

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 138

Suplemento
Supplement 1

Marzo-Abril
March-April 2002

Artículo:

Linfomas extraganglionares

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Linfomas extraganglionares

Introducción

J. Francisco Figueroa-Sandoval*

Linfomas extraganglionares

Un estudio internacional de frecuencia de cáncer registró en base a datos de mortalidad, que la tasa de incidencia ajustada de linfoma en México junto con otros países de América Central fue de 9.0x10 en mujeres para 1985 según Parkin.¹

En 1996 se publicó el Registro Histopatológico de Neoplasias malignas en México y los linfomas ocuparon en el hombre el cuarto lugar, y en la mujer el séptimo, siendo las instituciones notificantes de estos casos, el IMSS, la SSA, y el ISSSTE, principalmente.² En el registro hospitalario del INCAN entre 1985-1994 el 4.1% (1159 casos) correspondieron a linfomas, de los cuales son 641 hombres y 518 mujeres.³

Los linfomas extraganglionares constituyen en el panorama internacional y nacional el 20% de los linfomas; sin embargo, existen indicadores que señalan un aumento en incidencia.

Los linfomas extraganglionares son un grupo heterogéneo de enfermedades que pueden afectar cualquier órgano. Es indudable que el estímulo antigénico crónico a un sistema inmune desregulado, la inestabilidad genómica, la pérdida de control de la infección por organismos potencialmente oncogénicos, son componentes importantes en la etiología y patogénesis de estas enfermedades.

En este Simposium queremos evaluar y proponer esquemas de tratamiento y alternativas de manejo, dentro de nuestra realidad, considerando que para el manejo de estas enfermedades, debemos partir de una adecuada estadificación y clasificación histológica.

Comentaremos que en gran mayoría de casos, aparte de la historia clínica completa, se requiere de estudios de laboratorio y gabinete como: sedimentación globular, DHL, biopsia de hueso, TAC toracico-abdominal, en algunos gammagrafía con galio; otras investigaciones adicionales son hechas de acuerdo al sitio extranodal afectado por ejemplo Endoscopía gástrica o R.M. Cerebral para que estos pacientes estén estudiados en forma completa.

De los linfomas extraganglionares se seleccionaron aquellos que tienen más incidencia: tracto gastrointestinal, senos paranasales o el linfoma testicular, que en el hombre de más de 60 años es el tumor testicular más frecuente, al igual que los linfomas primarios del Sistema Nervioso Central en el paciente inmunocomprometido, para que se formen grupos cooperativos nacionales y podamos comparar nuestros resultados con los del Grupo Internacional de Linfomas Extraganglionares.

En este Simposium interactivo participarán connodados especialistas de México y Canadá.

Referencias

1. Parkin DM, Pisan P. Estimates Of the worldwide incidence of eighteen major cancer in 1985: Int. J Cancer 1993; 54: 594-606.
2. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. Morbilidad y Mortalidad. Bienio 1993-1994. Tendencias 1985-1994. México: Secretaría de Salud, México 1996.
3. Mohar A, Sobrevilla P, Velásquez W. Linformas. Rev Invest Clin 1997;49: 56-63.

* Servicio de Hematología, Centro Médico de Occidente. Guadalajara, Jalisco.

I. Linfoma nasal angiocéntrico

Agustín Avilés-Miranda*

El linfoma nasal es una entidad recientemente reconocida, con características clínicas, patológicas e inmunofenotípicas bien definidas. Sin embargo, el tratamiento continúa siendo controversial, ya que por el número tan reducido de casos en cada centro hospitalario es difícil reunir un número adecuado de pacientes para llevar a cabo estudios controlados. Por otro lado, si bien la clasificación pronóstica del Índice Pronóstico Internacional (IPI), sirve como guía de tratamiento en los linfomas difusos, dicha clasificación no ha mostrado utilidad para definir conductas terapéuticas en estos pacientes.

Presentación de casos

1. Femenino de 23 años, sin antecedentes de importancia. Profesional, tabaquismo moderado, etilismo y promiscuidad negadas. Amigdalectomía a los 8 años, sin complicaciones. Niega ingesta de medicamentos en forma crónica.

