

Histología y supervivencia de linfoma no Hodgkin en el Hospital de Valdivia, Chile

Lilian Pilleux,* Cristian Carrasco,** Claudia Pisón,* Susana Calderón*

RESUMEN

El linfoma no Hodgkin (LNH) tiene una incidencia estandarizada por edad de 5.5 por cada 100.000 habitantes y una tasa de supervivencia a 10 años de 7.5 a 25% en Chile. Su pronóstico depende de múltiples factores siendo los más relevantes: etapa, tipo histológico e índices pronósticos. Decidimos caracterizar y evaluar los resultados de supervivencia de pacientes con LNH tratados en nuestro centro según protocolos del Programa Nacional Drogas Antineoplásicas del Adulto (PNDA).

Pacientes y métodos: se analizó retrospectivamente una cohorte de pacientes con 15 o más años edad y diagnóstico de LNH entre 1998-2002, tratados en el Hospital de Valdivia, con énfasis en sus características demográficas, clínicas, histopatológicas y de laboratorio. Se hizo análisis estadístico descriptivo y de supervivencia actuarial de Kaplan-Meier utilizando las pruebas Log-rank y de Wilcoxon para comparación de curvas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados: en el período estudiado ingresaron 96 pacientes al PNDA. De ellos, 82 fueron casos nuevos con diagnóstico histológico confirmado y 14 fueron excluidos (6 recaídas, 4 histología no LNH, 2 sin biopsia y 2 no evaluables). La mediana de edad fue 59.5 años (rango 20-82), sexo masculino: 57.3% con relación hombre/mujer de 1.34. Se encontraban en etapas localizadas (I y II) 23.2% y avanzadas (III y IV) 76.8%. El inmunofenotipo estuvo disponible en 76% de los casos correspondiendo a línea B 77% y a la T 23%. Los subtipos histológicos correspondieron: a) Según la Organización Mundial de la Salud (OMS): a) linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) 35%, folicular 8.7%, de la zona marginal 7.5%, linfocítico 5%, células del manto 3.8%, células T, periférico no especificado 10%, otros tipos 8.9%, sin clasificación 21.3% por distintos motivos. b) Según la Working Formulation (WF): a) baja, intermedia y alta agresividad 12.2%, 62.2% y 25.8 %, respectivamente. La supervivencia global (SG) a 2 y 5 años fue de 52.5 y 36%; y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 76% y 48%. Hubo diferencias estadísticamente significativas de SG ($p = 0.0$) y SLE ($p = 0.03$) tanto a 2 como a 5 años entre etapas localizadas y avanzadas; no existieron diferencias estadísticamente significativas según sexo. Al evaluar el valor pronóstico del Índice Pronóstico Internacional (IPI) en LDCG-B hubo diferencias entre los 4 niveles de riesgo a 2 y 5 años ($p = 0.0001$).

Conclusiones: la edad de presentación es menor y existe mayor diagnóstico en etapas avanzadas que en los países desarrollados. El LDCG-B es el subtipo histológico mayoritario con menor cantidad de folicular que en el extranjero. La SG de LDCG-B es similar a la internacional de ese período y se confirma el valor pronóstico del IPI. La SG y SLE del LNH, en su conjunto, es menor a la reportada en países desarrollados, lo que puede obedecer fundamentalmente a esquemas de quimioterapia de menor efectividad para linfomas indolentes en el período analizado. Resulta necesario implementar estrategias para diagnosticar al LNH en etapas localizadas y, además, evaluar a futuro los protocolos que incorporaron anti-CD20 en el sistema público de salud en Chile, lo cual comenzó el año 2006 para LDCG-B y este año para el linfoma folicular.

Palabras clave: linfoma, no Hodgkin, tratamiento, Chile.

ABSTRACT

Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) has an age standardized incidence of 5,5 per 100,000 and overall survival(OS) at 10 years of 7,5-25% in Chile. The prognosis depends on many factors being the most important: stage, histology and prognostic indexes. We decided to characterize and evaluate survival curves in patients with NHL treated in our center with the national protocols used in the public system.

