

Generalidades sobre linfomas

Generalities about lymphomas.

Juan Manuel Pérez-Zúñiga,¹ Carolina Aguilar-Andrade,² José Luis Álvarez-Vera,² María Augusto-Pacheco,² Pamela Elena Báez-Islas,² Ramón Alberto Bates-Martín,² Israel Cervantes-Sánchez,² María Eugenia Espitia-Ríos,² Patricia Estrada-Domínguez,² Rosa Jiménez-Alvarado,² Denisse Jocelyn Fermín-Camirero,² Alinka Socorro García-Camacho,² Patricia Gómez-Rosas,² Flavio Adrián Grimaldo-Gómez,³ Pedro Guzmán-Mera,² Wilfrido Herrera-Olivares,⁴ Mario Alberto Martínez-Ramírez,⁵ Claudia Medina-Meza,⁶ Verónica Mena-Zepeda,² Leire Montoya-Jiménez,² Javier de Jesús Morales-Adrián,⁷ Alba Edna Morales-Hernández,⁸ Aldo Mujica-Martínez,² Orlando Gabriel Palma-Moreno,⁹ Gustavo Reyes-Brena,¹⁰ Ana Carolina Reynoso-Pérez,² Óscar Salazar-Ramírez,¹¹ Eleazar Hernández-Ruiz,¹² Eugenia Patricia Paredes-Lozano,¹³ Martha Alvarado-Ibarra²

Resumen

El cáncer se ha incrementado en los últimos años, los linfomas no Hodgkin representan en México la segunda causa de neoplasias hematológicas; asimismo, se cuenta con métodos de estadificación de enfermedad, riesgo y aproximación a perfiles de expresión génica por inmunohistoquímica que tienen importantes implicaciones de diagnóstico, pronóstico y de tratamiento. A través del tiempo, se han perfeccionado los diversos instrumentos diagnósticos, equipos y técnicas, lo que permite la optimización de los resultados al establecer medidas terapéuticas tras subclasificar los linfomas por estirpe histológica, fenotipo B o T, grado de maduración, índice de replicación, así como características moleculares e incluso algoritmos de diferenciación. Una vez definida la variedad y subtipo de linfoma, existen otros retos para el clínico, entre los que se encuentran los sitios implicados, para obtener las diversas etapas clínicas independientemente de la clasificación utilizada. Asimismo, existen diversas clasificaciones de pronóstico de la enfermedad, que permiten optimizar los resultados finales y predecir los posibles desenlaces en supervivencia en este grupo de pacientes. Este documento busca resumir las características generales a considerar en los pacientes con linfoma no Hodgkin previo al inicio del tratamiento; sin embargo, debe recordarse que los avances en esta área pueden generar controversias con esta revisión y debe imperar el razonamiento clínico y la medicina basada en evidencia a favor del beneficio clínico de los enfermos.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin; neoplasias hematológicas; inmunohistoquímica.

Abstract

Nowadays, cancer have increased; non-Hodgkin lymphomas in Mexico represent the second cause of hematological malignancies, in addition, there are methods of staging the disease, risk and an approach to gene expression profiles by immunohistochemistry that have important implications in diagnosis, prognosis and treatment. Over time, the diagnostic instruments, equipment and techniques have been perfected, which allows the optimization of the results to establish the basic measures to subclassify the lymphomas by histological strain, phenotype B or T, degree of maturation, replication index as well as molecular characteristics and even differentiation algorithms. Once the variety and subtype of lymphoma are defined, there are other issues for the clinician, among which are the sites involved and with these sites, the optimal classification system, whatever it is, which allows optimizing the final results and predicting the possible outcomes in survival in this group of patients. The target of this document is to summarize the general characteristics to be considered in patients with non-Hodgkin lymphoma at the beginning of treatment; however, it should be remembered that advances in this medical area may generate controversies with this review and must dominate clinical reasoning and the medicine based on evidence in favor of the clinical benefit of the patients.

KEYWORDS: Non-Hodgkin lymphomas; Hematological malignancies; Immunohistochemistry.

¹ Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México.

² Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

³ Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México.

⁴ Hospital Regional Puebla, Puebla, México.

⁵ Hospital Regional de Alta Especialidad, Veracruz, Veracruz, México.

⁶ Hospital H+, Querétaro, México.

⁷ Hospital Regional ISSSTE, Mérida, Yucatán, México.

⁸ Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

⁹ Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio, Campeche, México.

¹⁰ Hospital del ISSSTE de León, Guanajuato, México.

¹¹ Hospital General Dr. Dario Fernández Fierro, ISSSTE, Ciudad de México.

¹² Hospital Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, Oaxaca, México.

¹³ Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 17 de mayo de 2018

Aceptado: 16 de agosto de 2018

Correspondencia

Martha Alvarado Ibarra
normoblasto@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M y col. Generalidades sobre linfomas. Hematol Mex. 2018 octubre-diciembre;19(4):174-188.

GENERALIDADES

Las neoplasias hematológicas incluyen: leucemias, linfomas, neoplasias mieloproliferativas, discrasias de células plasmáticas, tumores histiocíticos y neoplasias de células dendríticas. Se han utilizado múltiples esquemas (sistemas) de clasificación de estas enfermedades a lo largo de los años y la clasificación que actualmente nos rige es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008, revisada en 2016.^{1,2}

Esta última revisión, específicamente en el campo de los linfomas, muestra un consenso entre los hematopatólogos, los genetistas y los clínicos, tanto en las actualizaciones de las enfermedades actuales como en la adición de un número limitado de nuevas afecciones provisionales.

A pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico y los nuevos tratamientos, incluida la inmunoterapia, así como los avances en las terapias blanco, aproximadamente la mitad de estos pacientes fallecerá a causa de su padecimiento, lo que hace necesario contar con guías de tratamiento adecuadas a las necesidades de nuestra institución que permitan la optimización de recursos.

Asimismo, se cuenta con métodos de estadificación de enfermedad, riesgo y la aproximación a perfiles de expresión génica por inmunohistoquímica que tienen importantes implicaciones de diagnóstico, pronóstico y de tratamiento.

