

## Linfomas no Hodgkin de estirpe B

### B lineage non Hodgkin lymphomas.

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

#### Resumen

El conocimiento de la ontogenia de los linfomas no Hodgkin ha permitido precisar y separar los grupos específicos de linfoma no Hodgkin en cuanto a estirpe, localización, características clínicas, genéticas y moleculares, entre otras. Sin duda, la aproximación a la estirpe ha contribuido a mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia, discriminando variedades histológicas específicas, que además norman la conducta terapéutica basada en su evolución natural, definiendo así diferentes modalidades de tratamiento con resultados que buscan diversos objetivos, entre los más conocidos destacan la supervivencia libre de enfermedad, tiempo libre a nuevo tratamiento o incremento en la supervivencia global. Es indispensable utilizar diferentes herramientas, desde la historia natural, sitios de manifestación, características histológicas, marcadores de immunohistoquímica, protocolos de diagnóstico con estos marcadores que favorezcan la reproducibilidad y aproximación diagnóstica de mayor precisión. Asimismo, el discernimiento de los diferentes subgrupos más frecuentes de linfomas no Hodgkin estirpe B favorece la optimización de los resultados al diagnosticar y tratar con una mayor precisión. En este documento se tratan los linfomas no Hodgkin de estirpe B que consideramos más frecuentes en nuestro grupo, entre los que se encuentran los linfomas difusos de células grandes, foliculares, de linfocitos pequeños, zona marginal, manto, MALT y tipo Burkitt. Finalmente diversas variedades pueden manifestarse de forma primaria en distintas localizaciones, destacan las gástricas y del sistema nervioso central que obligan a establecer tratamientos precisos en estos sitios de manifestación del linfoma no Hodgkin.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma no Hodgkin; linfoma difuso de células grandes.

#### Abstract

The knowledge about the ontogeny of non-Hodgkin's lymphomas has allowed to specify and separate some groups of non-Hodgkin's lymphomas in terms of lineage, location, clinical, genetic and molecular characteristics among others. Undoubtedly, an approach to the lineage has contributed to improve response rates and survival, discriminating specific histological varieties, which also rule the therapeutic behavior based on its natural evolution, thus defining different treatment modes with results that seek different objectives, among the best known, disease-free survival, free time to new treatment or increase in overall survival. It is essential to use different tools, from natural history, sites of presentation, histological characteristics, immunohistochemical markers, diagnostic protocols with these markers that favor a more accurate reproducibility and diagnostic approach. Likewise, the discernment of the different most frequent subgroups of LNH lineage B favors the optimization of the results when diagnosing and treating with greater precision, this document addresses the non-Hodgkin's lymphomas of B phenotype that we consider most frequent in our group, among those: diffuse large cells lymphoma, follicular, small lymphocytes, marginal zone, mantle, MALT and Burkitt lymphoma. Finally, some of the varieties can present themselves in a primary form in different specific locations at gastric or the central nervous system that force to establish precise treatments in these sites of presentation of the non-Hodgkin's lymphomas.

**KEYWORDS:** Lymphoma, Non-Hodgkin; Diffuse large cells lymphoma.

<sup>1</sup> Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Hospital Regional Puebla, Puebla, México.

<sup>5</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad, Veracruz, Veracruz, México.

<sup>6</sup> Hospital H+, Querétaro, México.

<sup>7</sup> Hospital Regional ISSSTE, Mérida, Yucatán, México.

<sup>8</sup> Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

<sup>9</sup> Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio, Campeche, México.

<sup>10</sup> Hospital del ISSSTE de León, Guanajuato, México.

<sup>11</sup> Hospital General Dr. Dario Fernández Fierro, ISSSTE, Ciudad de México.

<sup>12</sup> Hospital Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, Oaxaca, México.

<sup>13</sup> Hospital Regional 1º 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. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. Hematol Mex. 2018 octubre-diciembre;19(4):189-214.

## LINFOMA NO HODGKIN DE ESTIRPE B

El linfoma no Hodgkin consiste en un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de los tejidos linfoides. La integración de datos genéticos y moleculares ha permitido validar muchas de las entidades propuestas, reconociendo el valor práctico y potencial de marcadores moleculares para prever la conducta clínica y respuesta al tratamiento de las neoplasias hematológicas. En la actualidad existe aceptación general de la necesidad absoluta de complementar los estudios morfológicos y fenotípicos con técnicas moleculares en el diagnóstico rutinario de los linfomas. El valor potencial de estos marcadores moleculares modificará nuestra forma de estudiar y tratar los linfomas.

### Linfoma difuso de células grandes B

El linfoma difuso de células grandes B es el subtipo histológico más común del linfoma no Hodgkin y representa aproximadamente 25% de los casos de linfoma no Hodgkin en el mundo. En la actualidad sabemos que la categoría diagnóstica de linfoma difuso de células grandes B es bastante heterogénea en términos de morfología, genética y comportamiento biológico. Ahora se reconoce un número de afecciones clinicopatológicas que son suficientemente distintas para ser consideradas categorías diagnósticas separadas: linfoma de células grandes B rico en histiocitos de células T, linfoma difuso de células grandes B primario mediastinal, linfoma intravascular, entre otros.<sup>1</sup> En Estados Unidos e Inglaterra, la incidencia de linfoma difuso de células grandes B es de aproximadamente 7 casos por cada 100,000 personas al año.<sup>1,2</sup> En Europa, en su conjunto, la incidencia es de aproximadamente 4.92 casos por 100,000 personas al año.<sup>3</sup> El linfoma difuso de células grandes B parece ser el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin en América Central y del Sur, donde representa aproximadamente 40% de los linfomas no Hodgkin.<sup>4</sup> Al igual que la mayor parte de los otros linfomas no

Hodgkin, hay predominio del género masculino, con aproximadamente 55% de los casos. La incidencia aumenta con la edad, con mediana de 64 años en los pacientes en su conjunto.<sup>5</sup>

El sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ofrece varias categorías denominadas de superposición o con características intermedias, como son:

1. Linfoma de células B de alto grado con reordenamientos MYC y BCL-2, BCL-6 o ambos.
2. Linfoma de células B de alto grado, no especificado de otra manera.
3. Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células grandes B y linfoma de Hodgkin clásico.

### Fisiopatología

El linfoma difuso de células grandes surge de una célula B madura que normalmente está compuesta por células que se asemejan a centroblastos o inmunoblastos. La patogenia molecular es un proceso complejo de múltiples etapas e incluye gran cantidad de lesiones genéticas específicas de esta enfermedad (reordenamientos de BCL-6) y alteraciones moleculares que se comparten con otras variantes de linfoma no Hodgkin. El proceso resulta en la transformación y expansión de un clon maligno de células B germinales o posgerminales.<sup>6</sup>

En su clasificación de neoplasias linfoides, la versión revisada en 2016, la OMS recomienda que la inmunohistoquímica o los perfiles de expresión génica se utilicen para subclasicar el linfoma difuso de células grandes B típico en tumores de centro germinal y no centro-germinal, reconociendo que estas dos clases de tumores tienen pronósticos diferentes con los tratamientos actuales.<sup>7</sup> La mayor parte de los linfomas no

Hodgkin no centro-germinales caen en una categoría específica, denominada tipo de célula B activada, basada en la semejanza en términos de expresión génica a células B activadas normales, mientras que otras entran en una categoría inclasificable.<sup>8</sup> Aunque algunos pasos en esta vía han se han aclarado, muchos permanecen desconocidos. Los eventos oncogénicos mejor caracterizados son lesiones genéticas adquiridas (por ejemplo, reordenamientos de BCL-6, BCL-2 y MYC), muchos de los cuales también se observan en otras variantes de linfoma no Hodgkin.<sup>9</sup> Esto puede reflejar, en parte, la evolución no poco común de linfoma de bajo grado (incluida la leucemia linfocítica crónica de células B [LLC], también conocida como transformación de Richter; linfoma linfoplasmocitario; linfoma folicular; linfoma de zona marginal [MALT] y linfoma esplénico de la zona marginal) en linfoma difuso de células grandes B;<sup>10</sup> éste es una malignidad que define el SIDA. La patogénesis en el contexto de la infección por VIH es poco conocida, pero se cree que la estimulación crónica de células B y la inmunodeficiencia de células T conducen a la pérdida de control de virus transformadores, en particular el virus de Epstein-Barr.<sup>11,12</sup>

### **Patología**

Está constituido por células grandes clonales de inmunofenotipo B, con nucléolos prominentes y citoplasma basófilo, patrón de crecimiento difuso e índice de proliferación alto (> 40%).

### **Morfología**

Los nódulos linfáticos generalmente tienen pérdida completa de la arquitectura normal por las células linfoides atípicas. Las células tumorales son de gran tamaño (por ejemplo, núcleos de por lo menos dos veces el tamaño de un pequeño linfocito y más grandes que el núcleo de un macrófago tisular), se asemejan a los centroblastos

o inmunoblastos normales. Los centroblastos son células grandes, no escindidas, con núcleos redondos u ovales, cromatina vesicular, a menudo múltiples nucléolos periféricos y un estrecho borde de citoplasma basófilo. Los inmunoblastos son células más grandes con nucléolos muy prominentes y citoplasma abundante, a menudo muestran características plasmocitoides. Algunos tumores contienen mezclas de formas centroblásticas e inmunoblásticas.<sup>13</sup> Existe mala reproducibilidad intra e interobservador entre los hematopatólogos que intentan subclásificarlos con base en las características de las células tumorales y, como resultado, los subtipos morfológicos de linfoma difuso de células grandes B se agrupan en una única categoría de diagnóstico en la actual clasificación de la OMS.