Patients and Methods: We analyzed retrospectively a cohort of patients 15 or more years old diagnosed and treated at HV with NHL between 1998-2002 with emphasis on demographic clinical, histopathologic and laboratory characteristics. Statistical analysis was descriptive and performed by comparison of Kaplan-Meier actuarial survival curves using log-rank and Wilcoxon tests. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: During the study period 96 patients were admitted to the National Adult Antineoplastic Drugs Program at HV. After the histological analysis 82 resulted to be new confirmed cases and 14 were excluded from the study (6 relapses, 4 not NHL histology, 2 without biopsy (just cytology), 2 not evaluable). The median age was 59.5 years (range 20-82), 57.3% male, with a male/female ratio of 1.34. At diagnosis 23.2% were in localized stages (I and II) and 76.8% advanced (III and IV). The immunophenotype was available in 76% of cases corresponding to B line 77% and T 23%. The histological subtypes were: a) According to the WHO classification: diffuse large cell (DLBCL) 35%, follicular 8.7%, marginal zone 7.5%, lymphocytic 5%, mantle cell 3.8%, peripheral Tcell, not-specified 10%, other types 8.9% and not classifiable in 21.3%. b) According to the Working Formulation: low, intermediate and high grades in 12.2%, 62.2% and 25.8%, respectively. Overall survival (OS) at 2 and 5 years was 52.5 and 36% and disease-free survival (DFS) at 2 and 5 years of 76% and 48%, respectively. Significant

differences in OS and DFS were observed at both 2 and 5 years between localized and advanced stages ($p = 0.0$ and 0.03), there were no significant differences according to sex. There were significant differences between the 4 risk levels of International Prognostic Index (IPI) in DLBCL at 2 and 5 years ($p = 0.0001$).

Conclusions: The age of onset of NHL in our patients was lower and in more advanced-stage at diagnosis than that of developed countries. DLBCL constituted the most frequent histological subtype followed by follicular lymphoma. The OS of DLBCL was similar to the international one in the studied period and the prognostic value of IPI was confirmed. The OS and DFS for all the NHL in whole was lower than that reported in developed countries which probably was due mainly to less effective chemotherapeutic protocols for indolent lymphomas in the analyzed period. We consider necessary to implement strategies in order to make diagnosis of NHL in localized stages. We will also need to evaluate protocols that incorporated therapy with anti-CD20 antibodies in Chile's public health system that started in 2006 for DLBCL and 2010 for follicular lymphoma.

Key words: lymphoma, no Hodgkin, treatment, Chile.

El linfoma no Hodgkin (LNH) es un trastorno linfoproliferativo crónico que reúne múltiples variedades de neoplasias derivadas de los linfocitos. Se ha observado un aumento de su incidencia en las últimas décadas^{1,2} y actualmente tiene una tasa de incidencia estandarizada por edad (TEE), a nivel mundial, de 5.1 por cada 100,000 habitantes según la OMS; con un rango entre 8.5 en países más desarrollados y 3.5 x 100,000 en los países menos desarrollados.³ Su etiología permanece desconocida en la mayoría de los casos, aunque se conocen bien como condiciones predisponentes la inmunodepresión, especialmente la secundaria a terapia con inmunodepresores, la infección por VIH y causas congénitas.¹ El pronóstico del LNH depende de múltiples factores siendo los más relevantes: etapa, tipo histológico e índices pronóstico. Los tipos histológicos más frecuentes son el LDCG-B y el linfoma folicular que, en conjunto, representan más de 50%.^{4,5} De los índices pronóstico existentes el más utilizado es el IPI, que se aplica al LNH agresivo.⁶

En Chile la incidencia actual es similar a la mundial⁷ (5.5 x 100,000) y su tratamiento se realiza en el sistema público según protocolos del Programa Nacional Drogas Antineoplásicas del Adulto (PNDA). En 2004 se reportó,

a escala nacional, una supervivencia a 10 años de 7.5% en LNH indolente y de 25% en LNH agresivo;⁸ es decir, 10% por debajo de los resultados de países desarrollados. El Hospital de Valdivia (HV) es un centro de referencia público para el diagnóstico, estadificación y tratamiento de pacientes con LNH. Para conocer la realidad de la zona sur de Chile decidimos caracterizar a los pacientes con LNH tratados en nuestro centro y sus resultados en supervivencia con los protocolos PNDA.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizó retrospectivamente una cohorte de pacientes con 15 o más años edad, con diagnóstico de LNH entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2002, ingresados al PNDA y tratados en el HV. Para ello se revisaron sus fichas clínicas, poniendo énfasis en características demográficas, clínicas e histopatológicas; considerando tanto la clasificación de la WF⁹ como la OMS¹⁰. En los casos con estudio inmunohistoquímico incompleto se recuperaron las piezas de biopsia incluidas en parafina para completarlos.

