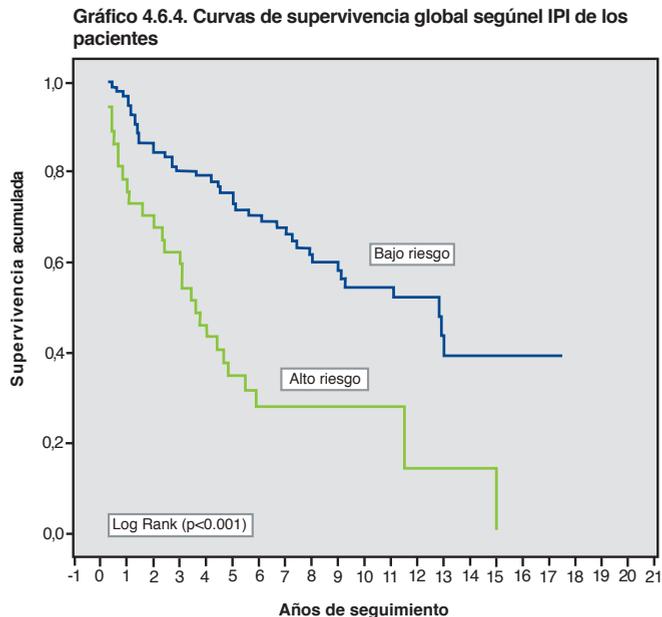
En la tabla 4.6.4 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según el I.P.I. de los pacientes.

En la gráfica 4.6.4 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según tuvieran un IPI 0 o 1 y 2 o 3, observándose que evolucionan peor los pacientes con un IPI de 2 o 3 siendo significativa esa diferencia con una  $p = 0,001$ .

Tabla 4.6.4 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global según IPI (n=132)

IPI	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
Riesgo medio-alto (37)	5,489	,929	3,668	7,310	3,583	,507	2,590	4,576
Bajo riesgo (95)	10,764	,750	9,294	12,235	12,833	2,061	8,793	16,874
Global (132)	9,252	,642	7,994	10,510	9,000	1,820	5,434	12,566

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.5. Estado funcional del paciente

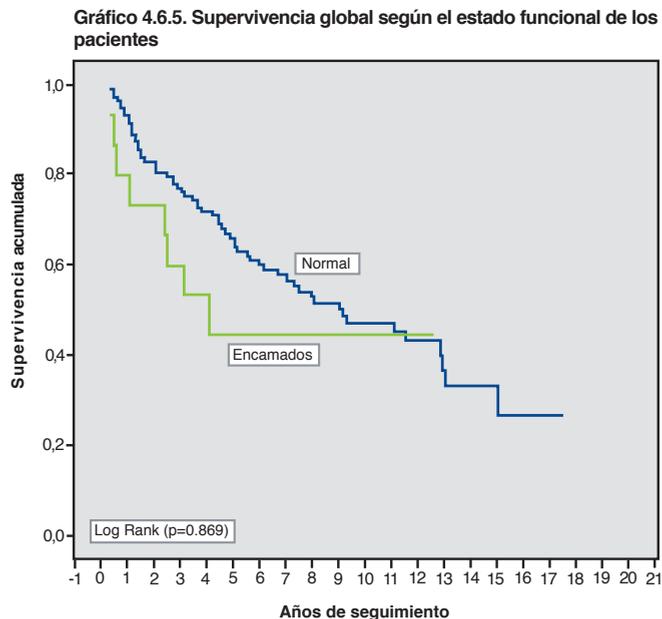
En la tabla 4.6.5 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según el estado funcional del paciente.

En la gráfica 4.6.5 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según tuvieran un estado funcional 0 ó 1 y 2 ó 3, observándose que evolucionan peor los pacientes con un estado funcional de 2 ó 3 no siendo la diferencia significativa  $p = 0,269$ .

**Tabla 4.6.5 Medias y medianas del tiempo de supervivencia según el estado funcional del paciente (n=132)**

Estado funcional	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Encamados (15)	6,615	1,446	3,782	9,448	4,000	1,370	1,315	6,685
Normal (117)	9,426	,667	8,119	10,734	9,000	1,862	5,350	12,650
Global (132)	9,252	,642	7,994	10,510	9,000	1,820	5,434	12,566

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.6. Láctico deshidrogenada.

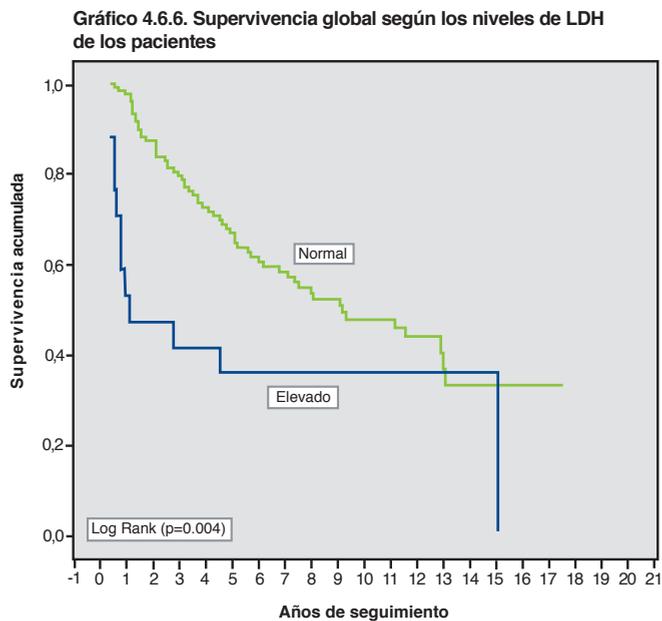
En la tabla 4.6.6 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según la elevación o no de la LDH de los pacientes.

En la gráfica 4.6.6 se reproducen las curvas de SLE agrupando a los pacientes según tuvieran una LDH normal o elevada observándose que evolucionan peor los pacientes con una LDH elevada, siendo significativa esa diferencia con una  $p = 0,004$ .

Tabla 4.6.6 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global según LDH (n=134)

IPI	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Elevado (17)	6,005	1,701	2,670	9,340	1,000	1,372	,000	3,689
Normal (117)	9,730	,672	8,412	11,047	9,083	1,799	5,558	12,609
Global (134)	9,153	,636	7,906	10,400	8,000	1,809	4,454	11,546

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.7. Grado histológico.

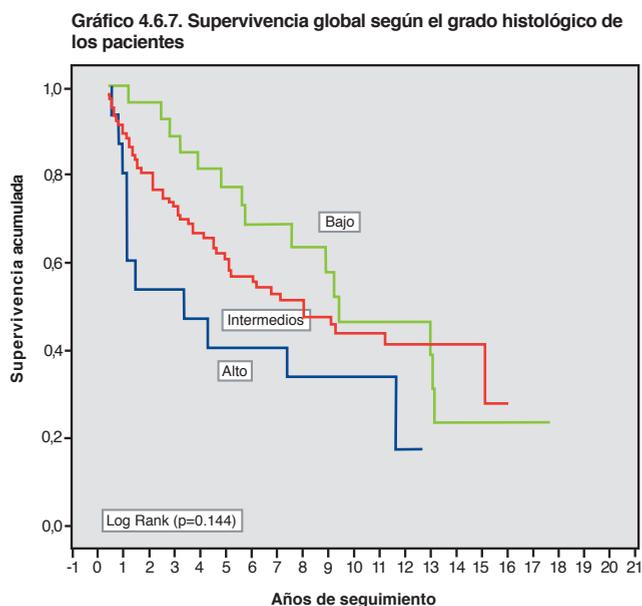
En la tabla 4.6.7 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según el Grado Histológico de los pacientes.

En la gráfica 4.6.7 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según tuvieran un Grado Histológico alto, intermedio o bajo, observándose que evolucionan peor los pacientes con los grados bajo y alto con respecto a los de grado intermedio no siendo significativa esa diferencia con una  $p = 0,144$ .

**Tabla 4.6.7 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global según el grado histológico (n=142)**

Grado histológico	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
Alto (15)	5,408	1,294	2,873	7,944	3,250	2,040	,000	7,247
Intermedio (101)	8,654	,667	7,328	9,981	7,917	1,515	4,948	10,885
Bajo (26)	10,061	1,158	7,792	12,330	9,250	2,385	4,575	13,925
Global (142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.8. Síntomas B.

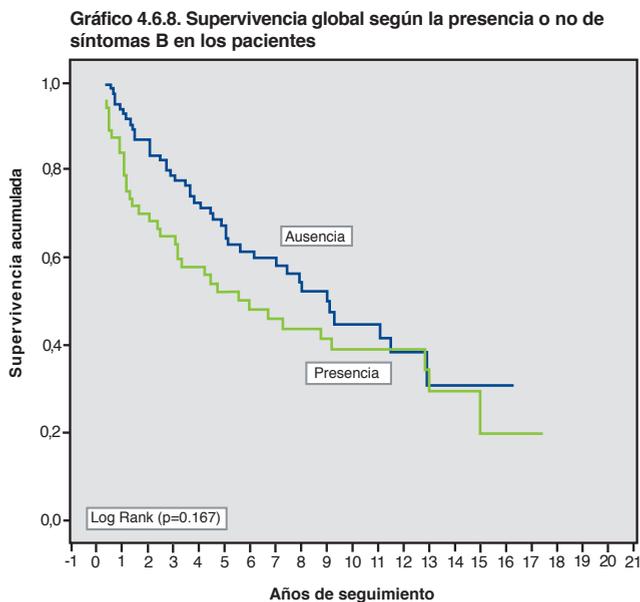
En la tabla 4.6.8 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según la presencia o ausencia de síntomas B en los pacientes.

En la gráfica 4.6.8 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según tuvieran síntomas B o no observándose que evolucionan peor los pacientes que tienen síntomas B, no siendo significativa esa diferencia con una  $p = 0,167$ .

**Tabla 4.6.8 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global según la presencia o no de síntomas B**

Síntomas B	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Presencia (57)	7,892	,942	6,046	9,737	5,500	1,669	2,228	8,772
Ausencia (85)	9,138	,736	7,696	10,581	9,000	,977	7,086	10,914
Global (142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.9. Número de regiones ganglionares afectadas.

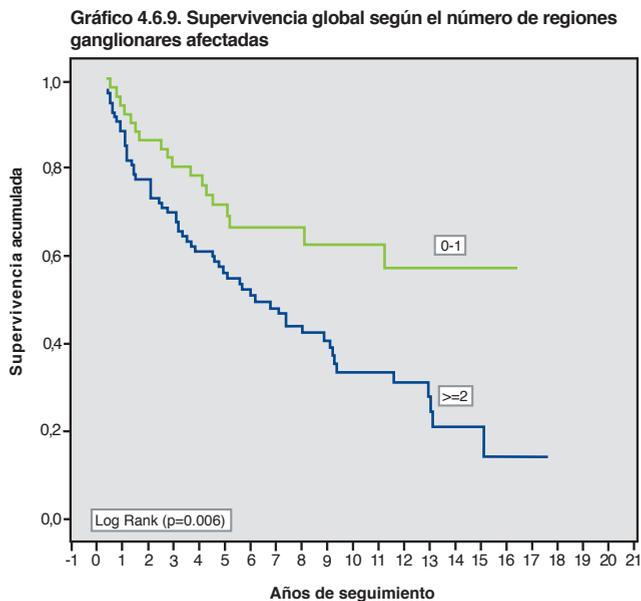
En la tabla 4.6.9 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según el número de regiones ganglionares afectas.

En la gráfica 4.6.9 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según no tuvieran 0 ó 1 región ganglionar afecta con los que tenían 2 o más regiones ganglionares afectas observándose que evolucionan peor los pacientes con 2 o mas regiones ganglionares afectas, siendo significativa esa diferencia con una  $p = 0,006$

**Tabla 4.6.9 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global según el número de regiones ganglios afectados (n=142)**

Regiones ganglionares	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
0-1 (50)	11,084	,977	9,169	12,999				
>=2 (92)	7,574	,686	6,230	8,918	6,083	1,151	3,828	8,339
Global (142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.10. Afectación Bulky.

En la tabla 4.2.10 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según presencia o no de afectación Bulky.