Concepto y epidemiología

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de los tejidos linfoides que se originan en diversos progenitores de células B, células T o células T N/K. En Estados Unidos, ocupan el quinto lugar en cáncer y son la sexta causa más común de muerte por cáncer. Aproximadamente 71,000 personas son diagnosticadas

con linfoma no Hodgkin en Estados Unidos cada año y la incidencia de la enfermedad está en aumento, duplicándose desde el decenio de 1970, con incremento continuado de 1 a 2% por año. Estos aumentos se han observado predominantemente en alto grado y son potencialmente curables.³

En los últimos años, los linfomas han representado la octava causa de muerte por cáncer en México, con incidencia ajustada por edad de 7.8 por cada 100,000 habitantes, además de tasa de mortalidad estandarizada por edad de 3.7 por cada 100,000 habitantes. En un estudio multicéntrico efectuado en México se analizaron 523 casos en 11 hospitales; la mediana de edad de los pacientes fue de 59 años (48-69); la proporción hombre:mujer de 1:1; el linaje B representó 89.5% de los casos vs 10.5% del linaje T. De acuerdo con el subtipo: linfoma difuso de células grandes B (57%), linfoma folicular (14.7%) y linfoma de linfocitos pequeños (4%); el linaje T por subtipo: T/NK (5.4%) y linfoblástico (2.1%). Se clasificó enfermedad temprana en 45.1% (Ann-Arbor I-II) y enfermedad avanzada en 54.7% (III-IV).

El 50% de todas las causas de muerte entre 5 y 19 años corresponde a leucemias y linfomas, por lo que representan para el clínico un reto en el tratamiento oportuno a este grupo de pacientes.⁴ El linfoma no Hodgkin es a menudo una enfermedad de adultos, un grupo demográfico que continúa creciendo a medida que aumenta la esperanza de vida de la población general.

Linfoma no Hodgkin

Generalidades y epidemiología

La manifestación clínica de linfoma no Hodgkin varía enormemente según el tipo de linfoma y las áreas implicadas. El 80% de todos los linfomas en los adultos tienen inmunofenotipo (IF) B y la

mayor parte son de manifestación ganglionar, a diferencia de los que se manifiestan a edad pediátrica, donde 60% son inmunofenotipo T y predomina la manifestación extraganglionar. Algunos linfomas no Hodgkin se comportan con linfadenopatía indolente durante años; otros son muy agresivos, lo que resulta en la muerte en las primeras semanas si no se tratan. Los linfomas agresivos se manifiestan comúnmente de forma aguda o subaguda con una masa de rápido crecimiento, síntomas B sistémicos (por ejemplo: fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso), o concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa sérica y ácido úrico. Ejemplos de linfomas con esta manifestación agresiva o de alto grado incluyen: el linfoma difuso de células grandes B, el linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico B.⁵

Los linfomas no Hodgkin B se observan a edad promedio al diagnóstico de 45 a 55 años, con incremento gradual a partir de los 50 años.³

Las mejoras en el tratamiento inicial han aumentado las tasas de supervivencia de algunas histologías del linfoma no Hodgkin, como el linfoma difuso de células grandes B. Los supervivientes del linfoma no Hodgkin ahora viven comúnmente durante muchos años después de terminar la terapia curativa. A pesar de las mejoras en el tratamiento, los supervivientes de linfoma no Hodgkin están en riesgo de padecer complicaciones a largo plazo a causa de la quimioterapia, que incluyen segundas neoplasias, enfermedades cardiovasculares, disfunción endocrina y secuelas cognitivas.

Los linfomas indolentes son a menudo insidiosos, por lo que sólo muestran linfadenopatía de crecimiento lento, hepatomegalia, esplenomegalia o citopenias. Ejemplos de linfomas que típicamente tienen manifestaciones indolentes incluyen: linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica-linfoma de linfocitos pequeños y linfoma de zona marginal esplénica.⁶

La clasificación de la OMS (2008) identifica dos categorías limítrofes provisionales que tienen características sobrepuestas:⁷

- a) Linfoma de células B no clasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Burkitt.
- b) Linfoma de células B no clasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Hodgkin clásico.

Diagnóstico

Se recomienda siempre la biopsia por escisión del nódulo linfático, realizando estudios de inmunohistoquímica con CD15, CD30, CD3, CD45, CD20, CD79a, BCL6, PAX-5 y complementar según el **Cuadro 1**.⁵

En el historial de los pacientes se determinará la existencia de síntomas B, fatiga, prurito, intolerancia al alcohol y existencia de adenomegalia u organomegalia (hepática o esplénica). Al diagnóstico deben realizarse estudios de laboratorio convencionales (biometría hemática completa, VSG, deshidrogenasa láctica, albúmina, función renal y hepática), tomografía computada por emisión de positrones (PET), si no se cuenta con ésta, tomografía axial computada diagnóstica con contraste. Si se encuentran lesiones positivas en PET en sitios fuera de la identificación inicial de la enfermedad o con lesiones inconsistentes para presentación, debe realizarse una evaluación adicional de estas lesiones (clínica, patológica o ambas). La médula ósea puede asumirse infiltrada si la PET muestra lesiones esqueléticas multifocales (tres o más lesiones). El aspirado de médula ósea y biopsia de hueso puede obviarse en etapas clínicas tempranas (I y II). Debe realizarse ecocardiograma para determinar fracción de eyección en los pacien-