En contraste, el linfoma plasmablastico es una variante morfológica que muestra características inmunofenotípicas que permiten su distinción de otros linfomas difusos de células grandes B. A diferencia de las otras variantes morfológicas descritas anteriormente, los tumores plasmáticos son inmunofenotípicamente distintos. Específicamente, estos tumores están compuestos de células B tardías que expresan marcadores de células plasmáticas (por ejemplo, CD 138) en lugar de los marcadores de células pan-B encontrados en los linfomas difusos de células grandes B típicos (por ejemplo, CD20 y CD79a). Algunos tumores pertenecientes a este grupo tienen características genéticas o clínico-patológicas distintivas. Por ejemplo, los linfomas plasmablasticos orofaríngeos ocurren más frecuentemente en individuos VIH (+) y a menudo son también positivos para el virus de Epstein-Barr. Otro subtipo genético raro de linfoma plasmablastico tiene reordenamientos del gen de la tirosina cinasa de ALK. Debido a la diferenciación plasmacelular de estos tumores, pueden ser fácilmente confundidos con el mieloma anaplásico cuando afectan la médula ósea.

### Inmunofenotipo

El inmunofenotipo del linfoma difuso de células grandes B puede confirmarse mediante histoquímica o citometría de flujo. Las células tumorales generalmente expresan antígenos de células B (CD19, CD20, CD22, CD79a), así como CD45. El 50 a 75% de los tumores expresan inmunoglobulina monoclonal (Ig) de superficie o citoplasmática, más a menudo del isotipo IgM. Los genes de la región variable de la inmunoglobulina han sufrido un reordenamiento.<sup>14</sup> La expresión de CD30 está presente en aproximadamente 25% de los casos (particularmente la variante anaplásica) y se asocia con enfermedad de pronóstico favorable.<sup>15</sup> Con menor frecuencia expresan CD5, un hallazgo vinculado con enfermedad más agresiva y de peor pronóstico.<sup>16</sup> El 25 a 80% expresan BCL-2. Aproximadamente 70% expresa BCL-6. Otros marcadores que comúnmente se expresan incluyen CD10 (30 a 60% de los casos) y MUM1/IRF4 (35 a 65% de los casos). Aunque MUM1/IRF4 y BCL-6 no están coexpresadas en células B normales, la coexpresión de ambos marcadores se encuentra en, incluso, 50% de los linfomas difusos de células grandes B. El índice de proliferación de las células, determinado por la tinción Ki-67, suele ser superior a 40% y ocasionalmente puede ser > 90%, lo que en algunos casos dificulta distinguirlo del linfoma de Burkitt.<sup>17</sup>

### Clasificación y etapificación

Las variantes morfológicas del linfoma difuso de células grandes B son: centroblástica, inmunoblastica y anaplásica.

El linfoma difuso de células grandes B se subdivide en dos grandes grupos, según el origen de la célula neoplásica: tipo centro germinal y tipo no centro germinal (célula B activada).

La subclasiación del linfoma difuso de células grandes B en tipo centro germinal y tipo no

centro germinal se realiza mediante inmunohistoquímica por el algoritmo de Hans (anticuerpos CD10, Bcl-6 y IRF4/MUM-1).<sup>18</sup> El linfoma difuso de células grandes B tipo centro germinal muestra el perfil de inmunohistoquímica CD10+, Bcl-6+, IRF4/MUM-1- o CD-10-, BCL-6- y MUM1-; es necesaria la expresión > 30% de células neoplásicas para que los inmunomarcadores se consideren positivos. El linfoma difuso de células grandes B tipo no centro germinal muestra el perfil de inmunohistoquímica CD10-, Bcl-6+/-, IRF4/MUM-1+.

### Tratamiento

El esquema de tratamiento de primera línea del linfoma difuso de células B es CHOP-R (**Cuadro 1**). El número de ciclos se determinará de acuerdo con la etapa clínica.

#### Terapia de inducción

##### Estadios I y II

- a. < 7.5 cm: R-CHOP (3-8 ciclos); 3 a 6 ciclos en pacientes jóvenes; 8 ciclos en pacientes de 60-80 años.
- b. Enfermedad bulky o voluminosa (≥ 7.5 cm): 6 ciclos de R-CHOP con o sin radioterapia a dosis de 30-40 Gy en el campo afectado.

##### Estadios III y IV

R-CHOP para pacientes menores de 61 años con IPI > 2 y en algunos casos terapia de radiación en enfermedad localizada.

#### Terapia de consolidación

##### Estadios I y II, después de respuesta inicial:

- a. Respuesta completa: considerar completar tratamiento con radioterapia (30 a 60 Gy) + CHOP.

**Cuadro 1.** Esquema de quimioterapia R-CHOP 21

| Día    | Fármaco        | Dosis por m <sup>2</sup> (mg) | Dilución | Volumen/mL | Tiempo de infusión | Vía |
|--------|----------------|-------------------------------|----------|------------|--------------------|-----|
| 0      | Rituximab      | 375                           | SS 0.9%  | 1:1        | Infusión especial* | IV  |
| 1      | Ciclofosfamida | 750                           | SS 0.9%  | 500 cc     | 3 horas            | IV  |
| 1      | Doxorrubicina  | 50                            | SG 5%    | 500 cc     | 15-30 min          | IV  |
| 1      | Vincristina    | 1.4, máx. 2                   | SS 0.9%  | 100 cc     | Bolo               | IV  |
| 1 al 5 | Prednisona     | 60                            |          |            |                    | VO  |

| Fármaco/día    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Rituximab      |   | ■ |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Ciclofosfamida |   |   | ■ |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Doxorrubicina  |   |   |   | ■ |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Vincristina    |   |   |   |   | ■ |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Prednisona     |   |   |   |   |   | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

\* El tiempo de infusión depende de cada ciclo.

SS: solución salina; SG: solución glucosada; IV: intravenosa; VO: oral.

Tomado de: Coiffier et al. Blood 2010;116(12):2040-2045.

- b.** Respuesta parcial: adicionar radioterapia (40 a 50 Gy) a dosis altas (AD) + trasplante.
- c.** Enfermedad estable: considerar manejo de recaída de la enfermedad o radioterapia.

#### Estadios III y IV

Si hay respuesta, completar 6 ciclos de R-CHOP; si no hay respuesta, iniciar manejo de recaída o radioterapia.

#### Recaída

Quimioterapia de salvamento con rituximab: ICE<sup>19</sup> (**Cuadro 2**); DHAP (**Cuadro 3**); ESHAP (**Cuadro 4**).

En caso de no ser apto para recibir quimioterapia de salvamento, considerar: a) lenalidomida con o sin rituximab; b) rituximab solo; c) radioterapia.

Consideraciones con la administración de rituximab en el esquema CHOP-R.

#### Portadores del virus de hepatitis B/C con linfomas CD 20+ y administración de rituximab

- a.** En todos los pacientes sin antecedentes de hepatitis ni factores de riesgo, antes de indicar rituximab es necesario solicitar antígeno de superficie y anticuerpo anticore para investigar si son portadores del virus de hepatitis B.
- b.** En pacientes con antecedente de hepatitis, adicionalmente debe realizarse antígeno E. Si tiene antígeno E, es necesario determinar la carga viral; en este caso, se requiere evaluación por infectología. Respecto a hepatitis C se recomienda anticuerpo anti-C.

Hay una revisión sistemática de 14 estudios de pacientes HBSAg que recibieron quimioterapia y profilaxis con lamivudina combinada con quimioterapia. Esto redujo la reactivación del virus de hepatitis B en ± 79% y, a su vez, la insuficiencia hepática y muerte, en comparación con pacientes que no recibieron profilaxis.

**Cuadro 2.** Esquema de quimioterapia R-ICE

| Día                  | Fármaco      | Dosis por m <sup>2</sup> | Dilución | Volumen por mL | Tiempo de infusión | Vía |
|----------------------|--------------|--------------------------|----------|----------------|--------------------|-----|
| 2                    | Ifosfamida   | 5 g                      | SS 0.9%  | 1000 cc        | 24 horas           | IV  |
| 2                    | Mesna        | 5 g                      | SS 0.9%  | 1000 cc        | 24 horas           | IV  |
| 2                    | Carboplatino | 5 AUC**                  | SG 5%    | 500 cc         | 3 horas            | IV  |
| 1 al 3               | Etopósido    | 100 mg                   | SS 0.9%  | 500 cc         | 3 horas            | IV  |
| 5 hasta recuperación | Filgrastim   | 300 µg***                |          |                |                    | SC  |

| Fármaco/día  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
|--------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Rituximab*   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Ifosfamida   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Carboplatino |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Mesna        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Etopósido    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

\* Infusión especial de rituximab como inmunoterapia se agrega en el día 0.

\*\* Se calcula con la fórmula de Calvert (dosis mg = AUC\*[TFG\*25]) dosis máxima de 800 mg.

\*\*\* No se ajusta a superficie corporal o peso corporal.

Nota: deberá administrarse profilaxis con ciprofloxacino 500 mg/12 h o levofloxacino 500 mg/24 h, fluconazol 100 mg/24 h, cotrimoxazol 940 mg/12 h, tres veces a la semana, aciclovir 800 mg q.d.s.