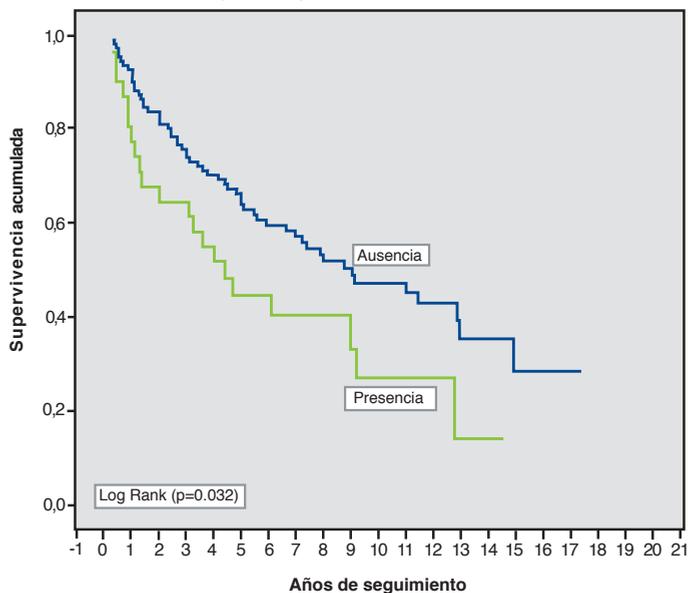
En la gráfica 4.2.10 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según tuvieran o no afectación Bulky observándose que evolucionan peor los pacientes que presente una masa Bulky, siendo significativa esa diferencia con una  $p = 0,032$

**Tabla 4.6.10 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global según la afectación Bulky (n=142)**

Afectación Bulky	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
Presencia (31)	6,239	1,006	4,268	8,210	4,417	,928	2,597	6,236
Ausencia (111)	9,465	,697	8,100	10,830	8,750	1,848	5,128	12,372
Global (142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Gráfico 4.6.10. Supervivencia global según la presencia o no de afectación Bulky en los pacientes**



#### 4.6.11. Número de regiones extra-ganglionares afectadas.

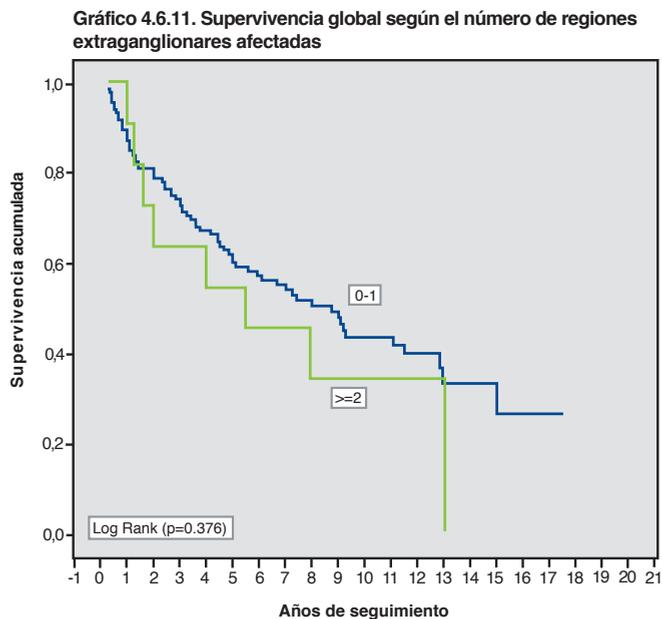
En la tabla 4.6.11 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según el número de regiones extra-ganglionares afectas en los pacientes.

En la gráfica 4.6.11 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según el número de regiones extra-ganglionares afectas, observándose que no existen diferencias significativa con una  $p = 0,376$ .

**Tabla 4.6.11 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global, según el número de regiones extra-ganglios afectadas (n=142)**

Regiones extra-ganglionares afectadas	Media <sup>a</sup>		Mediana					
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
>=2 (11)	6,725	1,614	3,561	9,890	5,500	3,006	,000	11,393
1 (76)	8,038	,722	6,622	9,454	7,000	2,451	2,196	11,804
0 (55)	9,687	1,003	7,721	11,654	9,000	,707	7,614	10,386
Global (142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.12. Afectación de la médula ósea.

En la tabla 4.6.12 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según afectación o no de médula ósea en los pacientes.

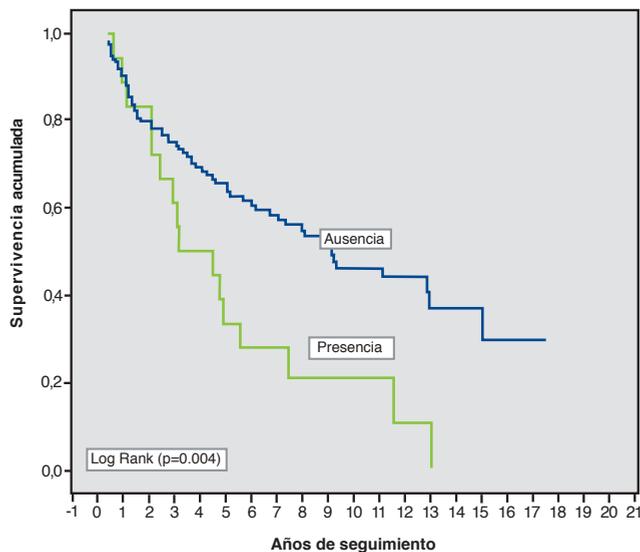
En la gráfica 4.6.12 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según tuvieran o no afectación de médula ósea observándose que evolucionan peor los pacientes que tengan la médula ósea afecta presente una masa Bulky, siendo significativa esa diferencia con una  $p = 0,004$

**Tabla 4.6.12 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global según la afectación o no de la médula ósea (n=142)**

Afectación médula ósea	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Presencia (18)	5,123	1,003	3,157	7,088	3,083	1,503	,138	6,028
Ausencia (124)	9,489	,679	8,158	10,821	9,083	1,625	5,898	12,268
Global (142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Gráfico 4.6.12. Supervivencia global según la afectación o no de la médula ósea**



#### 4.6.13. Estadio.

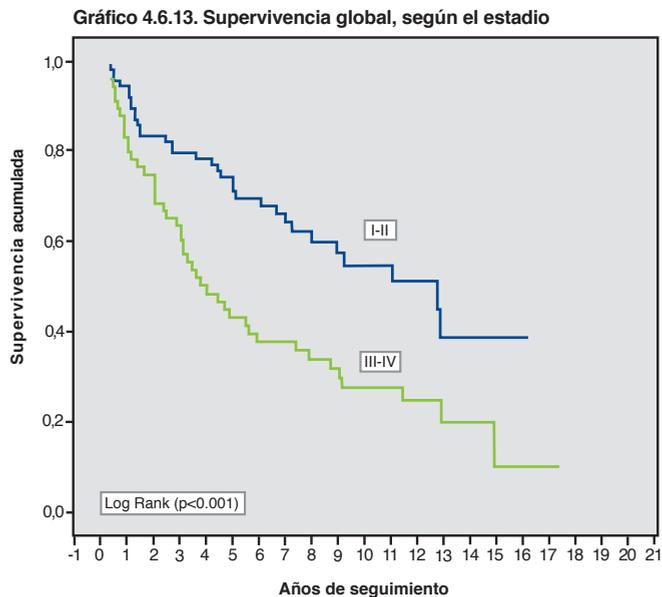
En la tabla 4.6.13 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según el estadio de los pacientes.

En la gráfica 4.6.13 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según tuvieran estadios I o II vs III y IV observándose que evolucionan peor los pacientes que presente un estadio III o IV, siendo significativa esa diferencia con una  $p = 0,001$

**Tabla 4.6.13 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global, según el estadio (n=142)**

Estadio	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
III-IV (61)	6,588	,798	5,024	8,151	4,000	,824	2,385	5,615
I-II (81)	10,236	,769	8,728	11,744	12,833	2,597	7,742	17,924
Global (142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.14. Número de ciclos de tratamiento.

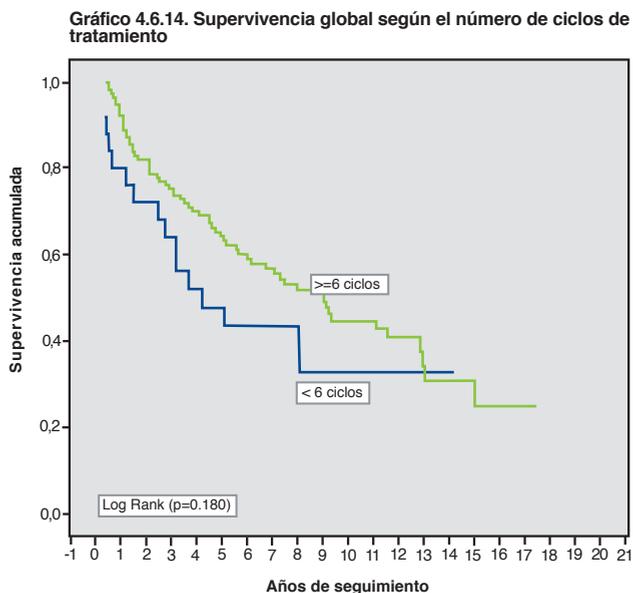
En la tabla 4.6.14 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según hayan recibido los paciente menos ó más de 6 ciclos de tratamiento.

En la gráfica 4.6.14 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según recibieran menos de 6 ó 6 o más ciclos de tratamiento observándose que evolucionan peor los pacientes que reciben menos de 6 ciclos de tratamiento, no siendo significativa esa diferencia con una  $p = 0,180$

**Tabla 4.6.14 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global según el número de ciclos de tratamiento (n=142)**

Número de ciclos de tratamiento	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
<6 (25)	6,608	1,227	4,203	9,012	4,167	1,498	1,231	7,102
>=6 (117)	9,121	,663	7,822	10,420	9,000	1,050	6,942	11,058
Global (142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.15. Tratamiento adyuvante.

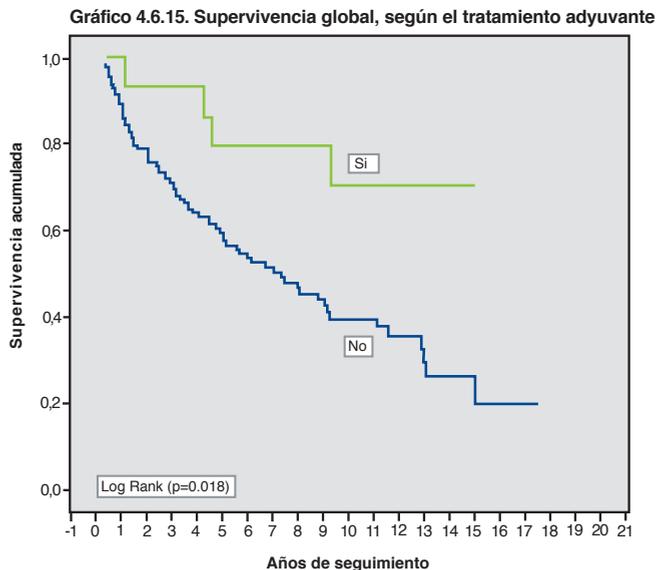
En la tabla 4.6.15 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según hayan recibido los paciente Tratamiento adyuvante o no o no.

En la gráfica 4.6.15 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según recibieran o no tratamiento adyuvante observándose que evolucionan peor los pacientes que recibieron radioterapia, siendo significativa esa diferencia con una  $p = 0,018$

**Tabla 4.6.15 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global, según si se han recibido o no tratamiento adyuvante (n=142)**

Tratamiento adyuvante	Media <sup>a</sup>		Mediana					
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No (127)	8,253	,633	7,013	9,494	7,000	1,145	4,756	9,244
Si (15)	12,036	1,294	9,499	14,573				
Global (142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



#### 4.6.16. Radioterapia.

En la tabla 4.6.16 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según hayan recibido los paciente Radioterapia o no.

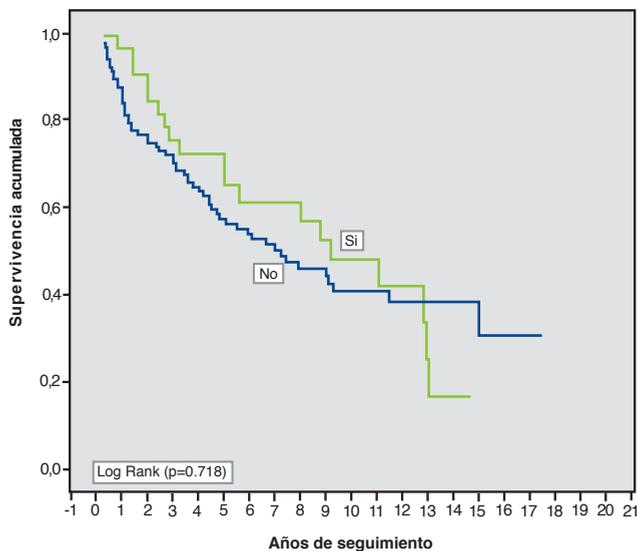
En la gráfica 4.6.16 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según recibieran o no radioterapia observándose que evolucionan peor los pacientes que recibieron radioterapia, no siendo significativa esa diferencia con una  $p = 0,718$

**Tabla 4.6.16 Medias y medianas del tiempo de supervivencia global, según si se han recibido o no tratamiento adyuvante (n=142)**

Radioterapia	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No (109)	8,936	,728	7,510	10,363	7,250	1,631	4,053	10,447
Si (33)	8,727	,910	6,943	10,512	9,167	2,012	5,224	13,110
Global (142)	8,834	,614	7,631	10,038	7,917	1,240	5,486	10,347

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

**Gráfico 4.6.16. Supervivencia global según se aplicase o no la radioterapia**



#### 4.6.17. Tipo de Respuesta.

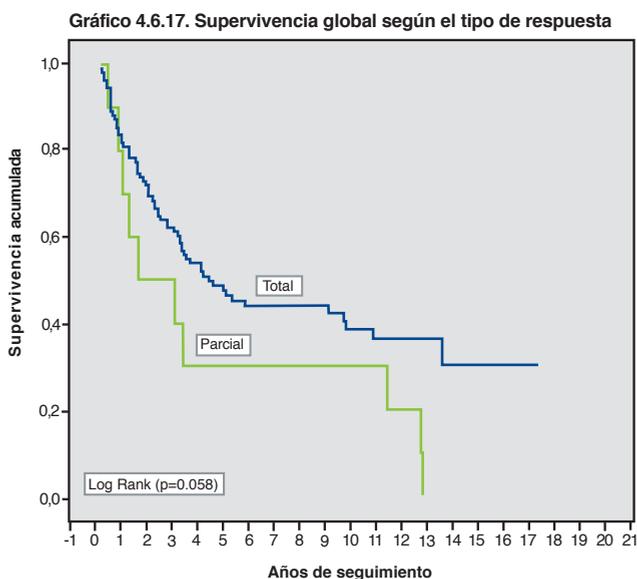
En la tabla 4.6.17 observamos las estimaciones de la media y mediana de los tiempos de la S.G. según el tipo de respuesta al tratamiento.