Cuadro 1. Panel de inmunohistoquímica sugerido

Estirpe	Marcador
LDCG	CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67 y MUM1
Linfoma folicular	CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, ciclina D1, CD21 y CD23
LLCP	CD3, CD5, CD20, CD10, CD23 y ciclina D1
Zona marginal	CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, CD21, kappa/lambda, CD21 ciclina D1
MALT	CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, Kappa/lambda, CD21, ciclina D1
Linfoma de células del manto	CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, ciclina D1ó BCL1, CD21, CD23, Ki67
Linfoma de Burkitt	CD45, CD20, CD3, CD10, Ki67, BCL2, BCL6, TDT, c-myc
T/NK	CD3, CD56, CD20, CD2, CD7, CD8, CD4, CD5, CD30, Ki67, EBER
Micosis fungoide	CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD25, CD56, GRANZIMA B
Linfoma T periférico	CD20, CD3, CD10, BCL6, ki67, CD5, CD30, CD8, CD2, CD4, CD7 CD56, CD21, CD 23, ALK

LDCG: linfoma difuso de células grandes; LLCP: linfoma de linfocitos pequeños.

tes que recibirán quimioterapia que incluya antraciclinas, además, realizar perfil viral con VIH y virus de hepatitis B y C.⁸ En el tratamiento con bleomicina es necesario evaluar la función pulmonar. En toda mujer en edad fértil está indicada la realización de prueba de embarazo; pueden buscarse técnicas de preservación de la fertilidad.

Etapificación

La evaluación inicial del paciente con linfoma no Hodgkin diagnosticado recientemente debe establecer el subtipo histológico preciso, la extensión y los sitios de la enfermedad (localizada o avanzada, nodal o extranodal), así como el estado general de salud del paciente. Estos estudios ayudan a determinar el tratamiento apropiado y el pronóstico del paciente.

Para la estadificación clínica se utiliza la clasificación de Ann-Arbor modificada por Cotswold, buscando los sitios nodales o extranodales afectados por la enfermedad (**Cuadro 2**), lo que permite diferenciar las etapas tempranas de las avanzadas.

La clasificación de Lugano (**Cuadro 3**) es el sistema de estadificación actual utilizado para los

pacientes con linfoma no Hodgkin. Se basa en el sistema de estadificación de Ann-Arbor, que se desarrolló originalmente para el linfoma de Hodgkin en 1974 y se modificó en 1988. Este sistema de estadificación se centra en el número de sitios tumorales (nodales y extranodales) y su ubicación.⁸⁻¹⁰

La avidéz al 18 FDG en la tomografía por emisión de positrones la describieron Weiler y colaboradores¹¹ con base en la estirpe histológica, según se muestra en el **Cuadro 4**.

A diferencia del linfoma de Hodgkin, los síntomas sistémicos B (fiebre, sudoración, pérdida de peso) ya no se incorporan al sistema de estadificación del linfoma no Hodgkin. Esto se debe principalmente a que estos síntomas no han sido factores de pronóstico independientes en pacientes con linfoma no Hodgkin.

Debido a que los linfomas no Hodgkin se diseminan vía hematológica con mayor frecuencia, este sistema de estadificación ha demostrado ser mucho menos útil que en el linfoma de Hodgkin, que se disemina principalmente por extensión linfática contigua. A modo de ejemplo, sólo 10% de los pacientes con linfoma folicular tienen enfermedad localizada en el momento

Cuadro 2. Clasificación de Ann-Arbor modificada por Cotswold

Etapa I	Se refiere al linfoma no Hodgkin que afecta una sola región de ganglios linfáticos (etapa I) o un solo órgano o sitio extralinfático (etapa IE) sin afectación ganglionar. Una única región de ganglio linfático puede incluir un nodo o un grupo de nodos adyacentes (Figura 1)
Etapa II	Se refiere a dos o más regiones ganglionares afectadas en el mismo lado del diafragma (estadio II) o con afección localizada de un órgano o sitio extralinfático (estadio IIE)
Etapa III	Se refiere a la afectación de los ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (estadio III)
Etapa IV	Se refiere a la existencia de afectación difusa o diseminada en uno o más órganos extralinfáticos (por ejemplo: hígado, médula ósea, pulmón), con o sin afección ganglionar concomitante
Especificaciones	El subíndice E se utiliza si se ha documentado la extensión extranodal limitada. La enfermedad extranodal más extensa se designa como etapa IV. La enfermedad que implica el bazo se considera nodal, en lugar de extranodal. El subíndice X se había utilizado en el sistema de estadificación de Ann-Arbor para designar la existencia de enfermedad voluminosa. En lugar de utilizar la designación X, la clasificación de Lugano requiere el registro del mayor diámetro tumoral. Para los propósitos del tratamiento, los criterios para la enfermedad voluminosa varían según la histología y no se ha validado el corte con el tratamiento moderno. Sin embargo, se han utilizado cortes de 6 cm y 6 a 10 cm para linfoma folicular y linfoma difuso de células grandes B, respectivamente ⁹

Cuadro 3. Sistema de estadificación revisado de los linfomas ganglionares primarios

Etapa	Afectación	Estado extraganglionar
Limitado		
I	Un ganglio o grupo de ganglios adyacentes	Lesiones extraganglionares únicas sin afectación ganglionar
II	Dos o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma	Etapa I o II por extensión ganglionar con afectación contigua extraganglionar limitada
II voluminoso*	Como los anteriores, con enfermedad "voluminosa"	No aplica
Avanzado		
III	Ganglios en ambos lados del diafragma; ganglios sobre el diafragma con afectación del bazo	No aplica
IV	Afectación adicional no contigua extralinfática	No aplica

Nota: La extensión de la enfermedad es determinada por tomografía computada por emisión de positrones para los linfomas ávidos y tomografía computada para histologías no ávidas. Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran tejidos linfáticos.

* La decisión de tratar la enfermedad voluminosa etapa III como limitada o como enfermedad avanzada puede ser determinada por la histología y por una serie de factores de pronóstico.

Adaptado de la referencia 8.

del diagnóstico (es decir, la etapa I) y la mayoría de los pacientes con linfomas agresivos tienen enfermedad en estadio avanzado (estadio III/IV). Por lo general, se acepta que hay poco beneficio terapéutico en distinguir entre las etapas III y IV del linfoma no Hodgkin, porque las opciones de tratamiento son casi idénticas. Por tanto,

la estadificación se realiza en los linfomas no Hodgkin para identificar el pequeño número de pacientes con enfermedad en etapa temprana que pueden ser tratados con terapia local o modalidad combinada, así como estratificar dentro de los subtipos histológicos para determinar el pronóstico y evaluar el efecto del tratamiento.