SS: solución salina; SG: solución glucosada; IV: intravenosa; VO: oral.

Tomado de: Mostkowitz, et al. JCO 1999;17:3776 y Mostkowitz, et al. Blood 2006;108.

**Cuadro 3.** Esquema de quimioterapia R-DHAP

| Día    | Fármaco      | Dosis por m <sup>2</sup> | Dilución | Volumen/mL | Tiempo de infusión | Vía |
|--------|--------------|--------------------------|----------|------------|--------------------|-----|
| 1 al 4 | Dexametasona | 40 mg*                   | SS 0.9%  | 100 cc     | 30 min             | IV  |
| 1      | Cisplatino   | 100 mg                   | SS 0.9%  | 1000 cc    | 24 horas           | IV  |
| 2      | Citarabina   | 2 g c/24 h               | SS 0.9%  | 500 cc     | 3 horas            | IV  |

| Fármaco/día  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
|--------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Dexametasona |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Cisplatino   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Citarabina   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

\* No se ajusta a superficie corporal o peso corporal.

SS: solución salina; SG: solución glucosada; IV: intravenosa.

Tomado de: Velásquez, et al. Blood 1988;71:117.

**Cuadro 4.** Esquema ESHAP

| Día | Fármaco         | Dosis por m <sup>2</sup>   | Dilución   | Volumen/mL | Tiempo de infusión | Vía |
|-----|-----------------|----------------------------|------------|------------|--------------------|-----|
| 0   | Rituximab       | 375 mg/m <sup>2</sup> sc   | SS al 0.9% | 500 mL     | 4 h                | IV  |
|     | Etopósido       | 40-60 mg/m <sup>2</sup> sc | SS al 0.9% | 250 mL     | 60 min             | IV  |
| 1-5 | Metilprednisona | 500 mg                     | SS al 0.9% | 250 mL     | 30 min             | IV  |
| 1-4 | Cisplatino      | 25 mg/m <sup>2</sup> sc    | SS al 0.9% | 1000 mL    | Infusión 24 h      | IV  |
| 5   | Citarabina      | 2 g/m <sup>2</sup> sc      | SS al 0.9% | 500 mL     | Infusión 2 h       | IV  |

SS: solución salina; SG: solución glucosada; IV: intravenosa.

La profilaxis adecuada consiste en dejar hasta seis meses con lamivudina después de finalizado el tratamiento oncológico.

#### **Recomendaciones de trasplante en linfoma difuso de células grandes B**

Posterior a segunda remisión completa; posterior a primera remisión completa en pacientes con IPI alto; pacientes con linfomas resistentes no susceptibles de recibir quimioterapia de salvamento.

- a) Los pacientes en estadio I o II de la enfermedad en primera remisión pueden ser considerados para recibir trasplante autólogo.
- b) Pacientes en estadios III o IV: los pacientes con IPI de alto riesgo con remisión completa (PET negativo) luego de terapia de inducción pueden ser considerados para recibir terapia de consolidación y posterior trasplante autólogo de células progenitoras.

#### **Linfoma de la zona marginal y MALT**

El subtipo de linfoma no Hodgkin de la zona marginal incluye tres enfermedades distintas que se han clasificado históricamente porque parecen surgir de células B marginales del centro posgerminal y comparten un inmunofenotipo similar: positivo para los marcadores de células B CD19, CD20 y CD22; negativo para CD5, CD10 y, por lo general, CD23. Las tres enfermedades de esta categoría que se reconocen en la clasificación de las neoplasias linfoideas de la OMS 2016 son: linfoma de células B de la zona marginal extranodal del tipo de tejido linfoide asociado con mucosa (MALT; linfoma tipo MALT, linfoma MALT), linfoma de células B de la zona marginal nodal y linfoma de células B de la zona marginal esplénica (con o sin linfocitos vellosos).<sup>7</sup>

El linfoma de la zona marginal extranodal (LZM) constituye sólo alrededor de 5% de todos los linfomas no Hodgkin, pero representa una importante fracción de los linfomas en determinados lugares, como el estómago (casi la mitad de los casos) y los anexos oculares (90%).<sup>20,21</sup> También comprende la mayor parte de los linfomas pulmonares de bajo grado (por ejemplo, linfoma asociado con los bronquios o LAB). Éstos son principalmente tumores de adultos, con ligero predominio femenino. La incidencia del linfoma de la zona marginal extranodal gástrico disminuyó a finales de 1990, pero se ha mantenido estable desde 2002.<sup>22</sup>

#### **Fisiopatología**

El linfoma de la zona marginal está estrechamente vinculado con la estimulación antigénica crónica, incluida la derivada de infecciones bacterianas crónicas o trastornos autoinmunitarios (**Cuadro 5**);<sup>23-25</sup> aunque la fuerza de esta correlación para algunos sitios primarios de la enfermedad es discordante entre los estudios.<sup>26</sup>

El supuesto común de esta asociación es que la estimulación inmunitaria continua por bacterias o autoantígenos<sup>27</sup> conduce a la expansión de elementos linfoideas en el tejido conectivo adyacente al epitelio implicado, lo que provoca inicialmente un proceso de hiperplasia linfoide reactiva. La activación linfocítica persistente y la proliferación predisponen a la acumulación de errores genéticos que, en última instancia, pueden dar lugar al crecimiento independiente del antígeno y, en consecuencia, a la aparición del linfoma. La distinción histológica entre el proceso reactivo concomitante con infección crónica (o autoinmunidad) y el linfoma propiamente dicho puede ser difícil, en ese caso la demostración de la monoclonalidad del gen de la inmunoglobulina, por medio de estudios moleculares, puede ayudar a establecer el diagnóstico de linfoma.

**Cuadro 5.** Estimulación antigénica crónica y linfoma extranodal de la zona marginal

| Infecciones bacterianas                           |                                  |                 |
|---|----------------------------------|-----------------|
| Organismo   | Sitio                            | Prevalencia (%) |
| <i>Helicobacter pylori</i> <sup>15,17,39-41</sup> | Estómago                         | 72-100          |
| <i>Campylobacter jejuni</i> <sup>42</sup>         | Intestino (IPSID)                | 70              |
| <i>Chlamydophila psittaci</i> <sup>43-52</sup>    | Conjuntiva                       | 0-80            |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> <sup>53-56</sup>      | Piel                             | 0-42            |
| Trastornos autoinmunitarios                       |                                  |                 |
| Enfermedad  | Sitio                            | Riesgo relativo |
| Tiroiditis de Hashimoto <sup>*58,59</sup>         | Tiroides                         | 67-80           |
| Síndrome de Sjögren <sup>57,60,61</sup>           | Glándulas salivales y lagrimales | 6.6-30.6        |

\* Se estima suponiendo que los casos de linfoma histiocítico de tiroides eran de linfoma extranodal de la zona marginal debido a que fueron publicados antes de la clasificación REAL.

### **Patología**

El linfoma de la zona marginal reproduce las características morfológicas del tejido linfoide asociado con la mucosa normal (MALT). Los folículos reactivos suelen estar presentes en la zona marginal neoplásica o células B monocitoides que ocupan la zona marginal, la región interfolicular o ambas. Los folículos ocasionales pueden ser “colonizados” por la zona marginal o las células monocitoides. En los tejidos con recubrimientos epiteliales, las células tumorales suelen infiltrarse en el epitelio, formando las llamadas lesiones linfoepiteliales.

### **Morfología**

Se compone predominantemente de células B pequeñas, morfológicamente heterogéneas. Se asemeja a un espectro que abarca desde pequeños linfocitos con citoplasma escaso hasta células ligeramente más grandes, con núcleos similares a los de centrocitos y con citoplasma pálido relativamente abundante (lo que conduce posiblemente a la aparición monocitoide).<sup>28</sup> Estas células están localizadas en la zona externa de los folículos linfoides reactivos, se extienden hacia la región interfolicular y pueden a veces

colonizar los centros germinales. Las células más grandes, inmunoblastos o tipo centroblastos, pueden estar presentes en poca cantidad, pero la abundancia de éstas debe levantar sospecha de linfoma difuso de células grandes B, lo que requiere un tratamiento diferente. De acuerdo con la nueva clasificación de la OMS, el término linfoma MALT de alto grado, que denota la existencia de láminas de células transformadas, no debe usarse; en su lugar, estos tumores deben diagnosticarse como linfoma difuso de células grandes B.

### **Inmunofenotipo**

Las células tumorales expresan inmunoglobulina de membrana de superficie ( $\text{IgM} > \text{IgG} > \text{IgA}$ ) y carecen de IgD; 40 a 60% tienen inmunoglobulina monotípica citoplasmática, lo que indica diferenciación plasmocítica. Expresan antígenos asociados con células B (CD19, CD20, CD22, CD79a) y receptores del complemento (CD21 y CD35) y son generalmente negativos para CD5, CD10 y CD23. Los estudios de inmunofenotipificación son útiles para confirmar la malignidad (restricción de la cadena ligera) y la exclusión de B-CLL/SLL, linfoma de células del manto (que son CD5 +) y linfomas foliculares

(que son CD10 + CD43-, CD11c- y usualmente citoplásmicos Ig-).<sup>29</sup>

### **Tratamiento**

Para pacientes asintomáticos, sin citopenias progresivas y esplenomegalia, sólo vigilancia. En pacientes con esplenomegalia y citopenias progresivas, las opciones de tratamiento incluyen:

- En pacientes con hepatitis C (+), sin contraindicación para manejo de la misma, iniciar tratamiento contra ella.
- En pacientes hepatitis con C (-): esplenectomía y rituximab.
- Sólo prescribir quimioterapia a pacientes no aptos para esplenectomía o que han recaído después de ésta.
- Inmunoquimioterapia: quimioterapia + rituximab para pacientes con enfermedad diseminada, síntomas B y actividad de la enfermedad.