En la gráfica 4.6.17 se reproducen las curvas de SG agrupando a los pacientes según el tipo de respuesta que tuvieron con el tratamiento, observándose que evolucionan peor los pacientes que no tuvieron una significativa respuesta completa, siendo significativo esa diferencia con una  $p = 0,058$

Tabla 4.6.17 Factores pronósticos de la supervivencia global según el tipo de respuesta en los pacientes con LNH (n=139)

Tipo de respuesta	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Total (111)	8,119	,735	6,679	9,559	4,417	,986	2,484	6,349
Parcial (28)	4,883	1,675	1,601	8,165	1,583	1,449	,000	4,424
Global (139)	7,551	,672	6,234	8,868	4,167	,811	2,577	5,756

<sup>a</sup> La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



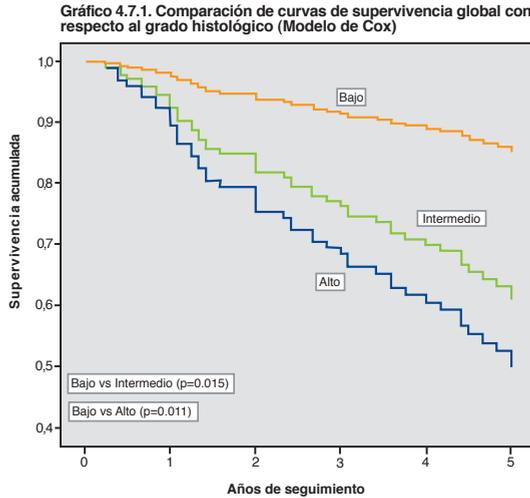
#### 4.7. Análisis de supervivencia global a los cinco años

La tabla 4.7.1 muestra los factores pronósticos que resultaron significativos al aplicar el modelo de riesgos proporcionales (modelo de Cox). Estos resultaron ser solamente el grado histológico, la edad, la LDH, el número de ciclos de tratamiento y el tipo de respuesta obtenida. Tener el grado histológico alto incrementa el riesgo de exitus en más de 1,394 con respecto a los pacientes con grado histológico bajo. Tener el grado histológico intermedio incrementa el riesgo de exitus en más de 1,237 con respecto a los pacientes con grado histológico bajo. Poseer la edad superior a 59 años incrementa el riesgo de exitus en más de 1,050 con respecto a los pacientes con edad menor de 59 años. Tener las cifras de LDH elevadas incrementa el riesgo de exitus en más de 1,517 con respecto a los pacientes cuyos valores de LDH son normales. Recibir menos de 6 ciclos de tratamiento incrementa el riesgo de exitus en más de 1,148 con respecto a los pacientes que recibieron 6 o más ciclos de tratamiento. No haber obtenido una respuesta completa al tratamiento incrementa el riesgo de exitus en más de 2,636 con respecto a los pacientes que obtuvieron una respuesta completa.

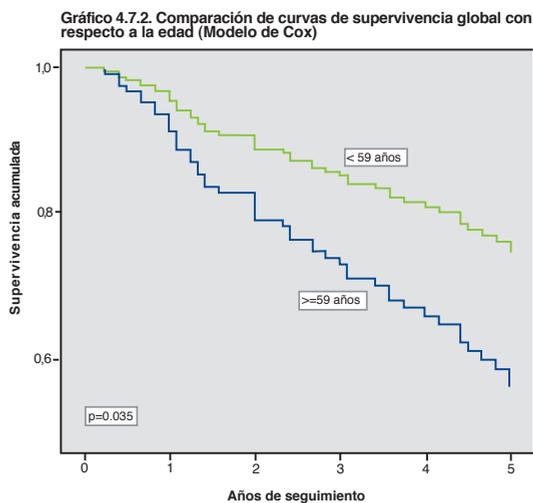
**Tabla 4.7.1 Factores pronósticos de la supervivencia global en los pacientes con Inh, a los cinco años de seguimiento (Modelo de cox)**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	95,0% IC para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Grado histológico			7,344	2	,025			
Bajo vs Alto	1,450	,570	6,466	1	,011	4,261	1,394	13,025
Bajo vs Intermedio	1,111	,458	5,874	1	,015	3,036	1,237	7,455
Edad <59 vs ≥ 59	,670	,317	4,468	1	,035	1,954	1,050	3,638
LDH Elevado vs Normal	1,166	,382	9,296	1	,002	3,209	1,517	6,790
Ciclos <6 vs ≥6	,797	,337	5,615	1	,018	2,220	1,148	4,293
Respuesta Total vs Parcial	1,596	,319	24,942	1	,000	4,931	2,636	9,224

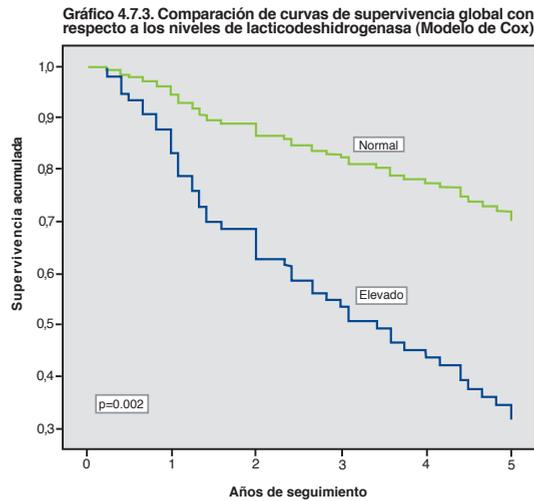
En la gráfica 4.7.1 vemos la interpretación gráfica según el Grado histológico bajo vs alto con una significación estadística de  $p=0,011$  y bajo vs intermedio con una significación estadística de  $p=0,015$ .



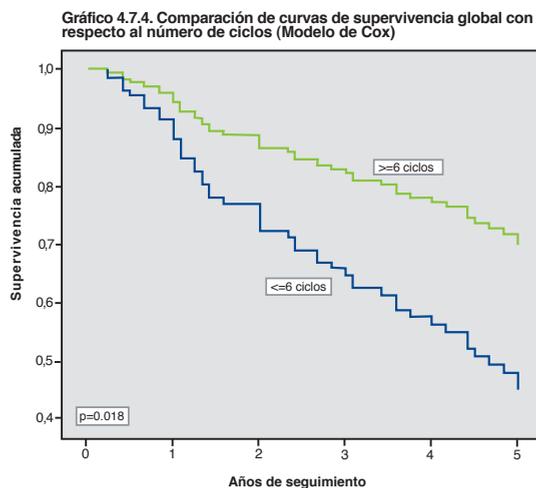
En la gráfica 4.7.2 vemos la interpretación gráfica según la edad de los pacientes con una significación estadística de  $p=0,035$ .



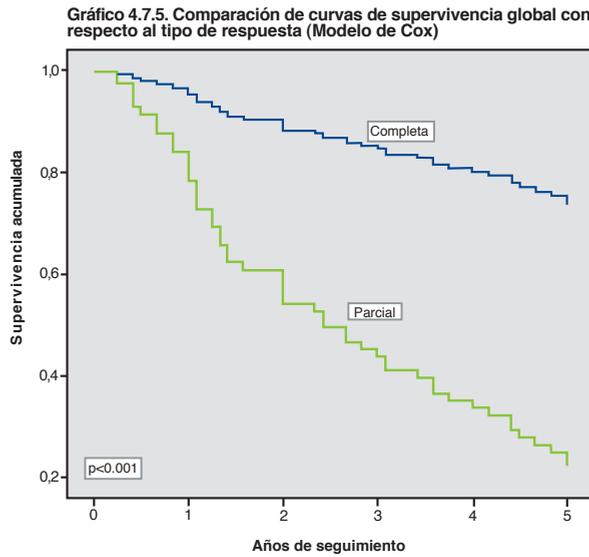
En la gráfica 4.7.3 vemos la interpretación gráfica según los niveles de la LDH con una significación estadística de  $p = 0,002$ .



En la gráfica 4.7.4 vemos la interpretación gráfica según el número de ciclos recibidos con una significación estadística de  $p = 0,018$ .



En la gráfica 4.7.5 vemos la interpretación gráfica según el tipo de respuesta obtenida con el tratamiento con una significación estadística de  $p < 0,001$



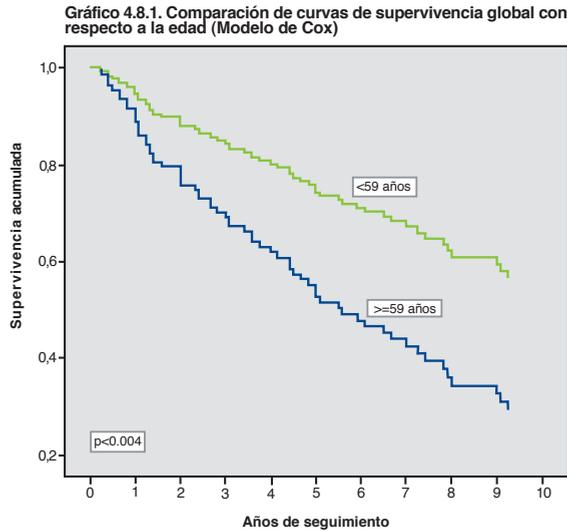
#### 4.8. Análisis de supervivencia global a los diez años.

La tabla 4.8.1 muestra los factores pronósticos que resultaron significativos al aplicar el modelo de riesgos proporcionales (modelo de Cox). Estos resultaron ser solamente, la edad, la LDH, el nº de ciclos de tratamiento y el tipo de respuesta obtenida. Poseer la edad superior a 59 años incrementa el riesgo de éxitus en más de 1,279 con respecto a los pacientes con edad menor de 59 años. Tener las cifras de LDH elevadas incrementa el riesgo de éxitus en más de 1,040 con respecto a los pacientes cuyos valores de LDH son normales. Recibir menos de 6 ciclos de tratamiento incrementa el riesgo de éxitus en más de 1,072 con respecto a los pacientes que recibieron 6 o más ciclos de tratamiento. No haber obtenido una respuesta completa al tratamiento incrementa el riesgo de éxitus en más de 1,996 con respecto a los pacientes que obtuvieron una respuesta completa.

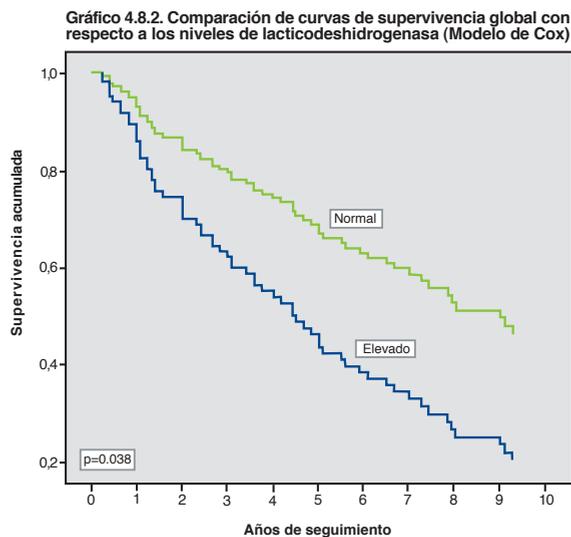
**Tabla 4.8.1 Factores pronósticos de la supervivencia global en los pacientes con LNH, a los diez años de seguimiento (Modelo de Cox)**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	95,0% IC para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Edad < 59 vs >= 59	,767	,266	8,337	1	,004	2,153	1,279	3,625
LDH Normal vs Elevado	,723	,349	4,292	1	,038	2,061	1,040	4,087
Nº ciclos >=6 vs < 6	,666	,304	4,794	1	,029	1,946	1,072	3,532
Respuesta Total vs Parcial	1,244	,282	19,459	1	,000	3,470	1,996	6,030

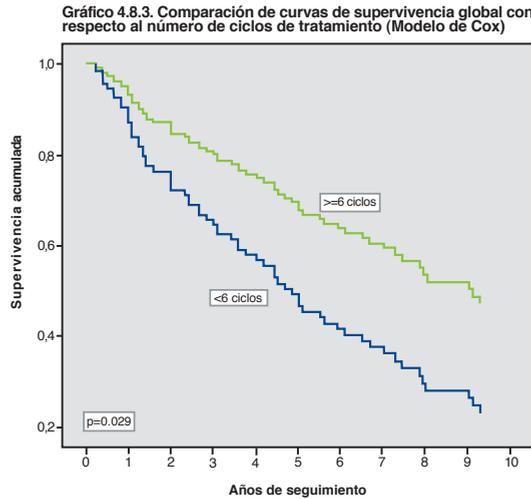
En la gráfica 4.8.1 vemos que la supervivencia acumulada en los menores de 59 años es mayor que en la de los mayores de 59 años con una significación estadística de  $p = 0,004$ .