Su padecimiento actual lo refiere de 6 meses de evolución, iniciándose con rinorrea purulenta, la cual no cedió al tratamiento con antimicrobianos. Dos meses después se acompaña de disfonía progresiva, disfagia a alimentos sólidos, sensación de cuerpo extraños en la cavidad oral. Una semana antes, fiebre de 38 a 39°C. En la exploración se encontró una masa en narina izquierda que obstruía la luz, otra lesión necrótica con pérdida de sustancia a nivel de paladar blando de 4 x 6 cm, presencia de abundante moco, fétido. No había otros datos de interés en la exploración. En laboratorio, leucocitos de 14,200 con 82 % de neutrófilos, 450,000 plaquetas, dehidrogenasa láctica (DHL) de 389 U/L (N < 110 U/L), cultivo de secreción: *S. Aureus*. En los rayos X se encontró destrucción de tabique nasal y parte del etmoides, además de una masa nasal. El riesgo clínico fue alto. Después de tres intentos de biopsia, se documentó linfoma difuso de células grandes, con angiocentricidad, el inmunofenotipo fue CD56+, CD3-, CD94-, con lo que se diagnosticó linfoma nasal angiocéntrico NK. Se inició tratamiento con antimicrobianos, esteroides y radiación a zona involucrada, 45 Gy en 20 sesiones, seguida de quimioterapia: CEOP-Bleo (ciclofosfamida, epirubicina, vincristina, prednisona y bleomicina). Se documentó remisión completa (RC), la paciente está viva y sin evidencia de neoplasia a 7 años.

2. Femenino de 25 años, sin antecedentes de importancia. Profesional, tabaquismo, alcoholismo y promiscuidad negativas. Su padecimiento actual de 4 meses de evolución, con rinorrea fétida, acompañada de sangre, dos meses antes disfonía y disfagia. En la exploración presencia de gran lesión ulcerada, con abundante necrosis que afectaba paladar blando, senos paranasales, ambos pilares de las amígdalas; adenopatías de 3 x 3.2 x 2 cm en región yugular superior y media izquierda. En laboratorio, DHL 410 U/L, rayos X con masa nasal y en senos paranasales, destrucción parcial del etmoides. Una biopsia mostró un linfoma angiocéntrico con inmunofenotipo CD 56+, CD 3- y CD 94-, con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes T, y riesgo clínico alto, se inició tratamiento con esteroides, antimicrobianos (cultivos repetidos fueron negativos) y radioterapia a región de macizo facial 45 Gy en 20 sesiones, seguida de 6 ciclos de CEOP-Bleo. Si bien la paciente presentó RC, 8 meses después acude con fiebre, ictericia, ataque al estado general, pancitopenia, alteraciones en las PFHs que sugieren daño hepatocelular. Biopsia de médula ósea con infiltrado por linfoma, Tórax con nodulaciones sugerentes de linfoma. Se intenta rescate con quimioterapia agresiva, la paciente presenta fallo orgánico y fallece, 10 meses después del diagnóstico. No se hizo autopsia.

Discusión

Los presentes casos ilustran la variabilidad en el curso clínico de esta entidad. La única diferencia es que mientras en el caso 1, la enfermedad aunque extensa seguía limitada a un sitio anatómico, en el caso 2, la presencia de adenopatías, indicaba una extensión fuera del sitio anatómico original. En ambos casos el IPI fue alto (afección extranodal, ECOG, estadio y DHL alta) y el mismo tratamiento tuvo resultados muy diferentes.

El linfoma nasal angiocéntrico es una entidad que parece mostrar rasgos étnicos bien definidos, es más frecuente en pacientes de origen oriental, como China, Japón, Hong-Kong, y muy rara en pacientes caucásicos.¹⁻³ En nuestro medio no existe un estudio de prevalencia; en nuestra Unidad se diagnostican de 12 a 18 casos por año.⁴ Es más frecuente en pacientes jóvenes, con una discreta prevalencia en sexo femenino.^{1,5} La

* Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional, IMSS, México, D. F.

sintomatología es rinorrea, generalmente purulenta, fétida, mucusanguinolenta, sensación de masa con obstrucción nasal, disfonía y disfagia a sólidos. El estado funcional es > 2 en un 77 % de los casos.^{5,6} La exploración física muestra una lesión grande, pero confinada a el denominado macizo facial, en un 67 % de los casos hay pérdida de continuidad en paladar blando, con múltiples perforaciones, presencia de infección concomitante. Un 22 % de los casos tiene adenopatías locoregionales y un 10 % tiene enfermedad diseminada. Los rayos X muestran presencia de masas tumorales en cavidad nasal, con destrucción de senos paranasales, en ocasiones etmoides y huesos de la órbita, los hallazgos de laboratorio más frecuentes son anemia, leucocitosis con neutrofilia, elevación de la DHL. El riesgo clínico, cuando se ha informado, es alto o alto-intermedio (IPI) en el 82 % de los casos.