### **Linfoma gástrico**

- Pacientes *H. pylori* positivos: tratamiento para erradicación del mismo. Si el paciente tiene t(11;18) considerar el inicio de tratamiento antibiótico seguido de radioterapia o rituximab si la radiación está contraindicada.
- Pacientes *H. pylori* negativos: radiación de primera línea o rituximab si la radiación está contraindicada. Tratamiento antibiótico, por posible resultado falso negativo o infección por otras especies de *Helicobacter*. Dar tratamiento oncológico si no hay datos de regresión de la enfermedad luego del tratamiento antibiótico y realizar endoscopia dos a tres meses después de finalizar el tratamiento antibiótico.

### **Linfoma MALT no gástrico**

- Estadios I-II: radioterapia, rituximab, cirugía. En pacientes con enfermedad extranodal que afecta otros sitios, considerar radiación, o vigilancia en sujetos con biopsia diagnóstica en quienes está contraindicada la radiación.
- Estadios III-IV: tratar como linfoma folicular, inmunoquimioterapia y radiación local.

### **Linfoma folicular**

El linfoma folicular es una afección clínico-patológica heterogénea que incluye tumores derivados de células B del centro germinal, tanto centrocitos (pequeñas células centrales foliculares hendidas), como centroblastos (grandes células centrales foliculares no hendidas). Tiene patrón de crecimiento parcialmente folicular, lo que le da aspecto nodular de forma macroscópica y microscópica. Es el segundo subtipo más común de linfoma no Hodgkin (LNH)<sup>30</sup> y el más común de los linfomas no Hodgkin clínicamente indolentes, definidos como los linfomas en los que la supervivencia del paciente no tratado se mide en años. Tiene incidencia estimada de 3.18 casos por cada 100,000 personas.<sup>1</sup> La incidencia estimada en Europa es de 2.18 casos por cada 100,000 personas al año.<sup>19</sup> La incidencia es estable en el tiempo, pero varía según la etnia, la incidencia en blancos es de más del doble respecto de las poblaciones negra y asiática.<sup>30,31</sup> El linfoma folicular parece ser menos común en América Central y del Sur, donde representa aproximadamente 20% de los linfomas no Hodgkin.<sup>4</sup> No hay predominio de género. La incidencia aumenta con la edad; se manifiesta con mayor frecuencia en personas de mediana edad y en los ancianos, con mediana de edad al diagnóstico de 65 años;<sup>32</sup> es raro que afecte a niños y adolescentes.<sup>33</sup>

### Fisiopatología

En la médula ósea, las células pre-B reordenan los segmentos V (D) J de sus locus de inmunoglobulina (Ig) para permitir la expresión de IgM. Este proceso (recombinación V [D] J) requiere la recombinación que activa los genes RAG1 y RAG2. En el centro germinal, las células B estimuladas con antígeno se someten a hipermutación somática. Éste es un componente clave de la respuesta inmunitaria humoral, es el proceso mediante el que se introducen mutaciones puntuales y pequeñas supresiones o inserciones a alta frecuencia en las regiones variables de los genes de la cadena pesada de la inmunoglobulina. Las células que llevan sobreexpresión de un oncogén, como BCL-2, contribuyen a la aparición de linfoma folicular.<sup>34</sup> La patogénesis del linfoma folicular es incompleta. Cerca de 85% de los pacientes tienen t (14;18), lo que resulta en la sobreexpresión de BCL2, un oncogén que bloquea la muerte celular programada (apoptosis) que da lugar a supervivencia celular prolongada. Sin embargo, es claro que se requieren múltiples eventos genéticos y la participación del microambiente para la aparición de linfoma folicular, porque la translocación t (14;18) puede identificarse en un pequeño subconjunto de células B en tejidos linfoides reactivos y en la sangre periférica en una fracción considerable de individuos sanos, pocos de los cuales padecerán linfoma folicular.<sup>35,36</sup>

### Patología

El patrón de crecimiento y la morfología celular pueden ayudar a identificar el linfoma folicular. El número de centroblastos se utiliza para determinar el grado del tumor, lo que tiene implicaciones terapéuticas.

### Morfología

Una de las características morfológicas más notables del linfoma folicular es su patrón de

crecimiento nodular, que borra la arquitectura linfoide normal. A diferencia de los ganglios linfáticos normales, los nódulos en el linfoma folicular suelen estar estrechamente empaquetados y varían en tamaño y forma. Cuando es necesario, la tinción de células dendríticas foliculares (por ejemplo, CD21 o CD23) puede ayudar en la identificación de patrones de crecimiento folicular. Los folículos neoplásicos pueden estar presentes en todo el tejido tumoral o sólo en una porción, con un componente difuso que ocupa el resto del tumor. De forma similar a los centros germinales normales, las células T y las mallas estrechamente organizadas de las células dendríticas foliculares están presentes dentro de los folículos malignos. Sin embargo, a diferencia de los folículos normales, los llamados macrófagos de cuerpo teñible (células cargadas con los restos de células B que han muerto por apoptosis) están ausentes. Los folículos neoplásicos también carecen de polarización en zonas oscuras ricas en centroblastos y zonas de luz ricas en centrocitos, lo que es una característica de los centros germinales reactivos normales.<sup>37</sup> El índice de proliferación o Ki-67 es generalmente más bajo en los folículos neoplásicos; el Ki-67 y las cifras mitóticas aumentan con el grado.

La proporción de centroblastos (células grandes) varía de un caso a otro y la agresividad clínica del tumor aumenta con el incremento del número de centroblastos. La clasificación de la OMS ha adoptado el método de recuento celular mostrado en el **Cuadro 6**.

**Cuadro 6.** Clasificación del linfoma folicular por grados

| Grado | Descripción                                       |
|-------|---|
| 1     | < 5 centroblastos                                 |
| 2     | 6-15 centroblastos                                |
| 3A    | > 15 centroblastos, centroblastos con centrocitos |
| 3B    | > 15 centroblastos, la mayor parte centroblastos  |

### Inmunofenotipo

El inmunofenotipo del linfoma folicular suele confirmarse mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo. Las características clave son la existencia de marcadores de células B y la falta de marcadores de células T; las células tumorales suelen mostrar inmunoglobulina de superficie; aproximadamente 50 a 60% expresan IgM, 40% expresan IgG y casos raros expresan IgA. Las cadenas ligeras kappa o lambda deben estar presentes, pero no ambas. Casi todos los casos expresan HLA-DR; son positivos para ciertos antígenos de células pan B (CD19, CD20, CD79a), CD21 y CD10 (60%); carecen de expresión de CD5, CD43 (en la mayoría de los casos) y finalmente la expresión de CD11c y CD23 es variable. La tinción citoplasmática para la proteína BCL-2 es fuertemente positiva en casi todos los tumores de grado 1/2, lo que contrasta con las células B centrales hiperplásicas germinales, que son BCL-2 negativas. El BCL-6 se expresa por al menos algunas de las células neoplásicas.<sup>38,39</sup>

### Evaluación de la carga tumoral

Existe controversia en los criterios que se usan para iniciar el tratamiento. Los dos sistemas más utilizados para definir la carga tumoral son los propuestos por el Grupo de estudio de los linfomas foliculares (GELF) de Alemania y la *British National Lymphoma Investigation* (BNLI).

### Cuadros 7 y 8

#### Cuadro 7. Criterios GELF

|   |
|---|
| Síntomas B presentes  |
| Cualquier adenopatía o tumor extranodal de 7 cm   |
| Tres o más adenopatías de 3 cm o mayores  |
| DHL elevada y B2 microglobulina alta  |
| Hemoglobina menor a 10 g/dL, leucocitos menores a $1.5 \times 10^9$ , plaquetas menores a $100 \times 10^9$ |
| Bazo mayor a 16 cm medido por tomografía axial computada  |
| Afectación de órgano  |
| Derrame pleural, ascitis  |

### Tratamiento (Figuras 1 y 2)

Después de la terminación de la terapia y de documentar la remisión completa o parcial, los pacientes son vistos a intervalos periódicos para vigilar las complicaciones del tratamiento y evaluar la progresión (**Cuadro 9**).

### Pronóstico

El curso del linfoma folicular es variable. Algunos pacientes con enfermedad diseminada y crecimiento rápido del tumor requieren tratamiento debido a que el aumento masivo de los ganglios u órganos conduce a dolor por compresión mecánica, obstrucción linfática u obstrucción de los órganos. Las dos mejores mediciones de resultados en el momento del diagnóstico son el índice pronóstico internacional del linfoma folicular (FLIPI) y el grado tumoral (**Cuadro 10**).