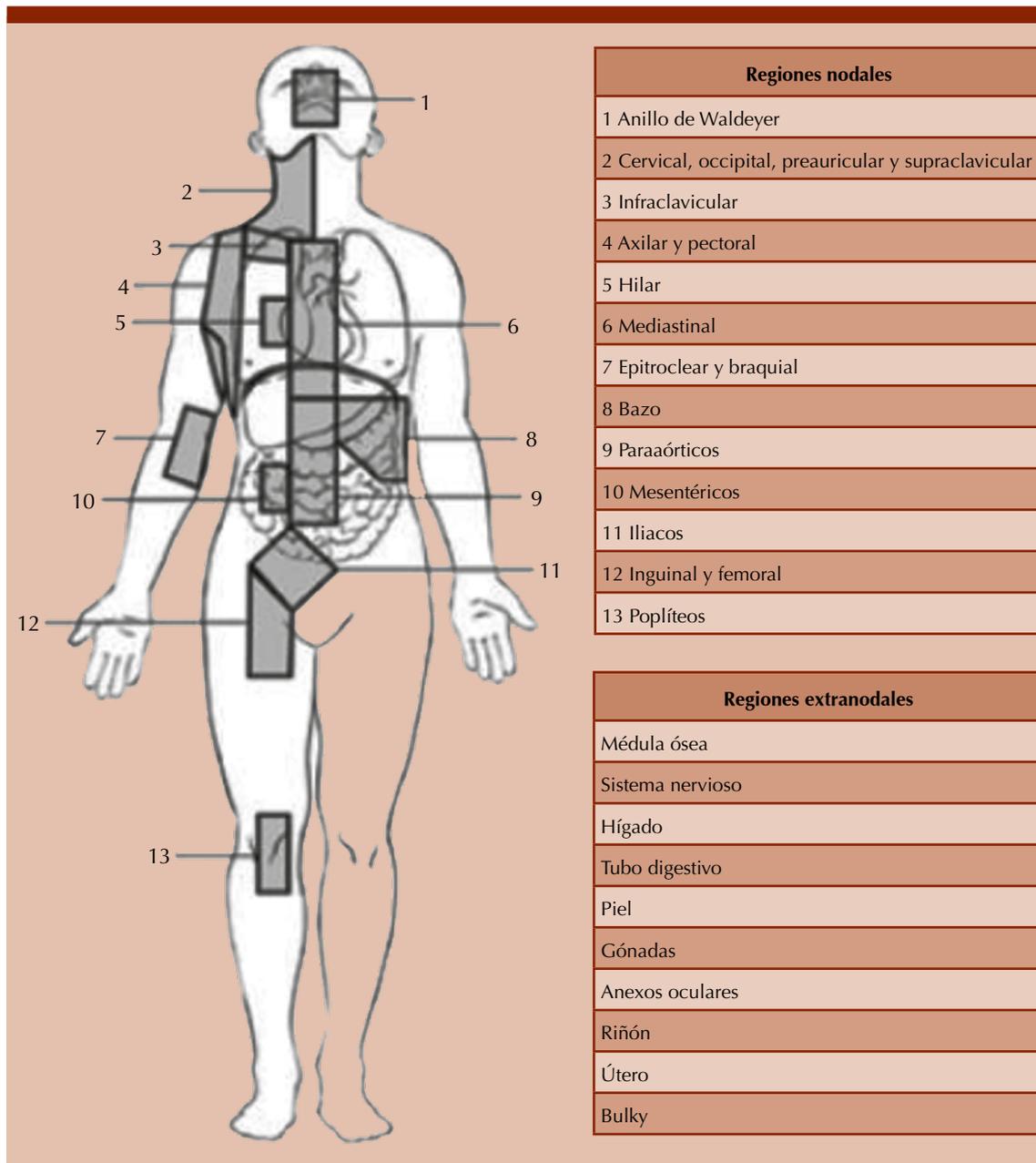


Figura 1. Regiones nodales y extranodales que pueden estar afectadas en pacientes con linfoma no Hodgkin útiles para las clasificaciones de la enfermedad.

Estado funcional y de comorbilidad

Los pacientes con linfoma no Hodgkin deben someterse a pruebas funcionales del corazón antes

de la administración de quimioterapia o radioterapia, porque pueden afectarlo. Además, en todos los pacientes debe evaluarse el estado funcional antes, durante y después del tratamiento.

Cuadro 4. Avidez a 18 FDG en linfomas¹¹

Histología	Porcentaje de avidéz a 18 FDG
Linfoma de Hodgkin	100
Linfoma de Burkitt	100
Linfoma de células del manto	100
Linfoma de células grandes T anaplásico	100
Linfoma de zona marginal nodal	100
Linfoma linfoblástico	100
Linfoma de células T angioinmunoblástico	100
Plasmocitoma	100
Linfoma T/NK	100
Linfoma difuso de células grandes B	97
Linfoma folicular	95
Linfoma de células T periférico	90
Linfoma de linfocitos pequeños	83
Linfoma de células T enteropático	67
Linfoma de la zona marginal esplénico	67
Linfoma de zona marginal tipo MALT	54
Papulosis linfomatoidea	50
Linfoma de células grandes T anaplásico cutáneo primario	40

Función cardiaca: debe considerarse la evaluación basal de la función cardiaca (por ejemplo, fracción de eyección cardiaca) si es probable que el paciente sea tratado con una antraciclina o irradiación mediastínica.