Si bien se conoce la presentación clínica es obvio que existen diferentes comportamientos biológicos, desafortunadamente no es posible identificarlos en forma adecuada. La presencia de linfoma NK, T o B, no es un factor pronóstico.⁸ La edad por sí misma tampoco, ya que los pacientes mayores de 60 años son < 10 %.^{4,6} Los intentos de usar el IPI, no han sido útiles, Cheong y cols, en 21 pacientes, de los cuales sólo 15 pudieron reunir los criterios solicitados por el IPI, mostraron que los pacientes de riesgo alto tenían un peor pronóstico (11 casos), pero los compararon con 4 casos de riesgo bajo e intermedio y ninguno de riesgo bajo.² Ribaut y cols, en 24 pacientes encontraron solo 7 casos de riesgos bajo intermedio.⁷ En nuestra experiencia, un 82 % de los casos son riesgos altos o alto-intermedio, motivo por el cual no se pueden efectuar comparaciones⁵

Por tal motivo el tratamiento ha sido muy variable. En forma inicial la radioterapia parecía el tratamiento ideal, ya que se trataba de un linfoma extranodal con presentación anatómica única, pero en los seguimientos a largo plazo solo un 39 % de los pacientes estaba vivo a 5 años.^{2,6,9} Por otro lado, en análisis de sitios de recurrencia se observó que la mayoría eran en sitios no radiados, como la médula ósea, pulmón, piel, sistema nervioso central.^{6,8} El uso de quimioterapia, ha sido empleado en pocos pacientes, la mayoría con enfermedad diseminada, con diversidad en los regímenes empleados y por lo mismo los resultados parecen poco halagadores, RC en un 52 %, vivos sin enfermedad a 5 años en un 17 %. El único estudio controlado comparando radioterapia contra quimioterapia mostró una alta tasa de mortalidad temprana en pacientes tratados con quimioterapia a consecuencia de infección,¹⁰ lo cual es de esperar ya que por el sitio anatómico la presencia de infección local es alta y el uso de quimioterapia con la concomitante granulocitopenia predispone a cuadros septicémicos letales.

Por tal motivo parece que el uso de terapia combinada radioterapia + quimioterapia parece ser la mejor opción, con tasas de RC de 70 a 92%, y supervivencia a 5 años mayor del 70%.^{6,9} Aún así, en aquellos pacientes que se presentan con enfermedad diseminada (estadios III y IV), el pronóstico es pobre, ya que aún con este tipo de tratamiento la posibilidad de estar vivos a 5 años es de un 17%

En forma reciente se han tratado de implementar opciones terapéuticas. Ribaut y cols, proponen el uso de dosis altas de radioterapia (60 Gy); sin embargo, su seguimiento es menor a 2 años y debemos esperar un seguimiento más prolongado.⁷ En nuestra Unidad se ha implementado un tratamiento más agresivo, iniciando quimioterapia con CMED (ciclofosfamida 1.5 g/m², etopósido 400 mg/m², metotrexato 200 mg/m², con rescate con ácido folínico y dexametasona 20 mg/m² por 4 días), profilaxis contra bacterias y hongos, apoyo con factor de crecimiento de colonias granulocíticas, tres ciclos, se dan con intervalos de 14 días, seguidos de radioterapia locoregional a dosis de 45 Gy y 3 ciclos más de la misma quimioterapia, hasta el momento se han tratado 22 pacientes, con 15 en RC, 5 de ellos fallecieron a consecuencia de infección y 2 por progresión del tumor.

Es evidente que son necesarios nuevos enfoques terapéuticos para los pacientes con enfermedad diseminada, en cambio en aquellos pacientes con enfermedad, aunque localmente muy agresiva, pero en estadios tempranos, la terapia combinada continua siendo la mejor opción terapéutica. Debe definirse si existen factores pronósticos definidos, recientemente Shikama y cols, encontró en 782 pacientes japoneses que la presencia de una masa > 6 cm era el único factor pronóstico.⁶