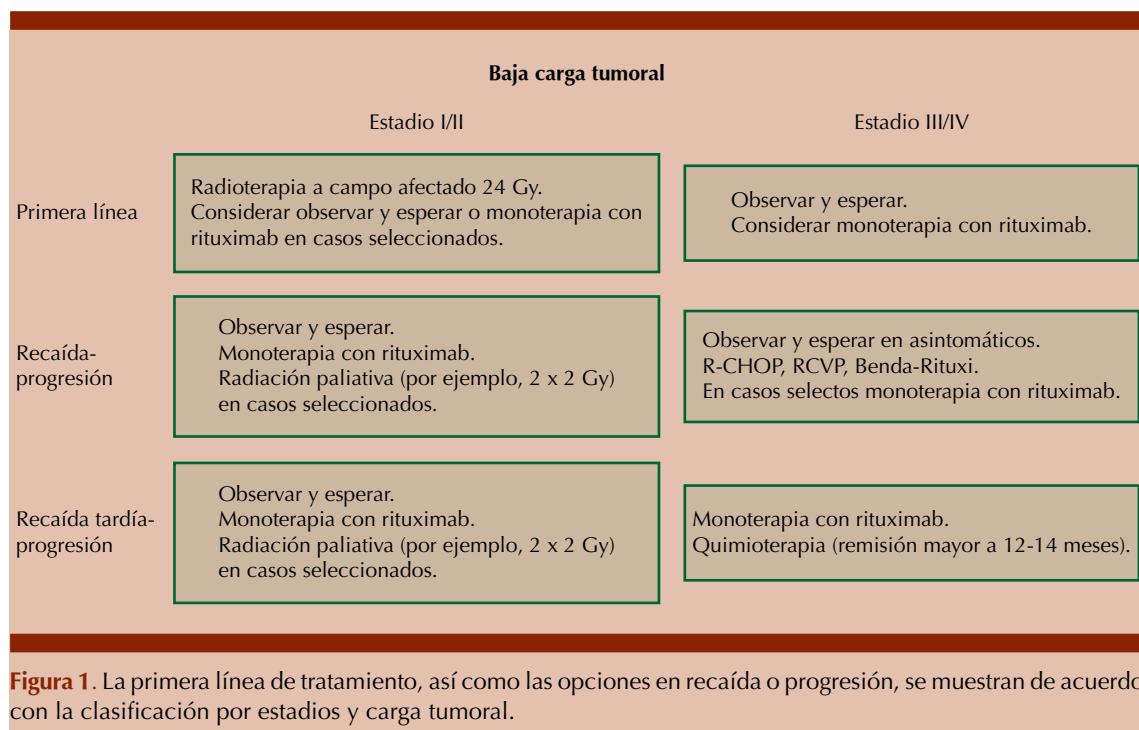
### Linfoma de linfocitos pequeños

El linfoma de linfocitos pequeños es una neoplasia de células B madura (periférica) caracterizada por la acumulación progresiva de linfocitos funcionalmente incompetentes, de origen monoclonal. Se considera que es un espectro clínico de la leucemia linfocítica crónica. Las células malignas observadas en el linfoma de linfocitos pequeños y la leucemia linfocítica crónica tienen características patológicas e inmunofenotípicas idénticas. La distinción entre estos dos diagnósticos se hace con base en la manifestación clínica del paciente.<sup>7</sup>

El linfoma de linfocitos pequeños-leucemia linfocítica crónica es mucho más frecuente en occidente; menos de 10% de los pacientes padecen un cuadro no leucémico que sólo muestra afectación ganglionar; esta manifestación representa menos de 5% de todos los linfomas no Hodgkin. Sin embargo, en última instancia, la mayoría de los pacientes con linfoma de

**Cuadro 8.** Criterios para evaluar el tratamiento con base en la carga tumoral y síntomas

|                    | Baja carga tumoral                                   | Alta carga tumoral   |
|--------------------|--|--|
| Síntomas ausentes  | Observar y esperar<br>o<br>monoterapia con rituximab | Radioquimioterapia<br>con o sin<br>mantenimiento con rituximab |
| Síntomas presentes | Monoterapia con rituximab<br>o<br>radioquimioterapia | Radioquimioterapia<br>con o sin<br>mantenimiento con rituximab |

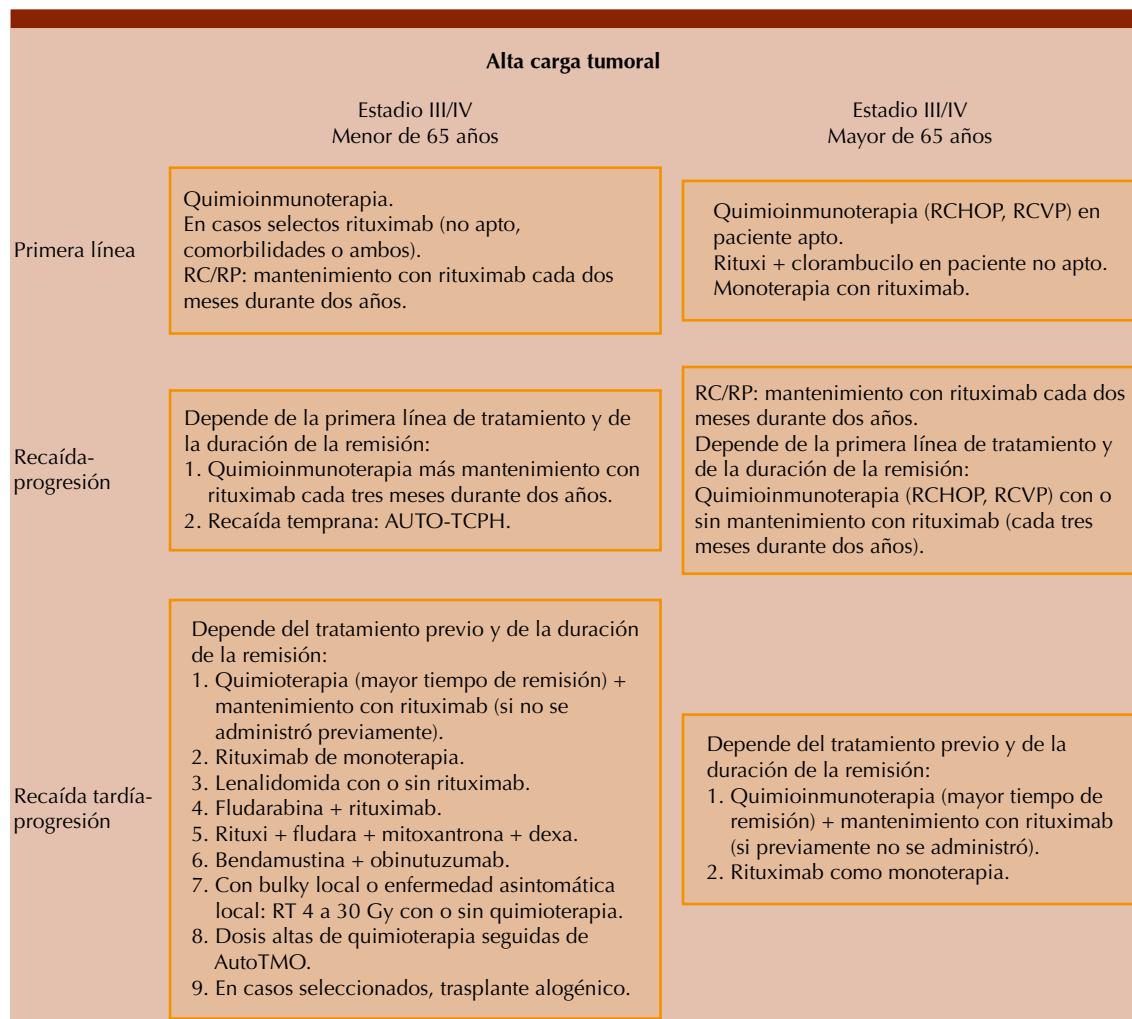
**Figura 1.** La primera línea de tratamiento, así como las opciones en recaída o progresión, se muestran de acuerdo con la clasificación por estadios y carga tumoral.

linfocitos pequeños en la manifestación inicial padecen infiltración a médula ósea. La mediana de edad al diagnóstico es de 65 años.<sup>40</sup>

El diagnóstico requiere la existencia de linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, linfocitos en sangre periférica menores a  $5 \times 10^9/L$ , citogenética o FISH para búsqueda de alteraciones cromosómicas, análisis molecular para identificar mutación de genes de inmunoglobulina humana en región variable y secuenciación de genes específicos, como el gen TP53.