Estado funcional (performance status): es la medición de la capacidad funcional del paciente que puede predecir la supervivencia en pacientes con cáncer y se utiliza como criterio de entrada y como factor de ajuste para los ensayos clínicos de terapias contra el cáncer. Se desarrolló una serie de métricas para cuantificar el estado de rendimiento; entre ellas las más usadas son el estado de desempeño de Karnofsky (KPS) y el estado de desempeño del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Cuadro 5

Cuadro 5. Escalas de funcionalidad

ECOG	Karnofsky
0: completamente activo, capaz de realizar actividad preenfermedad sin restricción	100: normal; sin evidencia de enfermedad 90: capaz de realizar actividad normal, con mínimos síntomas de enfermedad
1: restringido en actividad extenuante pero ambulatorio, capaz de realizar trabajo de naturaleza sedentaria. Ejemplo: oficinista	80: actividad normal con esfuerzo, algunos síntomas de enfermedad 70: autocuidado, pero incapaz de actividad normal o de trabajar
2: ambulatorio y capaz del autocuidado, pero incapaz de actividades de trabajo	60: requiere asistencia ocasional, pero es capaz de la mayor parte del autocuidado 50: requiere considerable asistencia y cuidado médico frecuente
3: capaz de autocuidado limitado, más de 50% del día en cama	40: discapacitado, requiere asistencia y cuidados especiales 30: severamente discapacitado, necesidad de hospitalización, aunque la muerte no es inminente
4: completamente discapacitado, incapaz del autocuidado. Confinado a cama	20: muy enfermo; requiere hospitalización y cuidado de soporte activo 10: moribundo
5: muerto	0: muerto

En relación con la comorbilidad se han descrito diversas clasificaciones, la escala de Charlson (**Cuadro 6**) es una de las más utilizadas.

Por último, pueden identificarse alteraciones citogenéticas características en algunas estirpes (**Cuadro 7**).

Escalas de pronóstico

Múltiples estudios han demostrado que el pronóstico de los pacientes con linfoma no Hodgkin es mucho más dependiente de la histopatología y es secundariamente afectado por los parámetros clínicos, que incluyen la edad, la existencia de enfermedad extranodal, el estado de desempeño

Cuadro 6. Índice de comorbilidad de Charlson

Puntuación	Comorbilidad
1	Enfermedad arterial coronaria
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Enfermedad vascular periférica
	Enfermedad vascular cerebral
	Demencia
	Enfermedad respiratoria crónica
	Enfermedad de tejido conectivo
	Úlceras pépticas
	Hepatopatía leve
	Diabetes mellitus sin daño a órgano diana
2	Hemiplejía
	Diabetes mellitus con daño de órganos diana
	Enfermedad renal moderada a grave
	Cualquier tumor sin metástasis
	Leucemia
3	Linfoma
	Enfermedad hepática moderada o severa
6	Tumor sólido con metástasis
	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
	Total de puntos

Interpretación: 0-1: sin comorbilidad; 2: baja comorbilidad; mayor de 3: alta comorbilidad.

Adaptado de: Zhao H, et al. Comorbidity as an independent prognostic factor in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma. *OncoTargets and Therapy* 2006;9:1795-1799. <http://doi.org/10.2147/OTT.S93687>

y la etapa (II/III versus III/IV). Debido a que la etapa generalmente depende sólo de la ubicación y el número de sitios de la enfermedad, no es una verdadera medición de la carga tumoral, que es claramente un factor pronóstico determinante en linfoma no Hodgkin y también puede afectar el

programa de tratamiento general administrado (por ejemplo: la administración de radioterapia coadyuvante en sitios de enfermedad voluminosa).

Se sabe que la determinación del pronóstico para cada una de las variantes del linfoma no Hodgkin se relaciona con las múltiples diferencias en la biología de las células tumorales (por ejemplo: citogenética, inmunofenotipo, índice de proliferación y producción de citocinas) encontradas en cada una de las variantes de enfermedad específicas.

Por tanto, es probable que los indicadores de pronóstico en los linfomas no Hodgkin tomen tres formatos semiindependientes:

1. Una puntuación pronóstica general con valor en todas las variantes del linfoma no Hodgkin, como el Índice Pronóstico Internacional (IPI).¹² **Cuadro 8**
2. Posteriormente establecer una puntuación pronóstica específica de la enfermedad, con variables que reflejan diferencias en la biología tumoral para cada una de las variantes del linfoma no Hodgkin, como el índice pronóstico internacional del linfoma folicular (**Cuadro 9**)¹³ y el índice pronóstico del linfoma NK/T (**Cuadro 10**).¹⁴
3. Una puntuación pronóstica específica del tratamiento, con variables que reflejan las interacciones entre el paciente, el tumor y el régimen terapéutico administrado. Un

Cuadro 7. Alteraciones citogenéticas asociadas con linfoma no Hodgkin

Linfoma	Cariotipo	Cambios adicionales	Expresiones cromosómicas
Manto	t(11;14) (q13;q32)	+13, +14, del (6q)	CCND1-IgH (95%)
Folicular	t(14;18) (q32;q21)	+3, del (6q), del(13q), +12	BCL2-IgH (90%)
Burkitt	t(2;8) (q33;q41) t(8;14) (q24;q32) t(8;22) (q24;q11)	Cambios al azar, incluidos cambios estructurales de 1, 13q	MYC-IgH o MYC-IgL (100%)