Los protocolos de tratamiento utilizados como primera línea en el período analizado incluyeron para: a) *LNH de baja agresividad* radioterapia (localizado favorable), CHOP (localizado desfavorable), clorambucil (avanzado mayor de 70 años) y CHOP-COP (avanzado menor de 70 años); b) *LNH agresividad intermedia y alta*, esquema CHOP con o sin radioterapia dependiendo de masa tumoral inicial y respuesta. Las formas I y J de la WF tuvieron protocolos específicos. Para las recaídas y casos refractarios en los LNH indolentes se tenía acceso a los mismos esquemas de primera línea más radioterapia (o radioterapia sola); y para los LNH de agresividad intermedia y alta, ESHAP-MINE. La evaluación de la respuesta al tratamiento se realizó de acuerdo con las últimas recomendaciones internacionales.¹¹

* Unidad de Hematología, Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile y Servicio de Medicina, Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile.

** Instituto de Patología, Facultad de Medicina, UACH. Unidad de Anatomía Patológica. Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile.

Correspondencia: Dra. Lilian Pilleux. Casilla 555. Valdivia, Chile. Correo electrónico: lpilleux@sumet.cl

Este artículo debe citarse como: Pilleux L, Carrasco C, Pisón C, Calderón S. Histología y supervivencia de linfoma no Hodgkin en el Hospital de Valdivia, Chile. Rev Hematol Mex 2010;11(4):173-178.

Se hizo análisis estadístico descriptivo y de supervivencia actuarial de Kaplan-Meier utilizando las pruebas Log-rank y de Wilcoxon para comparación de curvas. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$.

RESULTADOS

En el periodo estudiado ingresaron 96 pacientes al PNDA en el HV. De ellos 82 fueron casos nuevos con diagnóstico histológico confirmado. Los casos excluidos ($n=14$) correspondieron a: recaídas ($n=6$), histología no LNH ($n=4$), sin biopsia ($n=2$) y no evaluables ($n=2$). La mediana de edad fue de 59.5 años (rango 20-82) con un leve predominio del sexo masculino (57.3%) para una relación hombre/mujer de 1.34. Con respecto a la estadificación de Ann Arbor se encontraban en etapas localizadas (I y II) 23.2% y avanzadas (III y IV) 76.8% al momento del diagnóstico (Figura 1).

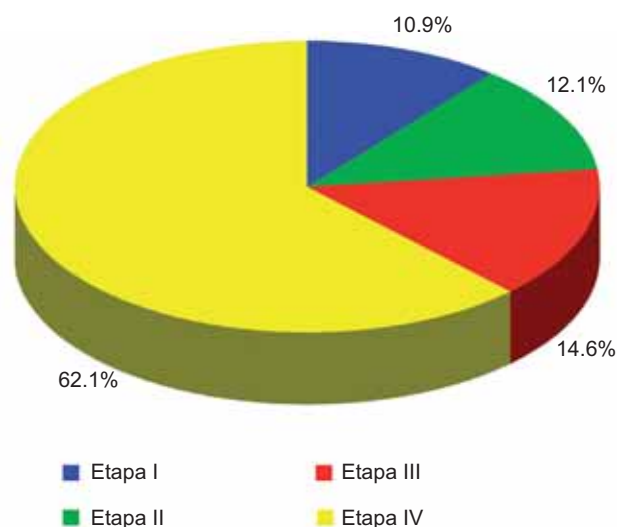


Figura 1. Distribución de los pacientes con LNH según su etapa al momento del diagnóstico

El análisis de la histopatología permitió disponer del inmunofenotipo en los 82 casos. De estos 77% correspondió a la línea B y 23% a la T. Los subtipos histológicos más frecuentes según la clasificación de la OMS fueron el LNH difuso de células grandes (LDCGB), que correspondió a 35%, seguido por el LNH folicular con 8.7% y por el LNH de células T periférico no especificado, con 10% (Cuadro 1). La distribución según la clasificación de la

Cuadro 1. Distribución de los tipos histológicos de LNH según la clasificación de la OMS ($n=82$)

Tipo histológico		%	Total %
Células B	LDCG-B	35.4	62.2
	Folicular	8.5	
	Zona marginal	7.3	
	Linfocítico difuso	4.9	
	Células del manto	3.7	
	Células grandes B mediastino	1.2	
	Linfoplasmocitoide	1.2	
Células T	Células T periférico no especificado	9.8	13.4
	Células T/NK	2.4	
	Micosis fungoides	1.2	
No clasificable		24.4	24.4

Working Formulation (WF) fue baja agresividad: 12.2%, intermedia: 62.2% y alta: 25.8 %. (Cuadro 2).