### Fisiopatología

Los genes de inmunoglobulina son reordenados de forma clonal. En los primeros estudios, la mayoría de los casos (75%) de linfoma de linfocitos pequeños no mostraron la mutación somática de sus regiones variables (V), lo que sugiere que corresponden a una célula que aún no se había sometido a la selección de antígenos en el centro germinal. Sin embargo, estudios más recientes encontraron mutaciones en la región V en 50 a 70% de los pacientes, en consonancia con



**Figura 2.** La primera línea de tratamiento, así como las opciones en recaída o progresión, se muestran de acuerdo con la clasificación por estadios y carga tumoral.

la exposición al centro germinal. Alrededor de 50% de los pacientes con linfoma de linfocitos pequeños tienen cariotipos anormales. Ejemplos de anomalías comunes incluyen: trisomía 12 (20 a 40% de los casos), que se correlaciona con histología atípica y un curso clínico agresivo; anomalías de 13q, que se observan en, incluso, 25% de los casos y se asocian con supervivencia larga; anomalías de 11q23, mismas que se encuentran en un pequeño subconjunto de casos y

se asocian con linfadenopatía y curso agresivo; otras anomalías que incluyen delecciones de 11q y 6q y trisomía 3.<sup>41</sup>

### Patología

La mayoría de los pacientes tienen linfadenopatía generalizada indolora que, con frecuencia, ha estado presente durante varios años. Los síntomas B se observan en una minoría de

**Cuadro 9.** Especificaciones para el seguimiento en pacientes con linfoma folicular al concluir el tratamiento

|                         |   | Año 1-2                | Año 3-5                 | Año > 5  |
|-------------------------|---|------------------------|-------------------------|--|
| Historia clínica        | Síntomas B  | 3-4 meses              | 6 meses                 | 12 meses   |
| Exploración física      | Adenomegalias, hígado, bazo   | 3-4 meses              | 6 meses                 | 12 meses   |
| Estudios de laboratorio | Biometría hemática<br>Deshidrogenasa láctica                          | 3-4 meses<br>3-4 meses | 6 meses<br>6 meses      | 12 meses<br>Si se sospecha progresión                  |
| Estudios de imagen      | Ultrasonido abdominal<br>Tomografía de cuello, tórax, abdomen, pelvis | 6 meses<br>6-12 meses  | 12 meses<br>12-24 meses | Si se sospecha progresión<br>Si se sospecha progresión |

**Cuadro 10.** Escalas de pronóstico (FLIPI)

|                    | FLIPI 1                                       | FLIPI 2                   |
|--------------------|---|---------------------------|
| Sitios nodales     | > 4 regiones nodales                          | Ganglio linfático > 6 cm  |
| Edad               | > 60 años                                     | > 60 años                 |
| Marcadores séricos | Deshidrogenasa láctica elevada                | B2 microglobulina elevada |
| Estadio            | Avanzado<br>(III-IV de acuerdo con Ann-Arbor) | Daño a médula ósea        |
| Hemoglobina        | < 12 g/dL                                     | < 12 g/dL                 |

0-1 factores de riesgo: riesgo bajo; 2 factores de riesgo: riesgo intermedio; 3-5 factores de riesgo: riesgo alto.

pacientes. Puede haber visceromegalia (hepato y esplenomegalia). La sangre periférica en pacientes con linfoma de linfocitos pequeños puede ser normal o revelar sólo linfocitosis leve. Por definición, los pacientes con linfoma de linfocitos pequeños tienen recuento absoluto de linfocitos < 5000 cél./μL al momento del diagnóstico. La paraproteína sérica o hipogammaglobulinemia se encuentran en 20 y 40% de los casos, respectivamente. Al igual que los pacientes con leucemia linfocítica crónica, los pacientes con linfoma de linfocitos pequeños pueden padecer anemia hemolítica autoinmunitaria, aplasia pura de serie roja y trombocitopenia autoinmunitaria.

### **Morfología**

El ganglio linfático infiltrado se compone predominantemente de pequeños linfocitos con cromatina condensada, núcleos redondos

y, en ocasiones, un pequeño nucléolo. Las células linfoides más grandes (prolinfocitos y parainmunoblastos) con nucléolos más prominentes y la cromatina dispersada están siempre presentes. Estas células linfoides más grandes suelen agruparse en pseudofolículos (centros de proliferación), cuya existencia se considera patognomónica de linfoma de linfocitos pequeños. En algunos casos, las células muestran irregularidad nuclear moderada, lo que puede conducir al diagnóstico diferencial del linfoma de células del manto. Casos ocasionales muestran diferenciación plasmocitoide.

### **Inmunofenotipo**

Los linfocitos del linfoma de linfocitos pequeños se describen como células de aspecto maduro; sin embargo, son, de hecho, inmaduros, funcionalmente y en el desarrollo. Existen tres hallazgos inmunofenotípicos:

1) expresión de antígenos asociados con células B, incluyendo CD19, CD20 y CD23. La expresión de CD20 suele ser débil. Puede observarse la expresión de CD21 y CD24, pero no es necesaria para el diagnóstico. 2) Expresión de CD5, un antígeno asociado con células T. 3) Bajas concentraciones de inmunoglobulina de membrana de superficie (es decir, SmIg débil). La inmunoglobulina es más a menudo IgM o IgM e IgD, y sólo se expresa una única cadena ligera de inmunoglobulina (es decir, kappa o lambda, pero no ambas), lo que confirma la naturaleza clonal de estas células. Además, las células expresan HLA-DR y suelen ser negativas para la ciclina D1 y CD10. Aproximadamente 40% de los casos expresan CD38 en más de 30% de las células.

### **Tratamiento (Cuadro 11)**

#### **Linfoma de células del manto (LCM)**

El linfoma de células del manto es uno de los linfomas no Hodgkin de células B maduras. Aunque a menudo se incluye junto con las formas clínicamente indolentes del LNH, su comportamiento es con más frecuencia el de una enfermedad agresiva.<sup>7</sup> El linfoma de células del manto se ha referido previamente como linfoma linfocítico intermedio, linfoma de la zona del manto, linfoma centrocítico y linfoma linfocítico de diferenciación intermedia.

El linfoma de células del manto comprende aproximadamente 7% de los linfomas no Hodgkin en Estados Unidos y Europa con incidencia de aproximadamente 4 a 8 casos por millón de personas por año. La incidencia aumenta con la edad y parece estarse incrementando de manera general en Estados Unidos. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes son varones y los caucásicos se ven afectados casi el doble de veces que los afroamericanos. La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 68 años.<sup>3</sup>

#### **Fisiopatología**

Se cree que el linfoma de células del manto tiene dos orígenes celulares distintos, lo que da lugar a diferentes formas de la enfermedad:<sup>42,43</sup>

- a. El linfoma de células del manto clásico surge de células B naïve que expresan SOX11 y típicamente implica ganglios linfáticos y sitios extranodales, como el tubo gastrointestinal. La adquisición de anomalías genéticas adicionales puede conducir a la progresión a formas más agresivas de la enfermedad con morfologías blastoides o pleomórficas.
- b. El otro tipo de linfoma de células del manto se desarrolla a partir de células B SOX11 (-). Por razones poco claras, esta variante a menudo evita los ganglios linfáticos y principalmente implica la sangre periférica, la médula ósea y, a menudo, el bazo. Estas variantes "leucémicas" son con frecuencia clínicamente indolentes, pero pueden adquirir anomalías secundarias, particularmente mutaciones de TP53, que conducen a un curso muy agresivo.

Ambos tipos de linfoma de células del manto están altamente vinculados con la translocación (11;14) que desregula el gen ciclina D1. Esta célula es distinta de la célula B recirculante de B-CLL/SLL y del centrocito del linfoma folicular.

#### **Patología**

El patrón histológico del crecimiento del linfoma de células del manto en los ganglios linfáticos puede ser difuso, nodular o zona del manto, aunque existe la combinación de los tres.

#### **Morfología**

En la mayoría de los casos, los linfomas de células del manto están compuestos exclusiva-

**Cuadro 11.** Esquemas de tratamiento contra linfoma de linfocitos pequeños

|                                    | Primera línea en < 65 años, apto   | Primera línea en > 65 años, con comorbilidades   | Primera línea, paciente frágil                                  |
|------------------------------------|--|--|---|
| Sin del(17p)/TP53 mutado           | Quimioinmunoterapia (CFR, FR, bendamustina + rituximab). Ibrutinib. Considerar tratamiento con lenalidomida en alto riesgo   | Obinutuzumab + clorambucil. Ibrutinib. Rituximab + clorambucil. Bendamustina escalada con o sin rituximab  | Obinutuzumab + clorambucil. Ibrutinib. Rituximab + clorambucil  |
| Recaída-resistente < 65 años, apto | Recaída-resistente > 65 años, con comorbilidades   | Mantenimiento después de segunda línea   |   |
|                                    | Ibrutinib. Venetoclax con o sin rituximab. Quimioinmunoterapia (CFR, bendamustina con o sin rituximab; RCHOP, FC + ofatumumab). Lenalidomida con o sin rituximab. Altas dosis de metilprednisolona + rituximab | Ibrutinib. Venetoclax con o sin rituximab. Quimioinmunoterapia (bendamustina con o sin rituximab; dosis bajas de CFR; dosis bajas de metil + rituximab; rituximab + clorambucil). Lenalidomida con o sin rituximab | Lenalidomida  |
| Con del(17p)/TP53 mutado           | Primera línea  | Recaída-resistente   | Mantenimiento de primera línea (alto riesgo) y de segunda línea |
|                                    | Ibrutinib. Dosis altas de metilprednisolona + rituximab  | Ibrutinib. Venetoclax con o sin rituximab. Dosis altas de metilprednisolona + rituximab. Lenalidomida con o sin rituximab  | Lenalidomida  |

mente de células linfoides de tamaño pequeño a mediano, con núcleos ligeramente irregulares o hendidos y nucléolos discretos. Sin embargo, la morfología puede variar desde pequeños linfocitos más irregulares (imitando los centrocitos o células pequeñas clivadas del linfoma folicular) hasta células similares a linfoblastos (en la variante blastoide) e incluso ocasionalmente a mezclas de células pequeñas y grandes, o células grandes marcadamente atípicas (en la variante pleomórfica).<sup>44</sup> A menudo hay más actividad mitótica que en otros linfomas histológicamente de bajo grado. Cuando hay derrames en serosas, las características citológicas de las células tumorales del derrame son similares a las observadas con la afectación de la sangre periférica. Los histiocitos epiteloides únicos se intercalan a menudo entre las células tumorales en los tejidos (imagen en “cielo estrellado”), pero no se observan grupos de histiocitos y granulomas. Las

células transformadas con citoplasma basófilo (células de centroblasto o inmunoblastos) son raras o ausentes de los casos típicos, aparte de los centros germinales residuales.