Referencias

1. **Itami J, Itami M, Mikata A, et al.** Non-Hodgkin's lymphoma confined to the nasal cavity. Its relationship to the polymorphic reticulososis and results of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:797-802.
2. **Cheong MC, Chau JKL, Law WH, et al.** Primary non-Hodgkin's of the nose and nasopharynx. *J Clin Oncol* 1998;16:70-77.
3. **Kwong YL, Chan ACL, Liang R, et al.** CD56+ lymphomas. *Br J Haematol* 1997;88:821-829.
4. **Avilés A, Ródiguez L, Guzmán R, et al.** Angiocentric T-cell lymphoma of the nose, paranasal sinuses and hard palate. *Hematol Oncol* 1992;10:141-145.
5. **Avilés A, Díaz NR, Neri N, et al.** Angiocentric nasal T/NK cell lymphoma. *Clin Lab Haematol* 2000;22:215-220.
6. **Shikama N, Ikeda H, Nakamura S, et al.** Localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity. A survey by the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1228-1233.

7. **Ribaut R, Haji E, Girinsky JA, et al.** Early locoregional high-dose radiotherapy is associated with long-term disease control in localized primary angiocentric lymphoma. *Leukemia* 2000; 15: 1123-1126.
8. **Kiego H, Ho CJ, Ickyo W, et al.** Angiocentric lymphoma of the head and neck. Patterns of systemic relapse after radiation therapy. *J Clin Oncol* 2000;18:54-63.
9. **Avilés A, Delgado S, Fernández A, et al.**: Combined therapy in angioimmunoproliferative lesions . *Eur J Cancer* 1994; 30B:302-304.
10. **Sobrevilla CP, Meneses A, Alfaro R, et al.** Radiotherapy compared to chemotherapy as initial treatment of angiocentric centrofacial lymphoma. *Acta Oncol* 1993;32:69-72.

II. Linfoma primario gástrico

Eduardo E. Cervera-Cevallos*

El tracto gastrointestinal (GI), es la localización extraganglionar más frecuente de los linfomas no Hodgkin (LNH).¹⁻³ Representa el 4 – 20% de todos los LNH y del 30-40% de los linfomas extraganglionares primarios (LEP). La localización más común es el estómago (50-60%), seguido de intestino delgado (30%), e intestino grueso (10%).¹

La infección por *Helicobacter pylori* ha sido señalada como un factor ambiental de posible relevancia etiológica en aquellos casos de LEP gástrico derivados del llamado tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)^{4,5}

Los síntomas son debidos generalmente a la localización de la lesión (dolor, obstrucción, hemorragia). No es frecuente la fiebre y diaforesis nocturna. La pérdida de peso, sin embargo, es común, aunque esto más a menudo es una consecuencia de la localización del linfoma que de los síntomas constitucionales de la enfermedad.

El diagnóstico se realiza por biopsia endoscópica en más del 90% de los casos. La ultrasonografía endoscópica es útil en la evaluación del grado de involucro de la pared del estómago y para identificar a los pacientes con alto riesgo de hemorragia y/o perforación.¹

Los LEP del tracto GI comprenden un número de entidades clinicopatológicas distintas, las cuales, han sido definidas de acuerdo a las diferentes clasificaciones histológicas para los linfomas ganglionares. Recientemente se propuso una clasificación histológica acorde con el conocimiento biológico de los LEP-GI (Clasificación REAL/OMS), así como un sistema de estadificación con base en el involucro en tubo digestivo y participación ganglionar y extraganglionar adicional (Sistema de Estadificación de Lugano).

La efectividad de la quimioterapia de combinación en casos avanzados de LEP-GI, ha provocado la reconsideración del papel primario de la cirugía en casos menos avanzados, donde la cirugía ha sido histórica-

mente el procedimiento de elección, ya que ésta, resolvía simultáneamente los problemas de diagnóstico y terapéutica. Desde que la endoscopía y la tomografía son disponibles, la necesidad de cirugía para biopsia y estadificación ha ido desapareciendo. El volumen tumoral así como la disminución en el riesgo de hemorragia y perforación, son algunas de las razones argumentadas para el uso de cirugía como tratamiento primario. Sin embargo la presencia de la masa tumoral es algunas veces un obstáculo para la intervención quirúrgica, además los episodios de hemorragia o perforación han sido reportados a pesar de la resección quirúrgica. Por otro lado el riesgo de perforación o hemorragia con quimioterapia o radioterapia no sobrepasa el 10%, cifra comparable con la morbilidad por cirugía.