La tasa de respuesta al tratamiento con los protocolos utilizados como primera línea ($n = 82$) fue de 65.5%; lográndose remisión completa en 42.9% y parcial en 22.6% de los casos. La tasa de respuesta a protocolos de segunda línea ($n = 26$) fue de 50% con remisión completa en 3.8% y parcial en 46.2%. Se pudo observar una supervivencia global (SG) de todos los LNH, a 2 y 5 años, de 52.5 y 36%; y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 76 y 48% (Figuras 2 y 3). Hubo diferencias estadísticamente significativas de SG (p log-rank = 0.0 y Wilcoxon = 0.0) y de SLE (p log-rank = 0.037 y Wilcoxon = 0.0333) tanto

Cuadro 2. Distribución de tipos histológicos de LNH según la clasificación de la Working Formulation ($n = 82$)

Tipo histológico		%	%
Baja agresividad	A	7.3	11
	B	2.4	
	C	1.2	
	D	1.2	
Agresividad intermedia	E	21.9	60
	F	7.3	
	G	29.3	
	H	21.9	
Alta agresividad	I	1.2	24
	J	1.2	
Misceláneas		3.7	5
No clasificable		1.2	

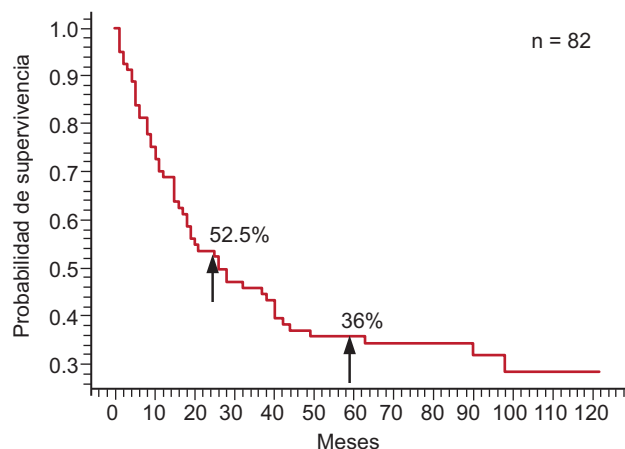


Figura 2. Supervivencia global de LNH, Hospital de Valdivia

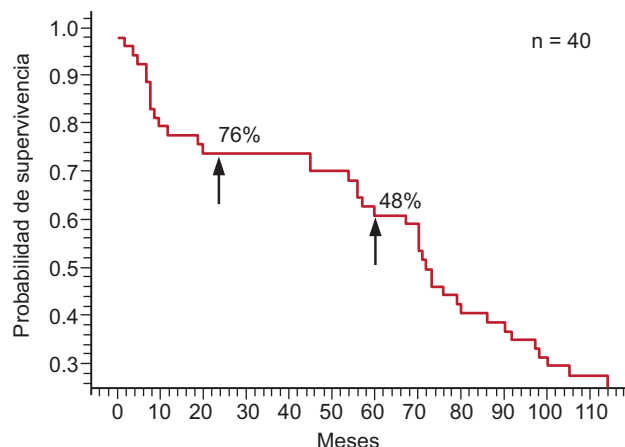


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad de LNH

a 2 como a 5 años entre las etapas localizadas y avanzadas, siendo mayor en las primeras (Figuras 4 y 5). No existieron diferencias estadísticamente significativas según sexo.

Al analizar la SG según inmunofenotipo se observó diferencia estadísticamente significativa (p log-rank = 0.0 y Wilcoxon = 0.0) en favor del tipo de células B (Figura 6). Al analizar las SG y SLE según subtipo histológico, con ambas clasificaciones y según sexo, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Al evaluar la supervivencia del LDCG-B en forma independiente se observó una SG de 54.5% y 46%, a 2 y 5 años respectivamente (Figura 7). Al evaluar el valor pronóstico del IPI en LDCGB se pudieron apreciar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.0001$) entre los 4 niveles de riesgo en la SG a 2 y 5 años (Figura 8).