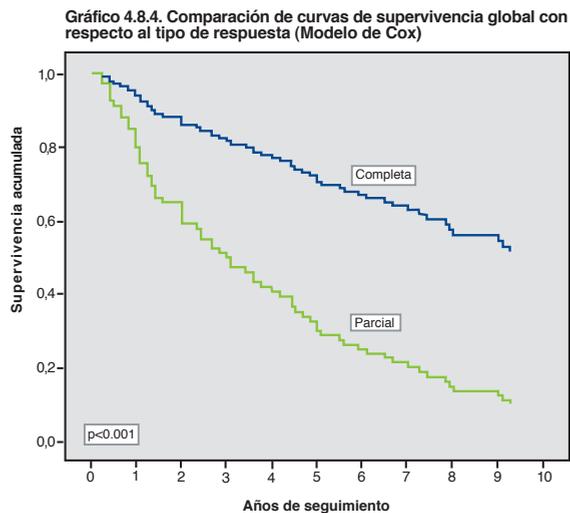
En la gráfica 4.8.2 vemos que la supervivencia acumulada de los que tienen el nivel LDH normal es mayor que los que tienen el nivel de LDH elevado con una significación estadística de  $p = 0,038$ .



En la gráfica 4.8.3 vemos que la supervivencia acumulada de los que han recibido 6 ó más ciclos de tratamiento es mayor que los que han recibido menos de 6 ciclos con una significación estadística de  $p = 0,029$ .



En la gráfica 4.8.4 vemos que la supervivencia acumulada de los que han tenido una respuesta completa es mayor que los que han tenido una respuesta parcial con una significación estadística de  $p < 0,001$ .



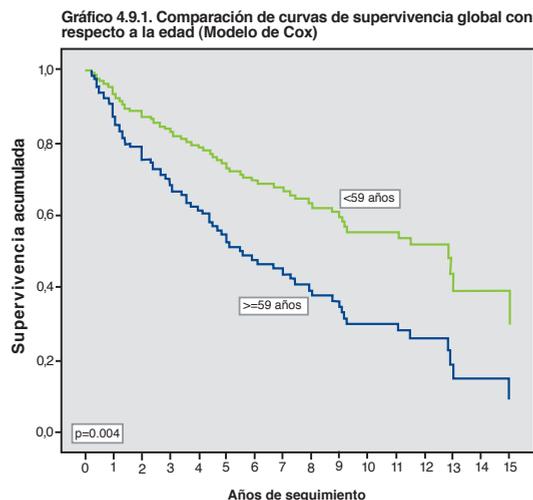
#### 4.9. Análisis de supervivencia global a los quince años.

La tabla 4.9.1 muestra los factores pronósticos que resultaron significativos al aplicar el modelo de riesgos proporcionales (modelo de Cox). Estos resultaron ser solamente, la edad, y el tipo de respuesta obtenida. Tener la edad superior a 59 años incrementa el riesgo de éxitus en más de 1,250 con respecto a los pacientes con edad menor de 59 años. No haber obtenido una respuesta completa al tratamiento incrementa el riesgo de éxitus en más de 2,575 con respecto a los pacientes que obtuvieron una respuesta completa.

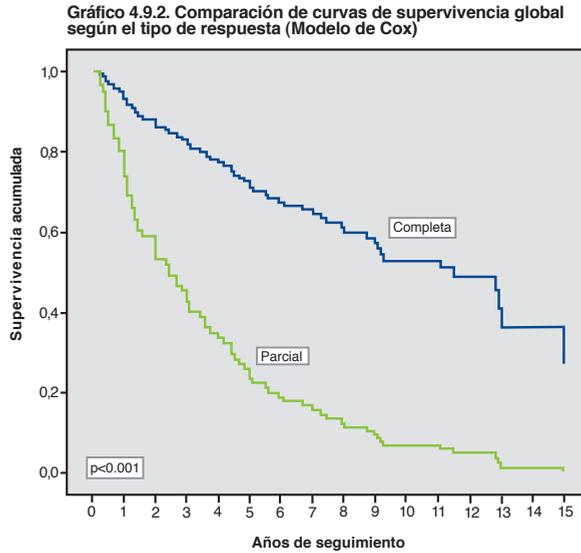
Tabla 4.9.1 Factores pronósticos de la SG en los pacientes con LNH, a los quince años de seguimiento (Modelo de Cox)

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	95,0% IC para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Edad < 59 vs >= 59	,711	,249	8,148	1	,004	2,036	1,250	3,317
Respuesta Total vs Parcial	1,436	,250	32,945	1	,000	4,205	2,575	6,866

En la gráfica 4.9.1 vemos que la supervivencia acumulada en los menores de 59 años es mayor que en la de los mayores de 59 años con una significación estadística de  $p = 0,004$ .



En la gráfica 4.9.2 vemos que la supervivencia acumulada de los que han tenido una respuesta completa es mayor que los que han tenido una respuesta parcial con una significación estadística de  $p < 0,001$ .





## 5 DISCUSIÓN

Nuestro estudio se basa en el seguimiento muy a largo plazo de una serie de pacientes afectados de LNH y tratados con el protocolo estándar para esa enfermedad. De esta manera, hemos incluido a un total de 142 pacientes que han ido ingresando en el protocolo con una media aproximada de 13 pacientes por año desde su inicio en el año 1983. De ellos 86 (60,6%) son varones y 56 (39,4%) son mujeres. El cociente varon mujer es de 1,5. Este cociente es el habitualmente encontrado en la mayor parte de las series.<sup>3, 4</sup>

Existen varios tipos de tratamientos para los LNH. En el año 1983 cuando comenzó este proyecto, el CHOP era el tratamiento mas popular y estandarizado para este tipo de pacientes. Dicho tratamiento fue publicado por Rosemberg en 1978<sup>197</sup> donde presentaban los 23 pacientes tratados una supervivencia de un 89% a los 2 años y de una supervivencia libre de enfermedad de un 75%.

La supervivencia global SG de nuestra serie a los cinco años es del 59%. A los 10 años la SG es del 41% y a los 15 años la SG es del 24% y en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad SLE de nuestra serie a los cinco años es del 59% . A los 10 años la SLE es del 41% y a los 15 años la SLE es del 24%.

Si extrapolamos nuestros resultados a la serie de Rosemberg y calculando nuestra serie a 2 años nuestros datos son similares donde obtenemos una SG a 2 años de un 85% y de una SLE de un 75%. Posteriormente Lee R.<sup>199</sup> publicaron una serie con 10 años de seguimiento en donde la SG fue del 51% y la SLE la calcularon solamente en aquellas pacientes que habían alcanzado una respuesta completa en ellos la SLE fue del 66%. En 1993 Fisher comparó el regimen estándar CHOP con otros regimenenes m-BACOD, ProMACE-CYTABON, MACOP-B. En esa

comparación, el régimen CHOP a los 3 años la SG fue del 54% ( $p=0.90$ ) y la SLE a los 3 años fue del 41%, en ese trabajo se constató que el régimen CHOP seguía siendo el estándar de tratamientos de los linfomas. Hoy día el CHOP sigue siendo un estándar aunque con alguna variante, en disminuir los intervalos de los ciclos, en vez de cada 21 días ponerlo cada 15 días y aquellos que expresen CD20 añadir un anticuerpo monoclonal específico.

En el estudio de factores pronósticos para la supervivencia global, en todos los pacientes diagnosticados de LNH, las variables con importancia pronóstica en el análisis multivariante fueron:

**Edad:** La edad ha sido un tema muy debatido como factor pronóstico de supervivencia. En algunos estudios como factor aislado no llegó a demostrar su significancia pronóstica<sup>252-5</sup>, aunque en otros, si lo corroboró<sup>256,257</sup>. Hay que tener en cuenta que en los ancianos su peor pronóstico se debe a la toxicidad de los fármacos que conlleva reducciones de los fármacos. Por consiguiente estos pacientes no reciben la dosis adecuada. A pesar de la discrepancia de resultados que existe hay una tendencia en considerar que la edad es uno de los factores pronósticos independientes más importante<sup>259-263</sup>. Nuestros datos apuntan que la edad es uno de los factores más importantes en la supervivencia.

**Tipo de respuesta al tratamiento:** Hay que resaltar que la respuesta que se obtenga con un determinado tratamiento va a tener una gran relevancia en la evolución de los pacientes con LNH. Desde hace décadas se ha publicado sobre el mal pronóstico de los pacientes que no alcancen una respuesta completa<sup>264</sup> y hay diferentes trabajos en que los pacientes que tienen una respuesta parcial van a tener una corta supervivencia<sup>254, 265,266</sup>. En nuestra serie el haber tenido una

respuesta completa la define como un papel pronóstico importante a los 15 años de seguimiento ya que si bien es cierto que la respuesta no la tenemos de antemano, ya que el paciente va a recibir un tratamiento y no es un factor pronóstico a priori, pero al tener la serie que presentamos una larga evolución, podemos decir que el obtenerla es un factor de larga supervivencia.

**Histología según la Formulación de Trabajo:** En nuestra serie sola la Histología tuvo un valor pronóstico de supervivencia a los 5 años siendo los Linfomas de histología de bajo riesgo de malignidad tiene una mejor supervivencia, seguidos del grado intermedio y por último el alto grado. Al igual que en otras series, es uno de los factores pronósticos más importante y determinante en el comportamiento de la enfermedad.<sup>91, 101,102</sup> y nuestros resultados coinciden con los descritos en estas series.

**Nivel de LDH:** En nuestra serie los valores de la LDH fue un factor importante de supervivencia a los 5 y 10 años. Los pacientes con elevaciones de la enzima Lacticodehidrogenasa tienen un peor pronóstico, coincide con otras series<sup>2, 3, 21</sup>. Se trata de un marcador de la actividad proliferativa del tumor, a mayor elevación de la LDH, mayor tasa de crecimiento y por lo tanto tendrá un comportamiento más agresivo. Otros autores han corroborado nuestros hallazgos<sup>267</sup>

**Número de ciclos de tratamiento:** Seis es el número de tratamiento mínimos necesario para tratar los LNH. En nuestro estudio los pacientes que recibieron más de 6 ciclos tuvieron mejor pronóstico que los que recibieron menos de 6. Debido a que recibieron el mínimo número de ciclos necesario para mejorar su supervivencia<sup>268 - 271</sup>.

Con el paso del tiempo estos factores pronósticos han sufrido cambios observándose que a los 15 años de seguimiento aquellos factores que tienen un factor predictivo más potente es la edad y el tipo

de respuesta que tuvieron tras el tratamiento.

### **Supervivencia libre de enfermedad y factores pronósticos**

En el estudio de factores pronósticos para la supervivencia libre de enfermedad, en todos los pacientes diagnosticados de LNH, las variables con importancia pronóstica en el análisis multivariante fueron:

**Número de ciclos de tratamiento:** Al igual que en la supervivencia , en el Intervalo libre de enfermedad, el número de ciclos recibidos tuvieron un factor pronóstico En nuestro estudio los pacientes que recibieron más de 6 ciclos tuvieron mejor pronóstico que los que recibieron menos de 6 <sup>268-271</sup>

**Número de áreas ganglionares afectas:** Cuanto menor fue el número de áreas ganglionares afectas mejor fue la supervivencia libre de enfermedad. En nuestra serie los pacientes con una región ganglionar afecta tiene mejor supervivencia que los que los que tienen más de una. En otras series el número de regiones ganglionares tiene un factor pronóstico aunque cuando realizan el análisis multivariado desaparece ese factor. <sup>104-120</sup>

**Afectación de Médula ósea:** debido a su frecuencia y su fácil biopsia ha sido bien estudiada. Los pacientes con afectación de la médula ósea se considera como enfermedad diseminada y tiene un peor pronóstico que quien no la tienen Según la Histología los pacientes con linfomas foliculares la afectación de médula ósea es de un 70% y en esos pacientes dicha afectación no altera mucho su pronóstico. <sup>272, 273</sup> En otros Linfomas como los de células grandes su afectación al inicio es de solo un 20-25% pero son pacientes con mala respuesta al tratamiento y corta supervivencia <sup>273, 274</sup> En nuestra serie el tener afectada la médula tuvo

un factor pronóstico importante en la supervivencia libre de enfermedad.

Con el paso del tiempo hemos observado que estos factores pronósticos han sufrido cambios y así a los 15 años de seguimiento los más importantes para la SLE son el número de ciclos administrados, el número de regiones ganglionares afectas y la afectación de médula ósea.



## 6 CONCLUSIONES

1- Los pacientes diagnosticados de LNH en la Provincia de Las Palmas que han seguido el protocolo terapéutico CHOP presenta al final del periodo de seguimiento de los 15 años una Supervivencia global de un 24%.