Cuadro 8. Índice Pronóstico Internacional para el linfoma no Hodgkin

Índice Pronóstico Internacional ^a			
Edad > 60			
Concentración de deshidrogenasa láctica sérica mayor a la normal			
Estado funcional ECOG ≥ 2			
Ann-Arbor etapa III o IV			
Número de sitios extraganglionares de enfermedad > 1			
Se da un punto para cada una de las características anteriores que se presente en el paciente para obtener un puntaje total en el rango de 0 a 5. Cuando se aplica al grupo inicial de 2031 pacientes con absorción estándar de (SUV) agresivo tratados con esquemas basados en antraciclinas que no incluyeron rituximab, de acuerdo con el puntaje las tasas de supervivencia global a cinco años y de respuesta completa fueron las siguientes			
Calificación	Grupo de riesgo	Supervivencia global a cinco años (%)	Tasa de respuesta completa (%)
0 a 1	Riesgo bajo	73	87
2	Riesgo bajo-intermedio	51	67
3	Riesgo intermedio-alto	43	55
4 a 5	Riesgo alto	26	4
Esta misma calificación aplicada a 1063 pacientes con linfoma agresivo CD20 positivo tratados con rituximab más CHOP o una quimioterapia similar a CHOP predijo lo siguiente: ^b			
Calificación	Supervivencia libre de eventos a tres años	Supervivencia libre de progresión a tres años	Supervivencia global a tres años
0 a 1	81	87	91
2	69	75	81
3	53	59	65
4 a 5	50	50	59
Índice Pronóstico Internacional ajustado por edad ^a			
Para esta calificación, todos los factores de pronóstico que se mencionan arriba, con excepción de la edad y el número de sitios extraganglionares, reciben un punto para una calificación que va de 0 a 3. Cuando se aplicó al grupo de 761 pacientes > 60 años de edad, las tasas de supervivencia global a cinco años y de respuesta completa de acuerdo con la calificación ajustada por la edad fueron las siguientes:			
Calificación	Grupo de riesgo	Supervivencia global a cinco años (%)	Tasa de respuesta completa (%)
0	Riesgo bajo	56	91
1	Riesgo bajo-intermedio	44	71
2	Riesgo intermedio-alto	37	56
3	Riesgo alto	21	36

^a Adaptado de: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993;329:987.

^b Adaptado de: Ziepert M, et al. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28:2373.

Cuadro 9. Índice Pronóstico Internacional del linfoma folicular (FLIPI)

Edad > 60			
Concentración de deshidrogenasa láctica sérica mayor a la normal			
Concentración de hemoglobina < 12.0 g/dL			
Ann-Arbor etapa III o IV			
Número de áreas ganglionares afectadas > 4			
Se da un punto por cada una de las características anteriores que se presente en el paciente con linfoma folicular, para obtener un puntaje total en el rango de 0 a 5. Cuando se aplica a un estudio internacional de supervivencia a largo plazo en 4167 pacientes con linfoma folicular diagnosticados entre 1985 y 1992, no tratados con rituximab, los siguientes tres grupos de riesgo y su supervivencia global a cinco y diez años correspondientes fueron los siguientes: ¹			
Calificación	Grupo de riesgo	Supervivencia global a cinco años (%)	Supervivencia global a 10 años (%)
0 a 1	Riesgo bajo	91	71
2	Riesgo intermedio	78	51
3 o más	Riesgo alto	52	36
Esta misma calificación se aplicó a 2192 pacientes diagnosticados entre 2004 y 2007, la mayoría de los cuales (68%) recibieron rituximab en el manejo inicial, con los siguientes resultados: ²			
Calificación	Supervivencia global a dos años (%)	Supervivencia libre de progresión a dos años (%)	Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)
0 a 1	98	84	84
2	94	72	70
3 o más	87	65	42

Tomado de: Sloal-Céligny P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258 y de Nooka AK, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol* 2013;24:441.

ejemplo es el perfil de expresión génica, que separa a los pacientes con linfoma difuso de células grandes B en categorías que tienen más o menos probabilidades de responder al tratamiento con terapia basada en CHOP.^{15,16}

Una vez que los pacientes han recibido tratamiento, es indispensable evaluar el grado de respuesta alcanzado. Existen diversos sistemas para este fin, los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) con algunas adecuaciones en caso de neoplasias linfoides.¹⁷

Asimismo, en los casos de pacientes que reciben un grupo de fármacos nuevos, denominados inmunofármacos, el sistema recomendado es el irRECIST (*Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).¹⁸

Sin embargo, en la Conferencia Internacional de Linfoma Maligno, celebrada en Lugano, Suiza, en junio de 2011, se realizó un sistema (utilizado en pacientes con linfoma de Hodgkin y con linfoma no Hodgkin) para la etapificación y evaluación de la respuesta, en donde los principales cambios respecto a las recomendaciones de 2007 son: el uso

Cuadro 10. Índice pronóstico del linfoma de células T/NK (NKPI) de linfoma de células T/KN extranodal de tipo nasal

NKPI		
Existencia de síntomas sistémicos B*		
Ann-Arbor etapa III o IV		
Deshidrogenasa láctica elevada		
Afectación a ganglios linfáticos regionales [†]		
Se da un punto a cada una de las características anteriores que se presente en el paciente, para obtener un puntaje total en el rango de 0 a 4. Cuando se aplica a series retrospectivas de pacientes con linfoma de células T/NK extranodal, las tasas de supervivencia global a cinco años y las tasas de afectación al sistema nervioso central sin profilaxis, de acuerdo con la calificación, fueron las siguientes:		
Calificación	Supervivencia global (%) ^a	Afectación al sistema nervioso central (%) ^b
0	81	< 2
1	64	< 2
2	34	< 2
3 o 4	7	10
* Los síntomas sistémicos B se definen como temperatura > 38°C (> 100.4°F), pérdida de peso inexplicable de > 10% del peso corporal durante los últimos seis meses, sudoración nocturna abundante (o los tres).		
[†] La afectación a ganglios linfáticos regionales se definió como la invasión de ganglios linfáticos correspondientes a N1, N2 o N3 de la lesión primaria en el sistema de estadificación del <i>American Joint Committee on Cancer</i> : tumor (t), ganglios (N), metástasis (M). Un ejemplo de afectación a ganglios linfáticos regionales es la afectación a los ganglios cervicales en pacientes con linfoma de células T/NK del tubo aerodigestivo superior.		

^a Tomado de: Lee J, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: A prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006;24:612.

^b Tomado de: Kim SJ, et al. When do we need central nervous system prophylaxis in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type? *Ann Oncol* 2010;21:1058.

de PET-CT como nuevo estándar para la estadificación de todos los linfomas que son ávidos de FDG, se eliminó la recomendación de usar radiografía de tórax de rutina, realizar aspirado de médula ósea y biopsia de hueso en linfoma de Hodgkin y usar el término “X” (Cuadros 11 y 12).