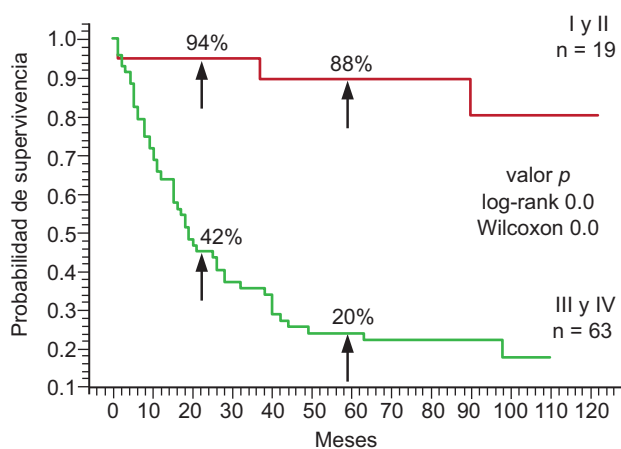


Figura 4. Supervivencia global LNH según etapa al momento del diagnóstico

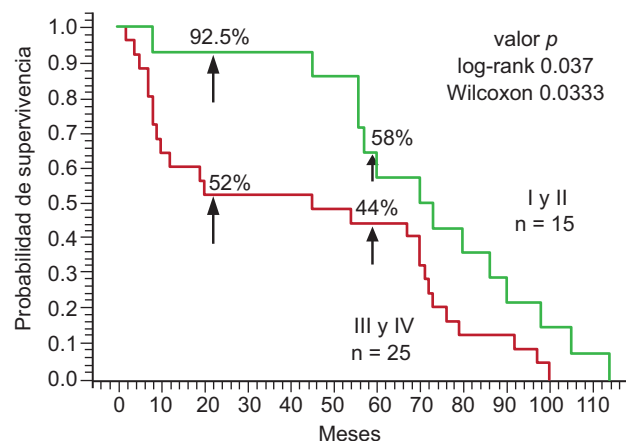


Figura 5. Supervivencia libre de enfermedad según etapa al momento del diagnóstico