2- Entre los factores pronóstico que influyen en esta supervivencia, global ha sido:

### **a los 5 años:**

Grado Histológico

Alto vs Bajo

Intermedio vs Bajo

Nº ciclos < 6 vs > 6

LDH Elevada vs Normal

Tipo de Respuesta Obtenida RP vs RC

Edad <59 vs >59

### **a los 10 años:**

Nº ciclos < 6 vs > 6

LDH Elevada vs Normal

Tipo de Respuesta Obtenida RP vs RC

Edad <59 vs >59

### **y a los 15 años:**

Tipo de Respuesta Obtenida RP vs RC

Edad <59 vs >59

3- Con respecto a la SLE ( Supervivencia libre de enfermedad) al final del periodo de seguimiento de los 15 años, fue del orden de un 21.7%.

4-Los Factores pronósticos que influyen en la SLE son:

**a los 5 años**

---

Afectación o no de Médula Ósea

Nº ciclos administrados < 6 vs > 6

Nº regiones ganglionares afectas 0-1 vs > 1

**a los 10 años:**

---

Afectación o no de Médula Ósea

Nº ciclos administrados < 6 vs > 6

Nº regiones ganglionares afectas 0-1 vs > 1

**y a los 15 años:**

---

Afectación o no de Médula Ósea

Nº ciclos administrados < 6 vs > 6

Nº regiones ganglionares afectas 0-1 vs > 1



## 7 BIBLIOGRAFÍA

1- Hodgkin T. **On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen.** Med- Chir Trans,1832, 17:68-114.

2- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. **Cancer Statistics, 1997.** Ca Cancer J. Clin. 1997;47:5-27

3- Rabkin C, Devesa, SS, Zahm, Sh, Gail, MH. **Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma.** Seminars Hematol 1993; 30:286-96.

4- Devesa S, Fears, T. **Non Hodgkin's lymphoma time trends. United States and International data.** Cancer Res 1992;52:S5432-40.

5- Registro Poblacional de Cáncer en la comunidad Autónoma de Canarias. **Incidencia de Cáncer en las islas de Gran Canaria y Tenerife 1998.** Dirección General de Salud Pública. Servicio Canario de Salud. Consejería de Sanidad y Consumo del Gobierno de Canarias

6- Kaplan HS, **Etiology of lymphomas and leukemia: Role of C-type RNA viruses.** Leukemia Res 1978; 2:253-271.

7- Kawakami TG, Theilan GH, Dungworth DL, Munn RJ, Beall SG. **"C" type viral particles in plasma of cats with feline leukemia.** Science 1967 ;158:1049-50.

8- Reedman BM, Klein G. **Cellular localization of an Epstein-Barr virus (EBV)-associated complement fixing antigen in producer and non producer lymphoblastoid cell lines.** Int J. Cancer 1973;11:499-506

9- Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. **Adult T-cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases.** Blood 1977; 50:481-92.

10- Catovsky D, Greaves MF, Rose M, Galton DA, Goolden AW, McCluskey DR, et al. **Adult T-cell lymphoma-leukaemia in blacks from the West Indies.** Lancet 1982;1:639-43.

11- Blattner WA, Gibbs WN, Saxinger C, Robert-Guroff M, Clark J, Lofters, et al. **Human T-cell leukaemia/lymphoma virus-lymphomareticular neoplasia in Jamaica.** Lancet 1983; 2:61-4.

12- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, Kalyanaraman VS, Gallo RC. **Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T-cell leukaemia.** Nature 1981; 294:268-71.

13- Blattner WA, Takatsuki K, Gallo RC. **Human T-cell leukemia-lymphoma virus and adult T-cell leukemia.** JAMA 1983;250:1074-80.

14- Robert-Guroff M, Nakao Y, Notake K, Ito Y, Sliski A, Gallo RC. **Natural antibodies to human retrovirus HTLV in a cluster of Japanese patients with adult T-cell leukemia.** Science 1982;215 :975-8.

15- Kalyanaraman VS, Samgadharan MG, Nakao Y, Ito Y, Aoki T, Gallo RC. **Natural antibodies to the structural core protein (p24) of the human T-cell leukemia (lymphoma) retrovirus found in sera of leukemia patients in Japan.** Proc Natl Acad Sci USA 1982 ;79:1653-7.

16- Blattner WA, Kalyanaraman VS, Robert-Guroff M, Lister TA, Galton

DA, Sarin PS, et al. **The human type C retrovirus HTLV in blacks from the Caribbean region, and relationship to adult T- cell leukemia/lymphoma.** Int J Cancer 1982 ;30:257-64.

17- Blayney DW, Blattner WA, Robert-Guroff M, Jaffe ES, Fisher RI, Bunn PA, et al. **The human T-cell leukemia-lymphoma virus in the Southeastern United States.** JAMA 1983 ; 250:1048-52.

18- Kalyanaraman VS, Samgadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. **A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia.** Science 1982; 218:571-3.

19- Barre Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chmaret S, Gruest J, et al. **Isolation of a T lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).** Science 1983 ;220:868-71.

20- Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. **Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS.** Science 1984 ; 224:500-3.

21- Kanki PJ, Barin F, M'Boup S, Allan JS, Romet-Lemonne JL, Marlink R, et al. **New human T lymphotropic virus type III (STLV-III-HGM).** Science 1986; 232:238-43.

22- Clavel F, Guetard D, Brun Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. **Isolation of a new human retrovirus from West**

**African patients with AIDS.** Science 1986; 233:343-6.

23- Manzari V, Gismondi A, Barillari G, Morrone S, Modesti A, Albonici L, et al. HTLV.V: **A new human retrovirus in TAC negative T-cell lymphoma/leukemia.** Science 1987 ; 238:1581-3.

24- Sonoda S. **Relationship of HTLV-I related adult T-cell leukemia and HTLV-I associated myelopathy to distinct HLA haplotypes.** Jikken Igaku 1987;5:769-773.

25- Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. **Isolation of a new virus HBLV in patients with lymphoproliferative.** Science 1986; 234:596-601.

26- Le Beau MM, Rowley JD. **Chromosomal abnormalities in leukemia and lymphoma: clinical and biological significance.** Adv Hum Genet 1986;15:1-54.

27- Croce CM, Nowell PC. **Molecular basis of human B cell neoplasia.** Blood 1985 ; 65:1-7.

28- Croce CM. **Role of chromosome translocations in human neoplasia.** Cell 1987; 49:155-6.

29- Bishop JM. **The molecular genetics of cancer.** Science 1987; 235:305-11.

30- Vianna NJ, Davies JNP, Polan AK, Wolfgang P: Familial Hodgkin's disease. **An environmental and genetic disorder.** Lancet 1974; 2:854-7.

31- Grufferman S, Cole P, Smith PG, Lukes RJ. **Hodgkin's disease in siblings.** N Engl J Med 1977;296:248-50.

32- Zulman J, Jaffe R, Talal N. **Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm.** N Engl J Med 1978; 299 :1215-20.

33- Talal N, Sokoloff L, Barth W. **Extra salivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma," macroglobulinemia).** Am J Med 1967; 43:50-65.

34- Hyman G, Sommers S. **The development of Hodgkin's disease and other lymphomas during anticonvulsant therapy.** Blood 1966;28:416-27.

35- Penn I. **The incidence of malignancies in transplant recipients.** Transplant Proc 1975 7:323-6.

36- Penn I. **Cancer in organ transplant recipients.** Prog Clin Cancer 1975;6:37-49.

37- Penn I. **Leukemias and lymphomas associated with the use of cytotoxic and immunosuppressive drugs.** Recent Results Cancer Res 1979; 69:7-13.

38- Penn I. **Lymphoproliferative diseases in disorders of the immune system.** Cancer Detect Prev 1990;14:415-22.

39- Matas AJ, Hertel BF, Rosai J, Simmons RL, Najarian JS. **Post-**

**transplant malignant lymphoma. Distinctive morphologic features related to its pathogenesis.** Am J Med 1976; 61:716-20.

40- Anderson RE, Nishiyama H, LiY, Ishida K, Okabe N. **Pathogenesis of radiation related leukemia and lymphoma. Speculations based primarily on experience of Hiroshima and Nagasaki.** Lancet 1972 ; 1:1060-2.

41- Miller RW. **Delayed radiation effects in atomic bomb survivors.** Science 1969; 166 :569-74.

42- Kipps TJ, Fong S, Tomhave E, Chen PP, Goldfien RD, Carson DA. **High-frequency expression of a conserved kappa light-chain variable-region gene in chronic lymphocytic leukemia.** Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84 :2916-20.

43- Tosato G, Blaese RM. **Epstein-Barr virus infection and immunoregulation in man.** Adv Immunol 1985; 37:99-149.

44- Weisenburger DD. **Lymphoid malignancies in Nebraska: A hypothesis.** Nebr Med J 1985 ; 70 :300-5.

45- Dick FR, Fortuny I, Theologides A, Grealley , Wood N, Yunis EJ. **HL-A and lymphoid tumors.** Cancer Res 1972; 32:2608-11.

46- Tan C, Etcubanas E, Lieberman P, Isenberg H, Murphy ML, King O. **Chediak-Higashi syndrome in a child with Hodgkin's disease.** Am J Dis Child 1971 ; 121:135-9.

47- Jaffe ES. **Relationship of classification to biologic behavior of non-Hodgkin's lymphomas.** Semin Oncol 1986; 13: 3-9.

48- Kaplan HS. **First International Symposium on the Non-Hodgkin's Lymphomata. Introduction.** Br J Cancer 1975; 31 Suppl. 2: 456-64.

49- Armitage JO, Cheson BD. **Interpretation of clinical trials in diffuse large-cell lymphoma.** J Clin Oncol 1988; 6:1335-47.

50- Rappaport H. **Tumors of the hematopoietic system. En: Atlas of Tumor Pathology, sect III, fasc 8. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966; 97-161.**

51- Lukes RJ, Collins RD. **Immunologic characterization of human malignant lymphomas.** Cancer 1974; 34:1.488-503.

52- Gerard-Marchant R, Hamun 1, Lennert K, Rilke F, Stansfeld AG, Van Unnik AM. **Classification of non Hodgkin's lymphoma.** Lancet 1974; 2: 405-8.

53- Dorfman RF. **Classification of Non-Hodgkin's lymphomas.** Lancet 1974; 1.295- 96.

54- Bennet MH, Farrer-Brown G, Henry K, Jelliffe AM. **Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas.**Lancet 1974; 2: 405-6.

55- Mathé G, Pouillart P, Schlumberger JR, Paintrand M. **Cytology in the classification of diffuse non-leukaemie malignant lymphomata.** Br J Cancer 1975; 31: 53-9.

56- **The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications on**

**Non-Hodgkin's Lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage.** Cancer 1982; 49:2.112-35.

57- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan IKC, Cleary ML, et al. **A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms : A proposal from the International Lymphoma Study Group.** Blood 1994; 84:1.361-92.

58- Rappaport H. **Non- Hodgkin's lymphomas. Roundtable discussion of histopatologic classification.** Cancer Treat Rep 1977; 61:1.037-42.

59- Byrne GE. **Rappaport Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma: Histologic features and clinical significance.** Cancer Treat Rep 1977; 61: 935-44.

60- Brittinger G, Bartels H, Common H, Dühmke E, Fülle HH, Gunzer U, et al. **Clinical and Prognostic relevance of the Kiel classification of Non-Hodgkin lymphomas. Results of a prospective multicenter study by the Kiel Lymphoma Study Group.** Hematol Oncol 1984; 2: 269-306.

61- Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelenyi G, et al. **Updated Kiel Classification for lymphomas.** Lancet 1988; 1: 292-93.

62- Lukes RJ, Collins RD. **Lukes-Collins classification and its significance.** Cancer Treat Rep 1977; 61:971-79.

63- Dorfman RF. **Pathology of the non-Hodgkin's lymphomas: New classifications.** Cancer Treat Rep 1977; 61: 945-51.

64- Mathé G, Rappaport H, O'Connor GT, Tortolí H. **Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues.** World Health Organization International Classification of Tumors. N. 14. Ginebra: WHO, 1976.

65- García-Conde Bru J. **Linfomas no Hodgkinianos: Una nueva fórmula anatomopatológica de trabajo.** Med Clin 1983; 80: 362-5.

66- **Lymphoma Classification: Where now? (Editorial).** Lancet 1992; 339:1.084-5.

67- Krueger GRF, Rojo Medina J, Klein HO, Konrads A, Zach J, Rister M, et al. **A new working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphomas. A retrospective study of the new NCI classification proposal in comparison to the Rappaport and Kiel Classifications.** Cancer 1983; 52: 833-40.

68- Ersboll J, Schultz HB, Hougaard P, Nissen NI, Hou-Lensen K. **Comparison of the Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphoma with the Rappaport Kiel, and Lukes & Collins Classifications. Transitional value and prognostic significance based of review of 658 patients treated at a single institution.** Cancer 1985; 55: 2.442-58.

69 - **NCI Non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee. Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas. Reproducibility of major classification systems.** Cancer 1985; 55: 91-5.

70- Simon R, Durrieman S, Hoppe RT, Bonadonna G, Bloomfield

CD, Rudders RA, et al. **The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Long-term follow-up of 1153 patients with Non-Hodgkin's Lymphomas.** Ann Intern Med 1988; 109: 939-45.

71- D'Amore F, Christensen BE. Brincker H, Pedersen NT. Thorling K. Hastrup J, et al. **Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas.** Eur J Cancer 1991; 27:1.201-8.