### Inmunofenotipo

Las células del linfoma de células del manto expresan altas concentraciones de IgM e IgD superficiales (slgM con o sin IgD) y muestran restricción de la cadena ligera lambda en incluso 80% de los casos. También expresan antígenos de células pan-B (por ejemplo, CD19, CD20), CD5 y FMC7.<sup>45</sup> Los casos raros pueden ser CD5- o CD23+, SOX11. Un miembro de la familia HMG (proteínas de alta movilidad que generan cambios en la cromatina), relacionado con factores de transcripción como SRY, también se ha propuesto para ser un marcador útil, en particular en casos raros que no expresan ciclina D1.

### Escala pronóstica

Con base en las características moleculares y un comportamiento clínico diferente a otros linfomas no Hodgkin, se diseñó una escala de predicción pronóstica con cuatro variables: edad, estado funcional, concentraciones de deshidrogenasa láctica y conteo leucocitario, en la escala denominada MIPI.

### Tratamiento

Para la elección de tratamiento se tomarán en cuenta los estadios según Ann-Arbor y MIPI (**Cuadro 12**), que se dividen de la siguiente manera:

*Estadio I, II (con manifestación localizada):* una manifestación usualmente rara, tratamientos menos agresivos seguidos de radioterapia.

*Estadio II bulky, III, IV:* tratamiento agresivo, continuando quimioterapia a dosis altas seguida de trasplante si el paciente es apto para ello.

**Cuadro 12.** Escala pronóstica de linfoma de células del manto (MIPI)

| Puntos | Edad (años) | ECOG  | LDH:ULN   | Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L) |
|--------|-------------|-------|-----------|---------------------------------|
| 0      | < 50        | 0-1   | < 0.67    | < 6.7                           |
| 1      | 50-59       |       | 0.67-0.99 | 6.7-9.9                         |
| 2      | 60-69       | 2 o 4 | 1.00-1.49 | 10-14.9                         |
| 3      | ≥ 70        |       | ≥ 1.5     | > 15.00                         |

La puntuación total puede ir de 0 a 12 puntos.

| Puntos      | Grupo de riesgo   | Mediana de supervivencia (meses) | Supervivencia global a 5 años (%) |
|-------------|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 0-3 puntos  | Bajo riesgo       | -                                | 60                                |
| 4-5 puntos  | Riesgo intermedio | 58                               | 35                                |
| 6-12 puntos | Riesgo alto       | 37                               | 20                                |

### Quimioterapia de inducción

*Terapia agresiva:* régimen CALGB; hiper-CVAD; régimen NORDIC; RCHOP/RDHAP alternados; RDHAP.

*Terapias menos agresivas:* bendamustina + rituximab; VR-CAP; cladribina + rituximab; CHOP + rituximab; lenalidomida + rituximab.

### Quimioterapia de consolidación

*Primera línea para pacientes aptos a recibir trasplante autólogo:* altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo más mantenimiento con rituximab.

*Primera línea para pacientes no aptos a recibir trasplante autólogo:* mantenimiento con rituximab.

*Segunda línea:* bendamustina con o sin rituximab; bendamustina, bortezomib y rituximab; bortezomib con o sin rituximab; cladribina + rituximab; FC (fludarabina, ciclofosfamida) con o sin rituximab; ibrutinib; ibrutinib, lenalidomida, rituximab; lenalidomida con o sin rituximab; pentostatin, ciclofosfamida, rituximab; PEPC (prednisona, etopósido, procarbazina, ciclofosfamida) con o sin rituximab; venetoclax.

*Segunda línea de consolidación:* trasplante alógénico de células progenitoras hematopoyéticas.

### Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt es un linfoma no Hodgkin de células B sumamente agresivo caracterizado por la translocación y desregulación del gen c-MYC en el cromosoma 8. Se reconocen tres formas clínicas distintas de linfoma de Burkitt: endémica (africana), esporádica (no endémica) y la asociada con inmunodeficiencia. Aunque son histológicamente idénticos y tienen comportamiento clínico

similar, existen diferencias en la epidemiología, manifestación clínica y características.

No se conoce la incidencia mundial exacta del linfoma de Burkitt porque la recopilación de datos epidemiológicos está limitada por la falta de recursos necesarios para el diagnóstico preciso en los países en desarrollo que tienen la mayor incidencia aparente: África ecuatorial.<sup>46</sup> Las variantes clínicas endémicas y esporádicas difieren geográficamente. La variante endémica se encuentra en África ecuatorial y Nueva Guinea. La incidencia en África es aproximadamente 50 veces superior a la observada en Estados Unidos.<sup>47</sup> El pico de incidencia ocurre en niños de cuatro a siete años y la proporción de hombres y mujeres es de aproximadamente 2:1. La variante esporádica se observa en Estados Unidos y Europa occidental. Comprende 30% de los linfomas pediátricos y menos de 1% de los linfomas no Hodgkin en adultos.<sup>1</sup> Esto se traduce en incidencia estimada de aproximadamente tres casos por millón de personas por año en niños y adultos. En Europa, la incidencia es de aproximadamente 2.2 casos por millón de personas al año.<sup>3</sup> El pico de incidencia ocurre en niños de 11 años. Entre los adultos, el linfoma de Burkitt esporádico se observa típicamente en pacientes menores de 35 años, con edad mediana al diagnóstico de 30 años.<sup>22</sup> El linfoma de Burkitt esporádico es más común entre los caucásicos que en africanos o asiáticos americanos. En todos los grupos, la mayoría de los pacientes son varones con relación de 3 a 4:1 entre el género masculino y femenino, respectivamente.

La variante asociada con la inmunodeficiencia se observa principalmente en personas con infección por VIH y menos comúnmente en pacientes con otras causas de inmunodeficiencia (por ejemplo, receptores de trasplantes de órganos). En los pacientes VIH positivos, el linfoma de Burkitt típicamente afecta a sujetos con recuento relativamente alto de CD4 (por ejemplo, > 200 células/

μL) y sin infecciones oportunistas. En comparación con la mayor parte de los otros linfomas asociados con el VIH, la tasa de linfoma de Burkitt en la población VIH positiva no ha disminuido con el advenimiento de la terapia antirretroviral potente.

### Fisiopatología

El linfoma de Burkitt se deriva de células B germinales o posgerminales. El desarrollo depende de la expresión constitutiva del protooncogén c-MYC localizado en el cromosoma 8q24, que codifica el factor de transcripción de la proteína MYC. Este factor de transcripción modula la expresión de genes diana que regulan muchos procesos celulares, incluidos el crecimiento celular, la división y la muerte celular por apoptosis. La infección crónica por el virus de Epstein-Barr parece desempeñar un papel en prácticamente todos los casos de linfoma de Burkitt endémico (forma africana) y en una minoría de los casos de linfoma de Burkitt esporádico y en el asociado con inmunodeficiencia. Otro trabajo realizado en modelos de ratones sugiere que la malaria<sup>48</sup> induce selectivamente linfomas de células B con translocaciones cromosómicas que implican c-MYC al causar expresión prolongada de la activación inducida por la citocina deaminasa<sup>49</sup> en las células B del centro germinal.

### Patología

En el linfoma de Burkitt la biopsia de la masa tumoral muestra el borrado completo de la arquitectura normal por las de células linfoides atípicas. A baja potencia, el tumor tiene aspecto "apolillado", a menudo muestra áreas intercaladas de necrosis o hemorragia coagulativa. Existe una tasa extremadamente alta de proliferación, así como una tasa alta de muerte celular apoptótica. El patrón clásico de "cielo estrellado" suele estar presente, impartido por numerosos macrófagos benignos (histiocitos) que han in-

gerido células tumorales apoptóticas, es decir, macrófagos de cuerpos teñibles. Los histiocitos benignos, "las estrellas", son grandes, con citoplasma abundante y claro y se dispersan de manera relativamente uniforme a lo largo de un fondo de células tumorales basófilas ("el cielo").

### **Morfología**

Las células tumorales del linfoma de Burkitt son clásicamente monomórficas, células de tamaño medio con núcleos redondos, múltiples nucléolos oscuros y citoplasma basófilo. En términos citológicos, estas células se asemejan a las pequeñas células no escindidas dentro de los centros germinales normales del folículo linfoide secundario. Las vacuolas de lípidos citoplásmicos prominentes son usualmente evidentes en impresiones o frotis secados al aire. Los histiocitos benignos entremezclados son grandes y de forma irregular, con abundante citoplasma claro, núcleos pálidos y nucléolos discretos. La fracción de crecimiento de estos linfomas es muy alta, con frecuentes figuras mitóticas y el índice de proliferación celular Ki-67 se aproxima al 100% de intensidad. Pueden observarse variantes morfológicas. En ocasiones las células tumorales se asocian con marcada reacción granulomatosa. También pueden tener nucléolos colocados centralmente y citoplasma excéntrico, produciendo aspecto plasmacitoide. Otra variante está marcada por mayor pleomorfismo nuclear y nucléolos más prominentes que los típicos de las formas clásicas de linfoma de Burkitt.