Sin embargo, queda por aclarar una serie de cuestiones, por ejemplo: a) el tamaño de una masa ganglionar para ser considerada una

enfermedad “voluminosa” y b) no está claro si el volumen del tumor puede incorporarse de manera confiable a la práctica clínica actual. En la actualidad existen estudios que están buscando medidas cuantitativas de evaluación de la respuesta para mejorar la predictibilidad de la PET-CT, como es el porcentaje de reducción en la absorción estándar de SUVs (*standardized uptake values*) u otros factores de pronóstico genéticos y moleculares que repercuten en la respuesta al tratamiento.¹⁹

Cuadro 11. Criterios para la afectación del sitio

Tejido	Clínico	Avidez de FDG	Prueba	Hallazgo positivo
Ganglios linfáticos	Palpables	Histologías ávidas de FDG Enfermedad no ávida	TC-PET TC	Mayor captura de FDG Hipertrofia ganglionar inexplicable
Bazo	Palpable	Histologías ávidas de FDG Enfermedad no ávida	TC-PET TC	Captura difusa, masa solitaria, lesiones miliars, ganglios > 13 cm en la longitud vertical, masa, ganglios
Hígado	Palpable	Histologías ávidas de FDG Enfermedad no ávida	TC-PET TC	Captura difusa, masa Nódulos
Sistema nervioso central	Signos, síntomas		TC IRM Evaluación del líquido cefalorraquídeo	Masa de lesión(es) Infiltración leptomeníngea, masa de lesión Citología, citometría de flujo
Otros (por ejemplo, piel, pulmones, tubo gastrointestinal, hueso, médula ósea)	Dependiente del sitio		TC-PET*, biopsia	Afectación por linfoma

TC: tomografía computada; FDG, fluorodeoxiglucosa; IRM: resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones.
 * La TC-PET es adecuada para determinar la afectación en la médula ósea y puede considerarse altamente sugerente de afectación de otros sitios extralinfáticos. Se puede considerar la confirmación por biopsia de estos sitios en caso necesario. Adaptado de la referencia 8.

Cuadro 12. Criterios de respuesta revisados para el linfoma (Continúa en la siguiente página)

Criterios de respuesta	Respuesta basada en la TC-PET	Respuesta basada en la tomografía computada
Respuesta completa		
Ganglios linfáticos y sitios extralinfáticos	Calificación 1, 2 o 3* con o sin masa residual en 5-PS** Se reconoce que en el anillo de Waldeyer o en sitios extraganglionares con captura fisiológica alta o con activación dentro del bazo o médula, por ejemplo, con quimioterapia o factores estimulantes de colonias mieloides, la captura puede ser mayor que en el mediastino normal, el hígado o ambos. En esta circunstancia, la respuesta completa metabólica puede inferirse si la captura en los sitios de afectación inicial no es mayor que la del tejido normal circundante, incluso si el tejido tiene alta captura fisiológica	Los nódulos-masas ganglionares objetivo deben regresar a ≤ 1.5 cm en el LDi Sin sitios extralinfáticos de la enfermedad
Lesión no medida	No aplica	Ausente
Hipertrofia orgánica	No aplica	Regresa a lo normal
Lesiones nuevas	Ninguna	Ninguna
Médula ósea	Sin evidencia de enfermedad ávida de FDG en la médula	Normal por morfología; si es indeterminada, inmunohistoquímica negativa

Cuadro 12. Criterios de respuesta revisados para el linfoma (Continúa en la siguiente página)

Remisión parcial		
Ganglios linfáticos y sitios extralinfáticos	Calificación de 4 o 5** con captura reducida en comparación con la basal y masa(s) residual(es) de cualquier tamaño De forma interina estos hallazgos sugieren enfermedad que responde Al final del tratamiento estos hallazgos indican enfermedad residual	Disminución \geq 50% en la SPD de hasta 6 ganglios objetivo, medibles y sitios extraganglionares Cuando una lesión es demasiado pequeña para medirla en una TC, asigne 5 mm x 5 mm como el valor por omisión Cuando ya no es visible, 0 mm x 0 mm Para un nódulo > 5 mm x 5 mm, pero menor a lo normal, utilizar la medida real para el cálculo
Lesiones no medibles	No aplica	Ausente/normal, regresión, pero sin incremento
Hipertrofia orgánica	No aplica	El bazo debe haber disminuido > 50% de la longitud mayor a la normal
Lesiones nuevas	Ninguna	Ninguna
Médula ósea	Mayor captura residual que la captura en la médula ósea pero menor en comparación con la evaluación basal (se permite la captura difusa compatible con cambios reactivos por la quimioterapia). Si hay cambios focales persistentes en la médula en el contexto de una respuesta ganglionar, se debe considerar una evaluación adicional con IRM o biopsia, o un rastreo con intervalo	No aplica
Sin respuesta o enfermedad estable		
Ganglios objetivo/masas ganglionares, lesiones extraganglionares	Sin respuesta: calificación de 4 o 5 sin cambio significativo en la captura de FDG desde la basal, durante o al final del tratamiento	Enfermedad estable: disminución < 50% de la SPD desde la basal de hasta 6 ganglios dominantes, medibles y sitios extraganglionares; sin criterios para progresión de la enfermedad
Lesiones no medibles	No aplica	Sin incremento consistente con progresión
Hipertrofia orgánica	No aplica	Sin incremento consistente con progresión
Lesiones nuevas	Ninguna	Ninguna
Médula ósea	Sin cambio desde la evaluación basal	No aplica
Progresión de la enfermedad		
Ganglios/masas nodulares objetivo individuales, lesiones extraganglionares	Calificación 4, 5 con aumento de la intensidad de captura desde la basal o nuevos focos con avidéz de FDG consistentes con el linfoma durante la valoración preliminar o la del final del tratamiento	Progresión por PPD: Un ganglio individual debe ser anormal con: <ul style="list-style-type: none"> • LDi > 1.5 cm • Aumento \geq 50% del PPD desde el nadir Un aumento del LDi o SDi desde el nadir: <ul style="list-style-type: none"> • 0.5 cm para lesiones \leq 2 cm • 1.0 cm para lesiones > 2 cm En presencia de esplenomegalia, la longitud esplénica debe incrementarse en > 50% de la extensión de su incremento previo después de la basal (por ejemplo, un bazo de 15 cm se debe incrementar a > 16 cm). Si no existe esplenomegalia previa, debe aumentar al menos 2 cm desde la basal Esplenomegalia nueva o recurrente
Lesiones no medidas	Ninguna	Progresión nueva o clara de lesiones preexistentes no medidas