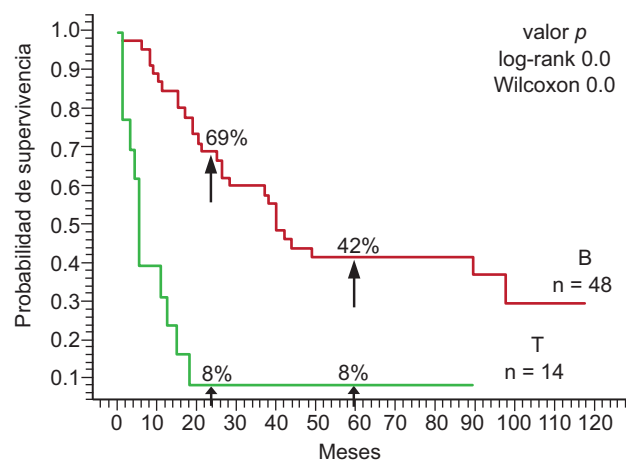


Figura 6. Supervivencia global LNH según inmunofenotipo

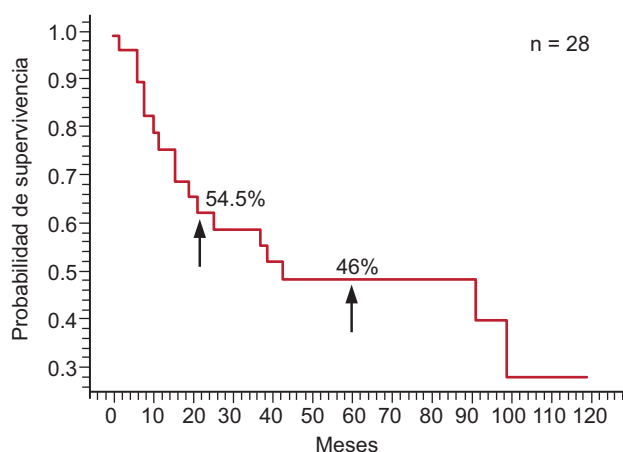


Figura 7. Supervivencia global LDCG-B

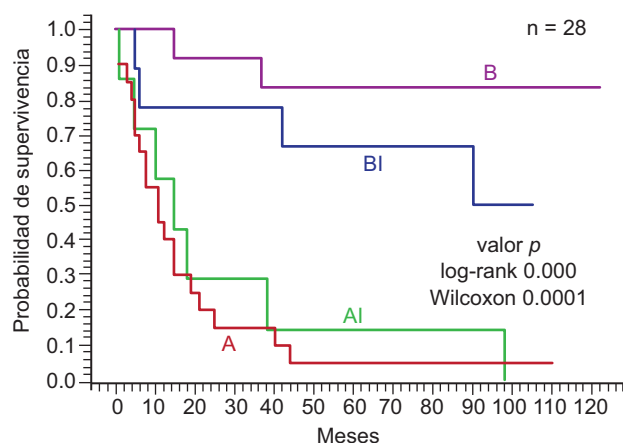


Figura 8. Supervivencia global LDCG-B por nivel de riesgo según IPI. (A = alto, AI = alto intermedio, BI = bajo intermedio, B = bajo)

DISCUSIÓN

La edad de presentación del LNH en nuestro centro asistencial es menor y existe un mayor diagnóstico en etapas avanzadas que en los países desarrollados. Esto último se repite en otros países latinoamericanos¹² y hace necesario implementar estrategias para diagnosticar LNH en etapas localizadas.

El LDCG-B es el subtipo histológico mayoritario, observándose una menor frecuencia de linfoma folicular que en países desarrollados. La SG del LDCG-B es similar a la internacional en la era prirituximab,^{13,14} confirmando el valor pronóstico del IPI en este tipo de linfoma. Las SG y

SLE del LNH, en conjunto, son menores a las reportadas en países desarrollados^{4,14} y resulta llamativa la ausencia de diferencias según tipos histológicos agresivos e indolentes. Lo anterior podría obedecer, fundamentalmente, a que los esquemas de quimioterapia de primera línea y de rescate de linfomas indolentes utilizados en el periodo analizado eran poco efectivos,^{15,16} incorporándose los análogos de nucleósidos en recaídas, con posterioridad a esa fecha, al PNDA. Además existía un solo esquema de rescate para los linfomas agresivos y no se tenía acceso a trasplante de médula ósea para adultos en el sistema público. Lo anterior refleja las limitaciones económicas propias de los países en desarrollo como el nuestro, en el que los cambios terapéuticos se suceden a una velocidad menor a la de los avances científicos mundiales. La incorporación anti-CD20 a los protocolos del sistema público en el año 2006, para LDCG-B, en menores de 70 años y este año para LNH folicular, en menores de 60 años, ha permitido que un gran número de pacientes tengan acceso a terapias de mayor efectividad cuyos resultados podrán ser analizados una vez que se alcance mayor tiempo de seguimiento en nuestro centro.

REFERENCIAS

1. Grulich AE, Vajdich CM. The epidemiology of non-Hodgkin Lymphoma. *Pathology* 2005;37: 409-419.
2. Stewart BW, Kleihues P. World Cancer Report. Lyon: IARC Press, 2003.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
4. Anónimo. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89:3909-3918.
5. Armitage J, Vose J, Weisenburger D. International Peripheral T-Cell and NK/T Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26:4124-4130.
6. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *NEJM* 1993;329:987-994.
7. Bertran E, Heise K, Jofré A. Registro Poblacional de Cáncer Valdivia. Región de Los Ríos 2001-2005. 3.ª edición: Valdivia: Secretaría Regional Ministerial de Salud Región de los Ríos, 2008; pp: 0- 49.
8. Garantías Explícitas en Salud. Guía Clínica Linfoma en personas de 15 años y más. Ministerio de Salud del Gobierno

- de Chile. Disponible en: http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/LinfomaadultoR_Mayo10.pdf
9. The non-Hodgkin's lymphomas pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
 10. Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 2008.
 11. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586.
 12. Hernández C, Muñío J, De Castro R, Carnot J, Pérez D, Martínez C y cols. Presentación clínica de los linfomas no hodgkinianos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [online]. 2003; v.19 n.2-3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000200010&lng=es&nrm=iso. ISSN 0864-0289.
 13. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-242.
 14. Abramson JS, Shipp MA. Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood* 2005;106:1164-1174.
 15. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
 16. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 1993;20:75-88.