Fuertes evidencias indican que la erradicación de *H. pylori* con esquemas antibióticos puede ser efectivamente empleado como el tratamiento inicial en los linfomas MALT gástricos de bajo grado, llevando un estricto seguimiento oncohematológico y endoscópico, con respuestas que oscilan entre el 50-75%. Sin embargo es aún desconocido si la erradicación de *H. pylori* curará definitivamente el linfoma. No existen guías de tratamiento para el manejo de pacientes después de la falla de antibióticos y para los casos en los cuales no hay evidencia de *H. pylori*.

La quimioterapia de combinación es el tratamiento de elección para los linfomas agresivos localmente avanzados o diseminados.^{1,6}

Linfoma gástrico MALT

Los linfomas MALT de bajo grado se caracterizan por su historia natural indolente. Los síntomas son usualmente de problemas digestivos algunas veces con pérdida crónica de sangre. Los hallazgos endoscópicos varían desde una sola úlcera grande, hasta una apariencia

* Laboratorio Clínico, Instituto Nacional de Cancerología. México DF.

inflamatoria uniforme, algunas veces acompañada por muchas úlceras superficiales. Muchos pacientes tienen etapa IE al diagnóstico, pero del 10 al 20% pueden ser IIE y del 5 al 10% tienen involucro de médula ósea (IV).⁴

Las células B del linfoma MALT son por inmunofenotipo semejantes a las células B de la zona marginal (CD20+, CD21+, CD35+, IgM+, IgD-). Por eso es que en la clasificación R.E.A.L.⁷ la designación de estos linfomas es dada como linfoma de células B de zona marginal de tipo MALT. Se han reportado varias anormalidades citogenéticas como t(1; 14) (p22; q32), trisomía 3, t(11; 18) (q21; q21).

Los linfomas MALT de alto grado muestran de manera más frecuente la pérdida del alelo y la mutación de p53, que las lesiones de bajo grado. Algunos otros genes involucrados son c-myc, p16, Bcl-10.⁴

El ensayo por PCR puede detectar rearreglos de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina. Este ensayo puede servir para distinguir la clonalidad de linfocitos B y ha sido investigado como una prueba diagnóstica diferencial de linfomas MALT. No obstante, la monoclonalidad, también ha sido observada en muestras de gastritis, por lo cual no es muy claro asociar la monoclonalidad con progresión del linfoma.

La respuesta al manejo en LEP-GI es heterogénea. Cerca de la mitad de pacientes con LEP de células pequeñas responde a la erradicación de *H. pylori*. De entre los que no presentan respuesta, algunos progresan a LNH difuso de células grandes B. Recientemente se describieron anormalidades genéticas con importantes implicaciones clínicas.⁹ Los pacientes con LNH MALT de bajo grado cuyos tumores no responden a antibióticos, se presentan en dos grupos con diferente historia natural. Los que contienen la t(11; 18), con actividad desregulada de los genes API2 y MALT, son genéticamente estables y poco probables de sufrir progresión a formas difusas de células grandes. Cerca de la

mitad de los casos tienen esta translocación. Por el contrario, 67% de los casos no presentan t(11; 18) y presentan múltiples lesiones genéticas incluyendo a menudo la amplificación de 3q27. Tumores con células pequeñas y grandes casi nunca presentan t(11; 18) y casi siempre 3q27 junto con otras anormalidades, a menudo delecciones en 5q21, 13q14 y 17p13. De ahí que se haya postulado que la progresión histológica sea una característica de inestabilidad genética en tumores que no presentan t(11; 18).

Referencias

1. **Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F.** Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:727-37.
2. **Zucca E, Cavalli F.** Extranodal lymphomas. *Ann Oncol* 2000; 11(suppl 3): 219-22.
3. **Ibrahim E, Ezzat A, Roja M, Rahal M.** Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: clinical features, management, and prognosis of 185 patients with diffuse large B-cell lymphoma *Ann Oncol* 1999;10: 1441-49.
4. **Isaacson PG.** Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol* 1999; 10: 637-45.
5. **Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzan MR, et al.** *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-76.
6. **Coiffier B, Salles G.** Does surgery belong to medical history for gastric lymphoma? *Ann Oncol* 1997;8:419-21.
7. **Harris NL, Jaffe ES, Stein, et al.** A revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-92.
8. **Alpen B, Thiede C, Wundish T, et al.** Molecular diagnostics in low-grade gastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Clini Lymph* 2001; Sept: 103-8.
9. **Starostik P, Patzner J, Greiner A, Schwarz S, Kalla J, Ott G, et al.** Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. *Blood* 2002; 99:3-9.