72- Nabholz JM, Friedman S, Collin F, Guerrin J. **Modification of Kiel and Working Formulation Classifications for improved survival prediction in non-Hodgkin's lymphomas.** J Clin Oncol 1987; 5:1.634-9.

73- Nathwani BN, Dixon DO, Iones SE. Hartsock RJ, Rebeck 1W, Byrne GE. et al. **The clinical significance of the morphological subdivision of diffuse Histiocytic lymphoma: A study of 162 patients treated by the Southwest Oncology Group.** Blood 1982; 60:1.068-74.

74- Strauchen JA, Young RC. DeVita VT IR, Anderson T, Fantone JC. Berard CW. **Clínica relevance of the histopathological subclassification of diffuse histiocytic lymphoma.** N Engl J Med 1979; 299; 1.382-7.

75- Levine AL Goldstein M, Meyer PR, Forman SÍ, Parker 1W Paganini – Hill A. et al. **Heterogeneity of response and survival in diffuse histiocytic lymphoma after BACOP therapy (Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone).** Hematol Oncol 1985; 3: 87-98.

- 76- Burke IS. **The histopathologic classification of Non-Hodgkin's Lymphomas: Ambiguities in the Working Formulation and two newly reported categories.** Semin Oncol 1990; 17: 3-10
- 77- Natwani BN, Winberg CD. **Non-Hodgkin's lymphomas: an appraisal of the «Working Formulation» of non-Hodgkin's lymphomas for clinical usage.** Pathol Annual 1983; 18: 1-64
- 78- Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapansi Y, Rilke F, Kelenyi G et al. **Updated Kiel Classification for lymphomas.** Lancet 1988; 1: 292-3
- 79- Lennert K, Feller AC. **Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (Based on the updated Kiel classification).** 2ª Edición. Berlin: Springer-Verlag, 1990.
- 80- Isaacson PG. **Pathology of malignant lymphomas.** Curr Opin Oncol 1992; 4: 811-20
- 81- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML et al. **A revised European-American Classification of lymphoid Neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study Group.** Blood 1994; 84: 1361-92
- 82- Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B et al. **A proposal for classification of lymphoid neoplasm (by the International Lymphoma Study Group).** Histopathology 1994; 25: 517-36
- 83- Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C,

Falini B et al. **A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm proposed by the International Lymphoma Study Group. A summary version.** Am J Clin Pathol 1995;103: 543-60

84- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Clearly ML, et al. **Lymphoma Classification Proposal: Clarification.** Blood 1995; 85: 857-60

85- Salar A, Fernández de Sevilla A, Romagosa V, Domingo-Claros A, González Barca E, De Sanjosé S, et al. **Distribution and incidence rates of lymphoid neoplasm according to the REAL classification in a single institution. A prospective study of 940 cases.** Eur J Haematol 1997 ; 59: 231-7

86- Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabanillas F. **Evaluation of the revised european-american lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma.** Blood 1997; 89: 4514-20

87- Sweetenham JW, Smartt PFM, Wilkins BS, Pellatt JC, Smith JL, Ramsay A, et al. **The clinical utility of the revised European-american lymphoma (REAL) classification: preliminary results of a prospective study in patients with non Hodgkin's lymphoma from a single centre.** Ann Oncol 1999; 10: 1121-24.

88- **The National non Hodgkin's lymphoma classification project. A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non Hodgkin's lymphoma.** Blood 1997; 89: 3909-18

89- Armitage JO, Weisenburger DD. **New approach to classifying non-**

**Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes.** J. Clin Oncol 1998; 16: 2780-95

90- Anderson T, Chabner BA, Young RC, Berard CW, Garvin AJ, Simon RM, et al. **Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute.** Cancer 1982 ;50:2699-707.

91- Nathwani BN, Kim H, Rappaport H. **Malignant lymphoma, lymphoblastic.** Cancer 1976 ;38:964-83.

92- Jaffe ES, Bookman MA, Longo DL. **Lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation--mantle zone lymphoma: a distinct subtype of B-cell lymphoma.** Human Pathology. 1987; 18:877-80.

93- Jaffe ES. **Pathologic and clinical spectrum of post-thymic T-cell malignancies.**Cancer Investigation. 1984; 2:413-26.

94- Streeter PR, Berg EL, Rouse BT , Bargatze RF, Butcher EC. **A tissue-specific endothelial cell molecule involved in lymphocyte homing.** Nature 1988; 331:41-6.

95- Makgoba MW, Sanders ME, Ginther Luce GE, Dustin ML, Springer TA; Clark EA, et al. **ICAM-1 a ligand for LFA-1-dependent adhesion of B, T and myeloid cells.** Nature. 1988 ;331:86-8.

96- Shaw S, Luce GE. **The lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 and CD2/LFA-3 pathways of antigen-independent human T cell adhesion.**J.Immunol 1987 Ag 15; 139: 1037-45.

97- Shaw S, Luce GE, Quinones R,Grees RE, Springer TA, Sanders ME.

**Two antigen-independent adhesion pathways used by human cytotoxic T-cell clones.** Nature. 1986; 323: 262-4

98- Billaud M, Calender A, Seigneurin JM, Lenoir GM. **LFA-1, LFA-3, and ICAM- 1 expression in Burkitt's lymphoma.** Lancet. 1987 ;2:1327-8.

99- Fuks Z, Glatstein E, Kaplan HS. **Patterns of presentation and relapse in the non-Hodgkin's lymphomata.** Br.J.Cancer 1975; 31:286-97.

100- Rosemberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF. **Lymphosarcoma A review of 1269 cases.** Medicine 1961; 40:31-84

101- Anderson T, Chabner BA, Young RC, Berard CW, Garvin AJ, Simon RM ,et al. **Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute.** Cancer. 1982; 50: 2699-707.

102- Khoury MB, Godwin JD, Halvorsen R, Hanun Y, Putman CE. Role of chest in non-Hodgkin lymphoma. **Radiology. 1986; 158: 659-62.**

103- Magrath IT, Sariban E. **Clinical features of Burkitt's lymphoma in the USA.** IARC Sci Publ 1985: 119-27.

104- Thomas JL, Bernardino ME, Vermess M, Barnes PA, Fuller LM, Hagemester FB, et al. **EOE-13 in the detection of hepatosplenic lymphoma.** Radiology. 1982; 145: 629-34.

105- Castellino RA, Marglin S, Blank N. **Hodking disease, the non-Hodgkin lymphomas, and the leukemias in the retroperitoneum.** Semin Roentgenol 1980 ; 15 : 288-301.

106- Pera A, Capek M, Shirkoda A. **Lymphangiography and CT in the follow-up of patients with lymphoma.** Radiology 1987; 164 , 631-3.

107- Harnsbeiger HR, Bragg DG, Osborn AG, Smoker WR, Dillon WP, Davis RK. **Non-Hodgkin´s lymphoma of the head and neck: CT evaluation of nodal and extranodal sites.** Am. J. Roentgenol 1987; 149: 785-91.

108- Brant-Zawadzki M. **MR imaging of the brain.** Radiology. 1988 Jn; 166 : 1-10.

109- Holtas S, Nyman U, Cronquist S. **Computed tomography of malignant lymphoma of the brain.** Neuroradiology 1984; 26, 33-8.

110- Wermecke K, Peters PE, Kruger KG. **Ultrasonographic patterns of focal hepatic and splenic lesions in Hodgkin´s and non-Hodgkin´s lymphoma.** Br J Radiol 1987; 60: 655-60.

111- Weinreb JC, Brateman L, Maravilla KR. **Magnetic resonance imaging of the hepatic lymphoma.** Am J Roentgenol 1984; 143: 1211-4.

112- Shields AF, Porter BA, Churchley S, Olson DO, Appelbaum FR, Thomas ED. **The detection of bone marrow involvement by lymphoma using magnetic resonance imaging.** J Clin Oncol 1987; 5: 225-30.

113- Turner DA, Fordham EW, Ali A, Slayton RE. **Gallium-67 imaging in the management of the Hodgkin´s disease and other malignant lymphomas.** Semin Nucl Med 1978; 8:205-18.

114- Longo DL, Schilsky RL, Blei L, Cano R, Johnston GS, Young RC. **Gallium-67 scanning: Limited usefulness in staging patients with non-Hodgkins lymphoma.** Am J Med 1980; 68:695-700.

115- Horn NL, Ray GR, Kriss JP. **Gallium-67 citrate scanning in Hodgkins disease and non-Hodgkin's lymphoma.** Cancer 1976; 37:250-7.

116- Anderson KC, Leonard RC, Canellos GP, Skarin AT, Kaplan WD. **High-dose gallium imaging in lymphoma.** Am J Med 1983; 75:327-31.

117- Anderson KC, Kaplan WD, Leonard RC, Skarin AT, Canellos GP. **Role of <sup>99m</sup>Tc methylene diphosphonate bone imaging in the management of lymphoma.** Cancer Treat Rep 1985; 69:1347-51.

118- Kin MA, Weber DA, Casarett GW, Burgener FA, Corriveau O. **A study of irradiated bone. Part II. Changes in Tc-99m pyrophosphate bone imaging.** J Nucl Med 1980; 21: 22-30.

119-Paul R. **Comparision of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma.** J Nucl Med 1987; 28: 288-92.

120- Carrasquillo JA, Bunn PA, Keenan AM, Reynolds JC, Schrof RW, Foon KA, et al. **Radioimmunodetection of cutaneous T-cell lymphoma with 111mIn-labeled T101 monoclonal antibody.** N Engl J Med 1986; 315: 673-80.

121- Hecht TT, Longo DL, Cossman J, Bolen JB, Hsu SM, Israel M. **Production and characterization of a monoclonal antibody that binds**

**Reed- Sternberg cells.** J Immunol 1985; 134: 4231-6.

122- Dick F, Bloomfield CD, Brunning RD. **Incidence, cytology, and histopathology of non- Hodgkins lymphomas in the bone marrow.** Cancer 1974; 33:1382-98.

123- Coller BS, Chabner BA, Gralnick HR. **Frequencies and patterns of bone marrow involvement in non-Hodgkins lymphomas: Observations on the value of bilateral biopsies.** Am J Hematol 1977; 3:105-119.

124- Jones SE, Rosemberg SA, Kaplan HS. **Non-Hodgkin´s lymphomas: I. Bone marrow involvement.** Cancer 1972; 29:954-60.

125- Bunn PA, Schein PS, Banks PM, De Vita VT Jr. **Central nervous system complications in patients with diffuse histiocytic and undifferentiated lypoma: Leukemia revisited.** Blood 1976; 47:3-10.

126- Young RC, Howser DM, Anderson T, Fisher RI, Jaffe E, DeVita VT Jr. **Central nervous system complications of non- Hodgkins lymphoma: The potential role for prophylactic therapy.** Am J Med 1979; 66:435-43.

127- Litam JP, Cabanillas F, Smith TL, Bodey JP, Freireich EJ. **Central nervous system relapse in malignant lymphomas: Risk factors and implications for prophylaxis.** Blood 1979;54:1249-57.

128- Mackintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, Burke JS, Hope RT, Rosenfell FP, Rosenberg SA, Kaplan HS. **Central nervous system**

**involvement in non-Hodgkins lymphoma: An analysis of 105 cases.**

Cancer 1982; 49:586-95.

129- Herman TS, Hammond N, Jones SE, Butler JJ, Byrne GE, McKelvey EM. **Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma: The Southwest Oncology Group experience.** Cancer 1979 43:390-7.

130- Doll DC, Weis RB. **Malignant lymphoma of the testis.** Am J Med 1986 ; 81:515-24.

131- Castellani R, Bonadonna G, Spinelli P, Bajetta E, Galante E, Rilke F. **Sequential pathologic staging of untreated non-Hodgkin's lymphomas by laparoscopy and laparotomy combined with marrow biopsy.** Cancer 1977;40:2.322-8

132- Chabner BA, Johnson RE, DeVita VT, Canellos GP, Hubbard SP, Johnson SK, et al. **Sequential staging in non-Hodgkin's lymphoma.** Cancer Treat Rep. 1977 ; 61: 993-7.

133- Chabner BA, Fisher RI, Young RC, De Vita VT. **Staging of non-Hodgkin's.** Semin. Oncol 1980;7:285-91.

134- Csako G, Magrath IT, Elin R. **Serum total and isoenzyme lactate dehydrogenase activity in American Burkitt Lymphoma patients.** Am J Clin Pathol. 1982 ; 78: 712-7.

135- Ridgway D, Smiley S, Neerhout RC. The prognostic value of presenting serum LDH in non-Hodgkin lymphoma. J Pediat. 1981 ; 99: 611-3.

136- Magrath IT, Janus C, Edwards B, Spiegel R, Jaffe ES, Berard CW. **An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults.** Blood. 1984 ; 63:1102-11.

137- Wagner D, Kiwanuka J, Edwards BK, Rubin LA, Nelson DL, Magrath IT. **Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with undifferentiated and lymphoblastic lymphomas: correlation with survival.** J Clin Oncol 1987; 5:1262-74.

138- Hagberg H, Killander A, Simonsson B. **Serum beta 2-microglobulin in malignant lymphoma.** Cancer. 1983; 51: 2220-5.

139- González Díaz M, Vicente García V, Martín Rodríguez M, García Talavera R, López Borrascas A. **Beta 2 microglobulinemia and ferritin in the diagnosis of central nervous system involvement in lymphoproliferative syndromes.** Rev Clin Esp 1982; 164: 325-8.