Cuadro 12. Criterios de respuesta revisados para el linfoma (Continuación)

Lesiones nuevas	Nuevos focos con avidez de FDG consistentes con el linfoma en lugar de otra causa, por ejemplo, infección, inflamación. Si hay incertidumbre de la causa de las nuevas lesiones, puede considerarse una biopsia o un rastreo por intervalo	Crecimiento nuevo de lesiones que se habían aliviado previamente Nuevo nódulo > 1.5 cm en cualquier eje Nuevo sitio extraganglionar > 1.0 cm en cualquiera de los ejes, su existencia debe ser inequívoca y debe atribuirse al linfoma Enfermedad evaluable de cualquier tamaño inequívocamente atribuible al linfoma
Médula ósea	Focos nuevos o recurrentes con avidez de FDG	Afectación nueva o recurrente

Lesiones medibles dominantes: hasta seis de los nódulos dominantes más grandes, masas ganglionares y lesiones extraganglionares seleccionadas para ser claramente medibles en dos diámetros. Los ganglios deben ser, preferentemente, de regiones distintas del cuerpo y deben incluir, cuando sea válido, áreas mediastinales y retroperitoneales. Las lesiones no ganglionares incluyen aquéllas en órganos sólidos, por ejemplo, hígado, bazo, riñones, pulmones, etc., afectación gastrointestinal, lesiones cutáneas de las que se identifican durante la auscultación. Lesiones no medibles: cualquier enfermedad no seleccionada como medible, la enfermedad dominante y enfermedad verdaderamente evaluable deben considerarse no medibles. Estos sitios incluyen cualquier ganglio, masa nodular y sitios extraganglionares no seleccionados como dominantes, medibles o los que no cumplen con los requerimientos para la medición, pero que aún se consideran anormales; así como la enfermedad verdaderamente evaluable en cualquier sitio con sospecha de la enfermedad que sería difícil de seguir de forma cuantitativa con mediciones, incluyendo derrames pleurales, ascitis, lesiones óseas, enfermedad leptomenígea, masas abdominales y otras lesiones que no se pueden confirmar ni seguir por estudios de imagen. La captura de FDG puede ser mayor en el anillo de Waldeyer o en sitios extraganglionares, por ejemplo, el tubo gastrointestinal, hígado y médula ósea, que en el mediastino con CMR, pero no debe ser mayor que la captura fisiológica normal circundante, por ejemplo, con activación de la médula por quimioterapia o factores de crecimiento mieloides.

SPD: suma del producto de los diámetros perpendiculares para múltiples lesiones; LDi: diámetro mayor transversal de una lesión; SDi: eje más corto perpendicular al LDi; PPD: producto cruzado del LDi y el diámetro perpendicular.

* Una calificación de 3 en un gran número de pacientes indica buen pronóstico con el tratamiento estándar, en especial si se presenta al momento de un rastreo preliminar. Sin embargo, en estudios que incluyen PET, en los que se investiga la disminución, podría ser preferible considerar una calificación de 3 como respuesta inadecuada (para evitar el subtratamiento**). Escala de 5 puntos del PET (5-PS): 1, sin captura mayor a la referencia; 2, captura \leq al mediastino; 3, captura mayor al mediastino, pero \leq al hígado; 4, captura moderadamente mayor al hígado; 5, captura marcadamente mayor al hígado, lesiones nuevas o ambas situaciones; X, áreas nuevas de captura sin probabilidad de estar relacionadas con el linfoma.

Adaptado de la referencia 8.

REFERENCIAS

- Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. doi:10.1182/blood-2016-03-643544.
- Swerdlow SH, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. doi:10.1182/blood-2016-01-643569.
- Müller AMS, et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. doi:10.1007/s00277-004-0939-7.
- Gómez-Dantés H, et al. The burden of cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Pùb Méx* 2016;58(2):118-131.
- Anderson T, et al. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982;50(12):2699-2707.
- Anderson T, DeVita VT, Simon RM, et al. Malignant lymphoma. II Prognostic factors and response to treatment of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982;50(12):2708-2721.
- Gaulard P, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization, 2008;16
- Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
- Portlock CS. Non-Hodgkin's lymphomas. *Advances in diagnosis, staging, and management.* *Cancer* 1990;65(3 Suppl):718-722.
- Moormeier JA, et al. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1990;17(1):43-50.
- Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, et al. 18F-FDG Avidity in lymphoma readdressed: A study of 766 patients. *J Nucl Med* 2010;51:25-30.
- Ziepert M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with

- aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. doi:10.1200/JCO.2009.26.2493.
13. Nooka AK, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. doi:10.1093/annonc/mds429.
 14. Kim SJ, et al. When do we need central nervous system prophylaxis in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type? doi:10.1093/annonc/mdp412.
 15. Lee SM, et al. Treatment outcome and prognostic factors for relapse after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell rescue for patients with poor risk high grade non-Hodgkin's lymphoma. doi:10.1038/sj.bmt.1701894.
 16. Shipp MA, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. doi:10.1038/nm0102-68.
 17. Eisenhauer EA, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-47.
 18. Henze J, et al. RECIST 1.1, irRECIST 1.1, and mRECIST: How to do. *Current Radiology Reports* 2016;4-48.
 19. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol* 2015;4:5.