III. Linfoma de testículo

Juan Labardini-Mendez*

Los tumores no germinales representan el 4 % de los tumores testiculares y el linfoma ocupa el 50 % de éstos. El linfoma del testículo (LT) es una enfermedad rara, corresponde al 5 % de todos los tumores testiculares y al 1 % de todos los linfomas con una incidencia de 0.26 por 100,000 hombres. Sin embargo, el linfoma es el tumor testicular más común en los hombres mayores de 50 años. Aproximadamente el 85 % de los pacientes son mayores de 60 años y aunque los linfomas son solamente del 1 al 7 % de todas las neoplasias testiculares son el tumor testicular más frecuente en los varones mayores de 50 años.

La variedad histológica más frecuente, de acuerdo con la clasificación Fórmula de Trabajo es el linfoma difuso de células grandes (39 %) y de acuerdo con la clasificación europeo-americana llega hasta el 75 % el linfoma difuso de células grandes de tipo B.

En alrededor del 50 % de los pacientes se presenta en estadio clínico I y aproximadamente en el 20 % en estadio clínico II. El estadio clínico III es verdaderamente raro, y el estadio clínico IV representa alrededor del 25 %. La cifra exacta de la incidencia de la enfermedad diseminada es difícil de estimar ya que la presentación en estadio IV puede no ser reconocida como LT y por tanto no se informa en las revisiones de linfomas extraganglionares. Los LT en estadio IV son muy difíciles de separar de los linfomas ganglionares en etapa IV con participación testicular.

Se han propuesto algunos criterios para reconocer un linfoma extraganglionar primario: la manifestación principal de la enfermedad debe estar en un sitio extraganglionar, sólo puede haber participación de ganglios regionales y no deben estar presentes otros ganglios periféricos ni debe haber infiltración en bazo y en hígado. Estos criterios se han relajado y actualmente permiten participación de órganos adyacentes y también de ganglios distales con la condición de que la enfermedad se haya iniciado en el sitio u órgano extraganglionar y constituya la enfermedad voluminosa predominante.

Existen características clínicas particulares que tipifican la historia natural del LT, a saber, extensión muy frecuente al sistema nervioso central (SNC), a los órganos de cabeza y cuello y a la piel.

El diagnóstico de un paciente con LT es totalmente igual al de cualquier caso de linfoma: el primer paso a realizar es la orquiektomía previa historia clínica cuidadosa. Además, citología hemática, estudio de médula

ósea (aspirado y biopsia), pruebas de función de hígado y determinación de deshidrogenasa láctica y de beta 2 microglobulina. Además, tomografía axial computarizada de tórax y abdomen. También deben incluirse entre los estudios para valorar la extensión, al estudio de líquido cefalorraquídeo y en algunos centros también recurren a tomografía axial computarizada de cerebro. Aún queda por determinarse el valor real predictivo de estos estudios al igual que el de la imagen obtenida por resonancia magnética.

El tratamiento inicial siempre incluye a la orquiektomía que al mismo tiempo es diagnóstica y representa el primer paso para un control tumoral local. En casos verdaderamente raros la orquiektomía ha sido curativa y esto vendría a comprobar que al menos en estos raros casos el LT es verdaderamente una enfermedad localizada. Sin embargo, en la mayoría de los casos existe enfermedad oculta distante.

En los estadios clínicos I y II se ha recurrido a la radioterapia (Rt) como el tratamiento más adecuado después de la orquiektomía. En estadios más avanzados se ha preferido utilizar la quimioterapia (Qt) después de la orquiektomía. Existen autores que llegan a utilizar una terapia combinada: cirugía más Rt más Qt.

Se ha reconocido claramente al LT como una enfermedad altamente letal ya que las cifras de supervivencia a 5 años oscilan entre 16 % y 50 % con una supervivencia mediana entre 12 y 24 meses.

El modelo de falla después de una terapia locoregional es progresión a sitios extraganglionares que incluyen piel, pleura, anillo de Waldeyer, pulmón, hígado, bazo, hueso y médula ósea. Hasta en el 30 % de los pacientes se ha visto progresión al SNC con participación intracerebral y leptomenígea. Generalmente las recaídas se presentan 1 a 2 años después de la terapia inicial pero también pueden verse recaídas más tardías, especialmente en SNC. Se ha documentado bien la recaída en el testículo contralateral hasta en el 5 a 35 % de los pacientes. La Rt a bajas dosis al testículo contralateral elimina el riesgo de recaída en este sitio, tiene poca morbilidad en esta población en la tercera edad y se recomienda en todos los pacientes con LT primario.