140- Cabanillas F, McIntyre B, Lee MS, et al. **Serum level of surface molecules (SM) predicts outcome in low grade lymphoma (LGL): A stage-independent predictive system with a biological basis.** Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995; 14:388 (abst 1211).

141- Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F, et al. **Serum interleukin-6 correlate with prognosis in Diffuse large cell lymphoma.** J. Clin. Oncol 1995; 13:575-82

142- Rosenberg SA, Boiron M, DeVita VT Jr, Johnson RE, Lee BJ,

Uttmann JE, Viamonte M Jr. **Report of Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures.** Cancer Res 1971; 31:1862-3

143- Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, et al. **Report on workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma.** Ann Oncol 1994 May;5:397-400.

144- Chabner BA, Fisher RI, Young RC, Young RC, De Vita VT. **Staging of non-Hodgkin's lymphoma.**Semin Oncol 7:285-91.

145- **The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma.** N Engl. J Med 1993;329:987-94.

146- Hermans JvGK, Krol AD, van Groningen K, et al.**International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades.** Blood 1995;86:1460-3.

147- Janicek M, Kaplan W, Neuberg D, et al. **Early restaging gallium scans predict outcome in poor-prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high-dose CHOP chemotherapy.** J Clin Oncol 1997;15:1631-7.

148- Shipp, MA. **Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Who has high-risk disease?.** Blood 1994;83:1165-73

149- Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, MacLennan KA, Anderson L, Linch DC. **Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by British National Lymphoma**

**Investigation with radioterapy alone as initial therapy.** Br J. Cancer 1994 ; 69 : 1088-93.

150- Mac Manus MP, Hoppe RT. **Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Standford University.** J Clin Oncol 1996 ;14 : 1282-90.

151- Mc Laughlin P, Fuller LM, Velasquez WS, Butler JJ, Hagemester FB, Sullivan-Halley JA, et al. **Stage III follicular lymphoma: durable remissions with a combined chemotherapy-radiotherapy regimen.** J Clin Oncol 1987 ; 5 : 867-74.

152- Seymour JF, McLaughlin P, Fuller LM, Hagemester FB, Hess M, Swan F, et al. **High rate of prolonged remissions following combined modality therapy for patients with localized low-grade lumphoma.** Ann Oncol 1996 ; 7 : 157-63.

153- Cerde P, Burgers JM, van Glabbeke M, Hayat m, Cosset JM, Somers R, et al. **Combined radiotherapy- chemotherapy for early stages non-Hodgkin´s lymphoma: the 1975-1980 EORTC controlled lymphoma trial.** Radiotherapy Oncol 1984 ; 2 : 301-12.

154- Nissen NI, Ersboll J, Hansen HS, Walbom- Jorgensen S, Perdesen- Bjergaard J, Hansen MM, et al. **A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus cemotherapy in stage I-II non-Hodgkin´s lymphomas.** Cancer 1983 ;52:1-7.

155- Horning SJ, Rosenberg SA. **The natural history of initially untreated**

**low-grade non-Hodgkin´s lymphomas.** N Engl J Med 1984 ;311: 1471-5.

156- Portlock CS, Rosenberg SA. **No initial therapy for stage III and IV non- Hodgkin´s lymphomas of favorable histologic types.** Ann Intern Med 1979 ;90:10-3.

157- Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT Jr. **The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting vs aggressive combined modality treatment.** Semin Hematol 1988 ;25:11-6.

158- Longo DL. **What´s the deal with follicular lymphomas?** J Clin Oncol 1993 ;11:202-8.

159- Staus DJ, Gaynor JJ, Leiberman PH, Filippa DA, Koziner B, Clarkson BD. **Non- Hodgkin´s lymphomas: characteristics of long-term survivors following conservative treatment.** Am J Med 1987 ;82:247-56.

160- Chabner BA. **Nodular Non-Hodgkin´s lymphoma: the case for watchful waiting.** Ann Intern Med 1979 ; 90:115-7.

161- Horning SJ. **Treatment approaches to the low-grade lymphomas.** Blood 1994 ;83: 881-4.

162- Lister TA. **The management of follicular lymphoma.** Ann Oncol 1991 ;2:131-5.

163- Coiffier B. **Towards a cure in indolent lymphoproliferative diseases?** Eur J Cancer 1995 ; 31A:2135-7.

164- Ezdinli EZ, Anderson JR, Melvin F, Glick JH, Davis TE, O'Connell MJ. **Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma.** J Clin Oncol 1985 ; 3:769-75.

165- Young RC, Johnson RE, Canellos GP, Chabner BA, Brereton HD, Berard CW, et al. **Advanced lymphocytic lymphoma: randomized comparisons of chemotherapy and radiotherapy, alone or in combination.** Cancer Treat Rep 1977 ;61:1153-9.

166- Lister TA, Cullen MH, Beard ME, Brearley RL, Whitehouse JM, Wrigley PF, et al.. **Comparison of combined and single-agent chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma of favourable histological type.** Br Med J 1978 ;1:533-7.

167- Kennedy Bj, Bloomfield CD, Kiang DT, Vosika G, Peterson BA, Theologides A. **Combination versus successive single agent chemotherapy in lymphoma.** Cancer 1978 ; 41:23-8.

168- Cabanillas F, Rodriguez-Diaz Pavon J, Hagemeister FB, McLaughlin P, Rodriguez MA, Romaguera JE, et al. **Alternating triple therapy for the treatment of immediate grade and immunoblastic lymphoma.** Ann Oncol 1998 ;9:511-8.

169- Anderson KC, Skarin AT, Rosenthal DS, MacIntyre JM, Pinkus GS, Case DC, et al. **Combination chemotherapy for advanced non-Hodgkin's lymphomas other than diffuse histocytic or undifferentiated histologies.** Cancer Treat Rep 1984 ; 68:1343-50.

170- Hiddemann W, Unterhalt M. **Current status and future perspectives in the treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas.** Blood Rev 1994; 8:225-33.

171- McLaughlin P, Hagemester FB, Swan F, Cabanillas F, Romaguera J, Rodriguez MA, et al. **Intensive conventional-dose chemotherapy for stage IV low-grade lymphoma: high remission rates and reversion to negative of peripheral blood bcl-2 rearrangement.** Ann Oncol 1994; 5:73-7.

172- Lepage E, Sebban C, Gisselbrecht C, Coiffier B, Harousseau JL, Bryon PA, et al. **Treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas: assessment of doxorubicin in a controlled trial.** Hematol Oncol 1990; 8:31-9.

173- Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN, Chase E, Coltman C, Miller TP, et al. **Long-term follow-up of patients with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy.** J Clin Oncol 1993; 11: 644-51.

174- Kimby E, Bjorkholm M, Gahrton G, Glimelius B, Hagberg H, Johansson H, et al. **Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden.** Ann Oncol 1994;5 :67-71.

175- Smalley RV, Andersen JW, Hawkins MJ, Bhide V, O'Connell MJ, Oken MM, Et al. **Interferon alfa combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma.** N Engl J Med 1992 ;327:1336-41.

176- Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Reyes F, Haioun C, Lepage M, et al. **Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.** N Engl J Med 1993 ;329: 1608-14.

177- Ehrlich P. **On immunity with specific referent to cell life.** Proc Royal Soc. London 1900; 66: 424

178- Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Morrissey LH, Litchy S, Scullin DC Jr, Bearden JD 3rd, et al. **Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma.** Blood 2000 95: 3052- 6

179- Colombat P, Salles G, Brousse n, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V et al. **Rituximab (anti CD20 monoclonal antibody )as single first – line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation.** Blood 2001; 97: 101-6

180- Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF et al. **Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy.** J Clin Oncol 1999; 17:268-76

181- Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, McLAUGHLIN p, White CA, Saleh M, Gordon L et al. **Clearing of cells bearing the bcl-2 [t(14;18)] translocation from blood and marrow of patients treated with rituximab alone or in combination with CHOP chemotherapy.** Ann

Oncol 2001; 12: 109-14

182- Bush RS, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Alison R. **Radiation therapy of localized non-Hodgkin's lymphoma.** Cancer Treat Rep 1977 ;61:1129-36.

183- Fuller LM, Gamble JF, Butler JJ, Sinkovics JG, Wallace S, Martin RG, et al **Team approach to management of non-Hodgkin's lymphomas: past and present.** Cancer Treat Rep 1977 ;61:1137-48.

184- Miller TP, Jones SE. **Is there a role for radiotherapy in localized diffuse lymphomas?** Cancer Chemother Pharmacol 1980;4:67-70.

185- Tondini C, Zanini M, Lombardi F, Bengala C, Rocca A, Giardini R, et al.. **Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's lymphomas.** J Clin Oncol 1993 ; 11:720-5.

186- Miller TP, Jones SE. **Chemotherapy of localised histocytic lymphoma.** Lancet 1979 ;1:358-60.

187- Jones SE, Miller TP, Connors JM. **Long-term follow up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy.** J Clin Oncol 1989 ;7:1186-91.

188- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. **Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-**

**Hodgkin's lymphoma.** N Engl J Med 1998 ;2;339:21-6.

189- Longo DL. **Combined modality therapy for localized aggressive lymphoma: enough or too much?** J Clin Oncol 1989 ;7:1179-81.

190- Shulman LN, Mauch PM. **Current role of radiotherapy in Hodgkin's lymphoma.** Curr Opin Oncol 1995 ;7:421-5.

191- Armitage JO, Cheson BD. **Interpretation of clinical trials in diffuse large-cell lymphoma.** J Clin Oncol 1988 ;6:1335-47.

192- DeVita VT Jr, Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP, Young RC. **Advanced difusse histocytic lymphoma, a potentially curable disease.** Lancet 1975 ;11:248-50.

193- Portlock CS, Rosenberg SA. **Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in advanced non-Hodgkin's lymphomas.** Cancer 1976 ;37:1275-82.

194- Lowenbraun S, DeVita VT, Serpick AA. **Combination chemotherapy with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone in lymphosarcoma and recticulum cell sarcoma.** Cancer 1970; 25:1018-25.

195- Gaynor ER, Ultman JE, Golomb HM, Sweet DL. **Treatment of difuse histocytic lymphoma (DHL) with COMLA (cyclophosphamide, oncovin, methotrexate, leucovorin, cytosine arabinoside): a 10-year experience in a single institution.** J Clin Oncol 1985 ;3:1596-604.

196- Skarin AT, Rosenthal DS, Moloney WC, Frei E 3rd. **Combination chemotherapy of advanced non-Hodgkin lymphoma with bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (BACOP).** Blood 1977 , 49:759-70.

197- Elias L, Portlock CS, Rosenberg SA. **Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP).** Cancer 1978 ;42:1705-10.

198- McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, et al **Hydroxyldaunomycin (Adriamicin) combination chemotherapy in malignant lymphoma.** Cancer 1976 ;38:1484-93.

199- Lee R, Cabanillas F, Bodey GP, Freireich EJ. **A 10-year update of CHOP-Bleo in the treatment of diffuse large-cell lymphoma.** J Clin Oncol 1986; 4:1455-6.

200- Fisher RI, Miller TP, Dana BW, Jones SE, Dahlberg S, Coltman CA Jr. **Southwest oncology group clinical trials for intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphomas.** Semin Hematol 1987 ;24(2 Suppl 1):21-5.

201- Laurence J, Coleman M, Allen SL, Silver RT, Pasmantier M. **Combination chemotherapy of advanced diffuse histiocytic lymphoma with the six-drug COP-BLAM regimen.** Ann Intern Med 1982; 97:190-5.

202- Skarin AT, Canellos GP, Rosenthal DS, Case DC Jr, ManIntryre JM, Pinkus GS, et al. **Improved prognosis of diffuse histiocytic and indiferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating**

**with standar agents ( M-BACOD).** J Clin Oncol 1983; 1:91-8.

203- Cabanillas F, Burgess MA, Bodey GP, Freireich EJ. **Sequential chemotherapy and late intensification for malignant lymphomas of aggressive histologic type.** Am J Med 1983; 74:382-8.

204- Fisher RI, DeVita VT Jr, Hubbard SM, Longo DI, Wesley R, Chabner BA, et al.. **Diffuse aggressive lymphomas: increased survival after alternating flexible sequences of proMACE and MOPP chemotherapy.** Ann Intern Med 1983; 98:304-9.

205- Koziner B, Sklaroff R, Little C, Labriola D, Thaler HT, Straus DJ, Young CW, Nisce LZ, Oettgen H, Lee BJ 3d, et al. **NHL- 3 protocol . Six-drug combination chemotherapy for non-Hodgkin´s lymphoma.** Cancer 1984 ;53:2592-600.

206- Coiffier B, Bryon PA, Berger F, Archimbaud E, EFrench M, Estra JM,, et al. **Intensive and sequential combination chemotherapy for aggressive malignant lymphomas (protocol LNH-80).** J Clin Oncol 1986; 4:147-53.

207- Klimo P, Connors JM. **Update clinical experience with MACOP-B.** Semin Hematol 1987 ;24(2 Suppl):26-34.

208- Guglielmi C, Amadori S, Martelli M, Papa G, Mandelli F. **F-MACHOP in advance aggressive lymphoma.** Leuk Lymphoma 1992; 7:205-9.