Los factores pronósticos adversos que se han mencionado para el LT son: pobre desempeño físico, presencia de síntomas generales, DHL elevada y un alto índice pronóstico internacional.

* Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cardiología. México DF.

Referencias

1. Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, et al. Testicular lymphoma is associated with high incidence of extranodal recurrence. *Cancer* 2000;88:154-61.
2. Gospodarowicz MK, Zucca E. Primary testis lymphoma: presentation, treatment, patterns of failure, and outcomes. *Proceedings Asco*, 2001:281-5.
3. Lagrange JL, Ramaioli A, Theodore CH, et al. Non-Hodgkins lymphoma of the testis: a retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centers. *Ann Oncol* 2001;12:1313-9.
4. Leite KR, Garicochea B, Srougi M, et al. Monoclonality of asynchronous bilateral lymphoma of the testis. *Eur Urol* 2000;38:774-7.

IV. Linfomas primarios del sistema nervioso central

J. Francisco Figueroa-Sandoval*

Al hablar de los linfomas primarios del sistema nervioso central nos referiremos a los del cerebro, dado que los primarios de leptomeninges sin involucrar el parénquima cerebral constituyen el 7% de los linfomas primarios del sistema nervioso central. Los linfomas del cerebro serían desde el punto de vista epidemiológico el 2% de los linfomas y el 2% de los tumores primarios del sistema nervioso central, existe una mayor preponderancia del sexo masculino, con una edad media entre la sexta o séptima década de la vida.¹

En los linfomas del cerebro la signología y sintomatología que predomina son: la cefalea y datos de cráneo hipertensivo, las lesiones son frecuentemente multifocales o difusas, periventriculares y tienen acceso fácil al líquido L.C.R., su involucración a las meninges puede ser del 8% al 69%.²

El diagnóstico debe confirmarse histológicamente, siendo los inmunoblasticos según Helle³ los más frecuentes, se sospecha con los hallazgos en la TAC y/o R.M. que serán lesiones iso o hiperdensas.

El Karnosky, edad, tumor solitario, son los factores pronósticos más importantes en los linfomas primarios del cerebro. La experiencia del Princess Margaret es que pacientes con K mayor de 60 tuvieron 56% de sobrevida actuarial contra 10% de aquellos con K menor de 60, los pacientes cuya edad fue menor que 60 la sobrevida fue 42% versus 9% para aquellos mayores de 60 años. Con una lesión solitaria 30% a 5 años versus 15% para aquellos con lesiones múltiples.⁴

En años recientes hay informes que sugieren incremento de sobrevida recibiendo radioterapia más quimioterapia. La Federación Nacional Francesa contra el cáncer ha administrado MTX a dosis altas informando sobrevidas de 19%.^{5,6} Esta experiencia junto con la de Reni⁷ han confirmado que el MTX es el agente más activo contra este tumor. Sin embargo debe evitarse usarlo como monoterapia aún en dosis altas, porque no

produce remisiones, en linfomas B de alto grado, con afectación del sistema nervioso central, como lo informa Skarin⁸

La combinación de MTX dosis altas más vincristina y procarbazina antes de la radioterapia ha sido usado en el Memorial Sloan Kettering.⁹

R.T.O.G. y S.W.O.G. fueron los primeros estudios multicéntricos en mostrar un incremento en la sobrevida usando terapias combinadas versus radioterapia sola y lograron una sobrevida media de 30 meses. Por lo tanto dosis alta de MTX; inducción y mantenimiento sin irradiación al cráneo fue propuesto por el grupo de Hochberg's,¹⁰ resultados iniciales comparando con los históricos son similares.

De Angelis en 31 pacientes usó MTX. más AraC intravenoso e intratecal seguido de radioterapia, tuvo una sobrevida de 42.5 meses. Cuando solamente se utilizó radioterapia la sobrevida es de 21.7 meses.¹¹ Sin embargo no se ha definido el manejo óptimo para estos pacientes dado que los que reciben radioterapia, pueden desarrollar neurotoxicidad y aquellos que se les administra quimioterapia sola mueren de progresión tumoral, en la serie del Memorial 11.5% al año de sobrevida desarrolla demencia. En un informe de Sandor la toxicidad neurológica fue de 21% en 14 pacientes a pesar de no recibir R.T.¹²

Por lo tanto se tiene que definir el manejo óptimo para controlar el tumor y disminuir la toxicidad neurológica tardía.