209- Boyd DB, Coleman M, Papish SW, Topilow A, Kopel SK, Bernhardt

B, et al. **COPBLAM III: infusional combination chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma.** J Clin Oncol 1988 ;6:425-33.

210- Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R, Tilly H, Bosly A, Brousse N. **LNH-84 regimen: a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma.** J Clin Oncol 1989; 7:1018-26.

211- Fisher RL, Longo DL, DeVita VT Jr, Hubbard SM, Miller TP, Young RC. **Long- term follow-up of ProMACE- CytaBOM in non-Hodgkin´s limphomas.** Ann Oncol 1991, 2 Suppl 1:33-5.

212- Dana BW, Dhlberg S, Miller TP, Hartsock RJ, Balcerzak S, Coltman CA,et al. **M-BACOD tretament for intermediate- and high-grade malignant lymphomas: a Southwest Oncology Group phase II trial.** J Clin Oncol 1990 ;8:1155-62.

213- Miller TP, Dahlberg S, Weick JK, Files JC, Eyre HJ, Pendergrass KB,et al.. **Unfavorable histologies of non-Hodgkin´s lymphoma treated with ProMACE-CytaBOM: a groupwide Southwest Oncology Group study.** J Clin Oncol 1990 ;8:1951-8.

214- WeickJK, Dahlberg S, Fisher RI, Dana B, Miller TP, Balcerzak SP, et al. **Combination chemotherapy of intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin´s lymphoma with MACOP-B: a Southwest Oncology Group study.** J Clin Oncol 1991 ;9:748-53.

215- Gordon LI, Harrington D, Andersen J, Colgan J, Glick J, Neiman R, et al. **Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin´s lymphoma.** N Engl Med

1992 ;327:1342-9.

216- Coper IA, Wolf MM, Robertson TI, Fox RM, Matthews JP, Ston JM, et al. **Randomized comparison of MACOP-B with CHOP in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma.** The Australian and New Zealand Lymphoma. Group. J Clin Oncol 1994; 12:769-78

217- Sertoli MR, Santini G, Chiesi Tcongin AM, Rubagotti A, Contu A, Salvagno L, et al. **MACOP-B versus ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group.** J Clin Oncol 1994 ;12:1366-74.

218- Monserrat E, García-Conde J, Vinolas N, López-Guillermo A, Hernández-Nieto L, Zubizarreta A, et al. **CHOP vs. ProMACECytaBOM in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphomas: long-term results of a multicenter randomized trial. (PETHEMA: Spanish Cooperative Group for the Study of Hematological Malignancies Treatment, Spanish Society of Hematology.** Eur J Haematol 1996 ; 57:377-83.

219- Fisher RL, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. **Comparison of standerd regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma.** N Engl Med 1993 8;328:1002-6.

220- Hryniuk WM. **Is more better?** J Clin Oncol 1986 ;4:621-2.

221- Coltman CA Jr. **Diffuse large-cell lymphoma: more CHOP-Bleo is not better.** J Clin Oncol 1986 ;4:1439-40.

222- Gelman R, Neuberg D. **Making cocktails versus making soup.** J Clin Oncol 1991; 9:200-3.

223- Linch DC. **Dose optimisation and dose intensification in malignant lymphoma.** Eur J Cancer 1994;30A:122-5.

224- Coiffier B, Haioun c, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D et al. **Rituximab (anti CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study.** Blood 1998; 92: 1927-32

225- Vose JM, Link BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grillo-Lopez A, Gilman P et al. **Phase II study of Rituximab in combination con CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin´s lymphoma.** J. Clin. Oncol 2001; 19:389-97

226- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. **CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma.** N. Engl J Med 2002; 346: 235-42

227- Burkitt D. **Long-term remissions following one and two-dose chemotherapy for African lymphoma.** Cancer 1967 ;20:756-9.

228- Djerassi I, Kim JS. **Methotrexate and citrovorum factor rescue in the management of childhood lymphosarcomas and reticulum cell sarcoma (non-Hodgkin´s lymphomas): prolonged unmaintained remissions.** Cancer 1976 ;38:1043-51.

229- Rodríguez MA, Cabanillas F. Evaluación y manejo de Linfoma de alto grado. **En: Cabanillas F, ED. Linfomas No-Hodgkin Barcelona: Doyman, 1988;69-76.**

230- Anderson JR, Wilson JF, Jenkin DT, Meadows AT, Kersey J, Chicote RR, et al. **Childhood non-Hodgkin's lymphoma. The results of a randomized therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA2-L2).** N Engl J Med 1983 10;308:559-65.

231- Anderson JR, Wilson JF, Jenkin DT, Kjeldsberg CR, Sposto R, Chilcote RR, et al. **Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Children's Cancer Group.** J Clin Oncol 1993 ;11:1024-32.

232- Ziegler JL. **Treatment results of 54 American patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experiences.** N Engl Med 1977; 297:75-80.

233- Ziegler JL, Magrath IT, Deisseroth AB, Glaubiger DL, Kent HC, Pizzo PA, et al. **Combined modality treatment of Burkitt's lymphoma.** Cancer Treat Rep 1978; 62:2031-4.

234- Magrath IT, Janus C, Edwards BK, Spiegel R, Jaffe ES, Berard CW, et al. **An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults.** Blood 1984 ;63:1102-11.

235- Bernstein JL, Coleman CN, Strickler JG, Dorfman RF, Rosenberg SA. **Combined modality therapy for adults with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's types).** J Clin Oncol 1986 ;4:847-58.

236- Coiffier B, Bryon PA, Berger F, Archimbaud E, Ffrench M, Extra JM, et al. **Intensive and sequential combination chemotherapy for aggressive malignant lymphomas ( protocol LNH-80)**. J Clin Oncol 1986; 4:147-53.

237- Jost LM, Jacky E, Dommann-Scherrer C, Honegger HP, Maurer R, Sauter C, et al. **Short-term weekly chemotherapy followed by high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic and Burkitt's lymphomas in adult patients**. Ann Oncol 1995; 6:445-51.

238- Soussain C, Patte C, Ostronoff M, Delmer A, Rigal-Huguet F, Cambier N, et al. **Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols**. Blood 1995 1;85:664-74.

239- Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, Henze G, Muller-Wehrich S, Sauter S, et al. **Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage a report of the Berlin- Frankfurt-Münster Group**. J Clin Oncol 1995;13:359-72.

240- Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. **Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen**. J Clin Oncol 1996 ;14:925-34.

241- Nathwani BN, Diamond LW, Winberg CD, Kim H, Bearman RM, Glick JH, et al. **Lymphoblastic lymphoma: a clinicopathologic study of 95 patients**. Cancer 1981 1;48:2347-57.

242- Philip T. **Lymphoblastic lymphoma and Burkitt's lymphoma in Caucasian adults: please don't forget the pediatric experience.** Ann Oncol 1995 ;6:414-6.

243- Morel P, Lepage E, Brice P, Dupriez B, D'Agay MF, Fenaux P, et al. **Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: a report on 80 patients.** J Clin Oncol 1992 ;10:1078-85.

244- Wollner N, Burchenal JH, Lieberman PH, Exelby P, D'Angio G, Murphy ML. **Non-Hodgkin's lymphomains children. A comparative study of two modalities of therapy.** Cancer 1976 ;37:123-34.

245- Hvizdala EV, Berard C, Callihan T, Falletta J, Sabio H, Shuster JJ, et al. **Lymphoblastic lymphoma in children--a randomized trial comparing LSA2-L2 with the A-COP+ therapeutic regimen: a Pediatric Oncology Group Study.** J Clin Oncol 1988 ;6:26-33.

246- Coleman CN, Cohen JR, Burke JS, Rosenberg SA. **Lymphoblastic lymphoma in adults: results of a pilot protocol.** Blood 1981 ;57:679-84.

247- Levine AM, Forman SJ, Meyer PR, Koehler SC, Liebman H, Paganini-Hill A, et al. **Successful therapy of convoluted T-lymphoblastic lymphoma in the adult.** Blood 1983 ;61:92-8.

248- Slater DE, Mertelsmann R, Koziner B, Higgins C, McKenzie S, Schauer P, et al. **Lymphoblastic lymphoma in adults.** J Clin Oncol 1986 ;4:57-67.

249- Sweetenham JW, Mead GM, Whitehouse JM. **Adult lymphoblastic**

**lymphoma: high incidence of central nervous system relapse in patients treated with the Stanford University protocol.** Ann Oncol 1992 ;3:839-41.

250- Cox Dr. **Regression models and life tables.** J. Roy Stat Soc B 1972; 74:187-220.

251- Collet D. **Modelling survival data in medical research.** London: Chapman and Hall 1994:53-106.

252- RI Fisher, SM Hubbard, VT DeVita, CW Berard, R Wesley, J Cossman and RC Young. **Factors predicting long-term survival in diffuse mixed, histiocytic, or undifferentiated lymphoma.** Blood. 1981 ;58(1):45-51.

253- Shipp MA, Harrington DP, Klatt MM, Jochelson MS, Pinkus GS, et al. Identification of major prognostic subgroups of patients with large-cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. Ann Intern Med. 1986 ;104(6):757-65.

254- Armitage JO, Dick FR, Corder MP, Garneau SC, Platz CE, Slymen DJ. **Predicting therapeutic outcome in patients with diffuse histiocytic lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP).** Cancer. 1982 1;50(9):1695-702.

255- Koziner B., Little C., Passe S., Thaler HT, Sklaroff R., Straus DJ, Lee Bj, Clarkson BD. **Treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma: an analysis of prognostic variables.**1982, 15;49(8):1571-9.

256-Jagannath S., Velasquez WS, Tucker SL, Manning JT, Mc Laughlin P., Fuller LM. **Stage IV diffuse large-cell lymphoma: a long-term**

**analysis.** J Clin Oncol. 1985;3(1):39-47.

257-Romaguera JE, Mc Laughlin P, North L., Dixon D., Silvermintz KB, Garmsey LA, Velasquez WS, Hagemeister FB, Cabanillas F. **Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular low-grade lymphoma: a risk model.** J Clin Oncol. 1991;9(5):762-9.

258- Pereira a Monserrat E. Linfomas no hodkinianos interes de los factores pronósticos en las decisiones terapéuticas Med Clin 1988; 91:172 174.

259- Shipp M. **Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma.** Curr Opin Oncol. 1992 ;4(5):856-62.

260- Simon R, Durrleman S, Hoppe RT, Bonadonna G, Bloomfield CD. Rudders RA, Cheson BD, Berard CW. **The Non-Hodgkin Lymphoma Pathologic Classification Project. Long-term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin lymphomas.** Ann Intern Med. 1988; 15;109(12):939-45.

261-Coiffier B, Shipp MA, Cabanillas F, Crowther D, Armitage JO, Canellos GP. **Report of the first workshop on prognostic factors in large-cell lymphomas.**1991;2 Suppl 2:213-7.

262- Child JA. **Prognostic factors in the non-Hodgkin's lymphomas- a time for consensus?** Br J Cancer. 1991;63(6):837-40.

263- Shipp MA. **Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease?** Blood. 1994,1;83(5):1165-73.

264- De Vita Vt Jr., Canellos JP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP, Young Rc. **Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease** Lancet. 1975, 1;1(7901): 248-50.

265- Elias L, Portlock CS, Rosenberg SA. **Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP)**. 1978;42(4):1705-10.

266- Rodriguez V, Cabanillas F, Burgess MA, McKelvey EM, Valdivieso M, Bodey GP, Freireich EJ. **Combination chemotherapy ("CHOP-Bleo") in advanced (non-Hodgkin) malignant lymphoma**. 1977;49(3):325-33.

267- Schneider RJ, Seibert K, Passe S, Little C, Gee T, Lee BJ 3 rd, Miké V, Young Cw. **Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in malignant lymphoma**. 1980 1;46(1):139-43.

268- Goldie JH, Coldman JA. **A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate**. Cancer Treat Rep. 1979; 63(11-12):1727-33.

269- Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. **Prognostic significance of actual dose-intensity in diffuse large-cells lymphoma: Result of a tree-structured survival analysis**. J Clin Oncol 1990;8(11):1 927-8.

270- Lepage E, Gisselbrecht C, Haioun C. **Prognostic significance of received relative dose intensity in non-Hodgkin´s Lymphoma patients: Application to LNH-87 protocol**. Ann Oncol. 1993 ;4(8):651-6.

271- Hryniuk W. **The importance of dose intensity in outcome of chemotherapy**. In: Hellman S, De Vita VT, Rosenber S (eds): Important Advances in Oncology. Philadelphia PA: Lippincott; 1998:121-41.

272- Bennett JM, Cain KC, Glick JH, Johnson GJ, Ezdinli E, O'Connell MJ. **The significance of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma: the Eastern Cooperative Oncology Group experience.** 1986;4(10):1462-9.

273- Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. **Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group.**J Clin Oncol. 1990; 8(7):1163-72.

274- Robertson LE, Redman JR, Butler JJ, Osborne BM, Velasquez WS, Mc Laughlin P, Swan F, Rodriguez MA, Hagemester FB, Fuller LM. et al. **Discordant bone marrow involvement in diffuse large-cell lymphoma: a distinct clinical-pathologic entity associated with a continuous risk of relapse.**1991; 9(2): 236-42.