Quizás un estudio de quimioterapia sistémica seguido de radioterapia en recaída comparado con una terapia combinada.¹³

De Angelis sugiere que la mejor terapia es iniciar con MTX en dosis altas 3 gm/m² · después de completar manejo, valorar respuesta con resonancia magnética y/o T.A.C., si el tumor es estable o hay progresión, radioterapia sería administrada. Si hay respuesta completa y

* Servicio de Hematología, Centro Médico de Occidente. Guadalajara, Jalisco.

Cuadro I.

Autor	Pacientes	Edad	Protocolo	MTXiv	IT	RT	R:C.	Sv (5)
DeAngelis	31	58	MTX/Ara	1gr/m2	Si	40(14)	87	22
Glass	25	61	MTX	3.5gr/m2	No	30	88	38
Blay	25	51	C5R	3gr/m2	Si	20(30)	60	56
O'Neill	46	63	CHOP/Ara	No	No	50	29	14*
Schultz	54	60	CHOD	No	No	41(18)	38	42*
Brada	31	51	MACOP-b	2gr/m2	No	40(15)	58	36
Desablens	152	61	Mvbp	3gr/m2	Si	40	65	36
O'Brien	46	58	MTX	1gr/m2	No	45(5.4)	82	64*
Bessell	31	59	Chod/BVAM	1.5gr/m2	No	45(10)	71	31

*3 y 2 años

tiene 60 años el paciente. Estos pacientes no recibirán radioterapia, si es más joven y el riesgo de toxicidad no es tan alto se podría valorar la radioterapia.

Por último resumiremos en una tabla la sobrevida obtenida con quimioterapia combinada mas radioterapia, en linfomas primarios del sistema nervioso central, cuadro I.¹⁴

Referencias

1. **Figueroa Sandoval J, F. Briseño Torres R, Peña P, Aguilar López L.** Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central(Experiencia del H.E.C.M.O)Revista de Hematología 2001;2:6-8.
2. **De Angelis LM.** Current management of primary central nervous system lymphoma. Oncology 1995;9:63-71.
3. **Helle TD et al.** Primary central nervous system lymphoma clinopathological study of experience at Standford Journal of Neurosurgery 1981;60:94-103.
4. **Pollack JF, Lunsford LD, Flickinger JC.** Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. Cancer 1989;63:939.
5. **Laperriere NJ, Cerezo L, Melosevic MF et al.** Primary lymphoma of brain: results of management of a modern cohort with radiation therapy. Radiother-Oncol 1997;43:247-52.
6. **Blay JY, Ongolo Zogo P, Sebban C.** Primary cerebral lymphoma: unsolved issues regarding first line treatment, follow-up, late neurological toxicity and treatment of relapses. The FNCLCC. Ann Oncol 2000;11:39-44.
7. **Reni M, Ferreri AJ, Guha Thakurta N, Yves Blay J et al.** Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main Therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high dose methotrexate. Int J. Radiation Oncology Biol Phys 2001;51:419-425.
8. **Skarin AT ,Zuckerman KS, Pitman SN.** High dose methotrexate with folinic acid in the treatment of advanced non-Hodgkin's lymphoma including CNS involvement Blood 1977;50:1039-1047.
9. **Abrey LE, Yahalom J, De Angelis LM.** Treatment for primary CNS lymphoma: The next step. J. Clin Oncol 2000;18:3144-50.
10. **Cher L,Glass J,Harsh GR et al.**Therapy of primary CNS lymphoma with methotrexate based chemotherapy and deferred radiotherapy:preliminary results.Neurology 1996;46:1757.
11. **De Angelis LM, Yahalom J, Thaler HT, et al.** Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. J. Clin. Oncol 1992;10:635-43.
12. **Sandor V, Stark-Vancs, Pearson D.** Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. J. Clin Oncol 1998;16:3000-6.
13. **Nelson DF, Mart KL, Bonner H et al.** Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the RTOG8315. International Journal of Radiation Oncology Biology and Physic 1992;23:9-17.
14. **Bessell EM, Graus F, López Guillermo, Villa S et al.** CHOD/BVAM. Regimen plus radiotherapy in patient with primary CNS Non Hodgkin's lymphoma. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 2001;50:457-464.