### **Inmunofenotipo**

En el linfoma de Burkitt las células tumorales expresan inmunoglobulina de superficie (Ig) del tipo IgM y cadenas ligeras de inmunoglobulina (kappa más frecuentemente que lambda), antígenos asociados con células B (CD19, CD20, CD22, CD79a), marcadores asociados germinales (CD10 y BCL- 6), así como HLA-DR y CD43. Carecen

de expresión de CD5, BCL-2, TdT y típicamente carecen de expresión de CD23.<sup>46</sup> BCL-6 en un patrón nuclear. Esencialmente, todos los casos de linfoma de Burkitt endémico son virus de Epstein-Barr positivos y expresan CD21, mientras que la mayor parte de los linfomas de Burkitt no endémicos en pacientes no inmunosuprimidos son virus de Epstein-Barr negativos y carecen de expresión de CD21. La participación del virus de Epstein-Barr en el linfoma de Burkitt que sucede en el contexto de inmunodeficiencia cae entre estos dos extremos. Por ejemplo, entre 25 y 40% de los linfomas de Burkitt que ocurren en pacientes VIH + están asociados con virus de Epstein-Barr, al igual que una fracción elevada de linfomas de Burkitt asociados con trasplante de órganos.

### **Tratamiento**

#### *Terapia de inducción*

##### Bajo riesgo

- a. Régimen de CALGB 10002 (ciclofosfamida y prednisona seguidas de ciclos que contienen ifosfamida o ciclofosfamida, metotrexato en dosis altas, leucovorin, vincristina, dexametasona y doxorrubicina o etopósido o citarabina o terapia triple intratecal [metotrexato, citarabina e hidrocortisona]) + rituximab.
- b. CODOX-M (original o modificado: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina con metotrexato intratecal y citarabina, seguido de metotrexato sistémico en dosis altas) con o sin rituximab (tres ciclos).
- c. EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina) con o sin rituximab (mínimo tres ciclos con un ciclo adicional después de respuesta completa; el tratamiento incluye metotrexato intratecal. Los datos son para pacientes sin enfermedad del sistema nervioso central).<sup>50</sup>

- d. HiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) alternando con dosis altas de metotrexato y citarabina con o sin rituximab (el régimen incluye la terapia intratecal).

#### Alto riesgo

- a. CALGB 10002 (ciclofosfamida y prednisona seguidas de ciclos que contengan ifosfamida o ciclofosfamida, metotrexato en dosis altas, leucovorina, vincristina, dexametasona y doxorubicina o etopósido o citarabina o terapia triple intratecal [metotrexato, citarabina e hidrocortisona] con profilaxis de irradiación del sistema nervioso central en pacientes seleccionados) con o sin rituximab.
- b. CODOX-M (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina con metotrexato intratecal y citarabina seguida de metotrexato sistémico en dosis altas), alternando con IVAC (ifosfamida, citarabina, etopósido y metotrexato intratecal) con o sin rituximab.
- c. Dosis ajustada de EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina) con o sin rituximab (para pacientes en riesgo alto que no pueden tolerar tratamientos agresivos; el tratamiento incluye metotrexato intratecal. Los datos son para pacientes sin enfermedad del sistema nervioso central).<sup>51</sup>
- d. HiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) alternando con dosis altas de metotrexato y citarabina con o sin rituximab.

#### Segundas líneas

Si bien no existen terapias de segunda línea, se cuenta con datos limitados de los siguientes regímenes:

- a. EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina) con o sin rituximab (mínimo tres ciclos con un ciclo adicional más allá de la respuesta completa; el tratamiento incluye metotrexato intratecal). Los datos son para pacientes sin enfermedad del sistema nervioso central.

- b. RICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido); metotrexato intratecal si no se ha administrado previamente.<sup>19</sup>
- c. RIVAC (rituximab, ifosfamida, citarabina, etopósido); metotrexato intratecal si no se ha administrado previamente.
- d. RGDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona, cisplatino).
- e. Dosis alta de citarabina + rituximab.

#### Linfoma gástrico

El estómago es el sitio extranodal más común del linfoma y representa 68 a 75% de los linfomas gastrointestinales. El linfoma gástrico primario representa 3% de las neoplasias gástricas y 10% de los linfomas. Alcanza su pico de incidencia entre las edades de 50 a 60 años. Hay ligero predominio masculino.<sup>52</sup>

#### Fisiopatología

En el caso de linfoma gástrico, ver casos correspondientes: linfoma difuso de células grandes B, MALT, etc.

#### Patología

El diagnóstico de linfoma gástrico puede sugerirse mediante hallazgos endoscópicos y de imágenes, pero debe confirmarse por medio de biopsia. Debe tomarse biopsia de las lesiones que parecen sospechosas y de la mucosa de apariencia normal porque el linfoma gástrico

puede manifestarse ocasionalmente como enfermedad multifocal con afectación de tejido que parece no estar dañado en la visualización inicial.<sup>53</sup>

Los endoscopistas deben tratar de obtener la muestra de biopsia más grande posible. Las biopsias convencionales de pellizco pueden fallar al diagnóstico, porque el linfoma gástrico puede infiltrarse en la submucosa sin afectar la mucosa. Es más probable que este problema ocurra cuando no hay masa evidente.<sup>54</sup>

### **Morfología**

La mayor parte (más de 90%) de los linfomas gástricos se dividen aproximadamente en dos proporciones iguales de subtipos histológicos: 1) linfoma de células B de zona marginal extranodal del tipo de tejido linfoide asociado con la mucosa (MALT), 38 a 48%, y 2) linfoma difuso de células grandes B en 45 a 59%.<sup>55</sup>

El resto de los linfomas gástricos pueden representar cualquier histología, pero los más comunes son: linfoma de células del manto (1%), linfoma folicular (0.5 a 2%) y linfoma de células T periféricas (1.5 a 4%).<sup>56</sup>

### **Inmunofenotipo**

Ver casos correspondientes a: linfoma difuso de células grandes B, MALT, etc.

### **Criterios de clasificación**

Lugano, TNM y extensión del tumor (**Cuadro 13**).

### **Tratamiento**

El tratamiento del linfoma con daño gástrico deberá corresponder a la variedad histológica definida (ver casos correspondientes a: linfoma difuso de células grandes B, MALT, etc.).

En el caso de los linfomas tipo MALT sugerimos revisar el algoritmo de la **Figura 3**.

### **Linfoma primario del sistema nervioso central**

El linfoma primario del sistema nervioso central es una variante infrecuente del linfoma no Hodgkin extranodal que implica el cerebro, las leptomeninges, los ojos o la médula espinal sin evidencia de enfermedad sistémica. La epidemiología y la manifestación clínica varían según la inmunocompetencia del paciente. Representa aproximadamente 4% de los tumores primarios del sistema nervioso central,<sup>57</sup> con tasa de incidencia ajustada por edad de cuatro casos por millón de personas por año. La incidencia en la población general aumentó del decenio de 1960 al de 1990, alcanzó su punto máximo a mediados de la década de 1990 y luego disminuyó; tal tendencia se ha atribuido en gran parte a los cambios en la incidencia y el manejo del VIH/ SIDA durante el mismo periodo.<sup>58</sup> En contraste, la tasa de incidencia en adultos mayores de 65 años ha aumentado constantemente, incluso en la última década. La mayoría de los casos de linfoma primario del sistema nervioso central no relacionados con el SIDA se diagnostican en pacientes entre 45 y 65 años, con edad mediana al diagnóstico en la quinta década. Se han descrito casos raros en niños con edad media de 14 años. Hombres y mujeres son igualmente afectados.<sup>59</sup>

### **Fisiopatología**

Los eventos celulares y moleculares que conducen a la infiltración linfocítica neoplásica del sistema nervioso central vistos en el linfoma primario del sistema nervioso central aún no se han aclarado. El sistema nervioso central normalmente carece de agregados linfoides y sigue siendo especulativo si la transformación maligna ocurre localmente dentro del tráfico de linfocitos del sistema nervioso central o sistémicamente en una subpoblación de linfocitos con tropismo

**Cuadro 13.** Criterios de Lugano, sistema de estadiaje TNM y extensión de tumor en linfomas gástricos

| Criterios de Lugano   | TNM  | Extensión de tumor   |
|---|--|--|
| Estadio I: confinado al tubo gastrointestinal   | T1m N0 M0<br>T1sm N0 M0<br>T2 N0 M0<br>T3 N0 M0  | Mucosa<br>Submucosa<br>Lámina propia<br>Serosa                 |
| Estadio II: extensión dentro del abdomen<br>II1: daño local nodal<br>II2: daño nodal distal | T1-3 N1 M0<br>T1-3 N2 M0   | Nódulos perigástricos<br>Nódulos regionales distales           |
| Estadio III: penetración a serosa, daño a órganos adyacentes                                | T4 N0-2 M0   | Inversión adyacente con nódulos abdominales                    |
| Estadio IV: diseminación extranodal o concomitante supradiafragmática                       | T1-4 N3 M0<br>T1-4 N0-3 M1<br>T1-2 N0-3 M2 T1-4 N0-3<br>M0-2 BX T1-4 N0-3 M0-2<br>B0 T1-4 N0-3 M2 B1 | Nódulo linfático extraabdominal o sitios no gastrointestinales |

En este sistema la enfermedad no cuenta con etapa III.

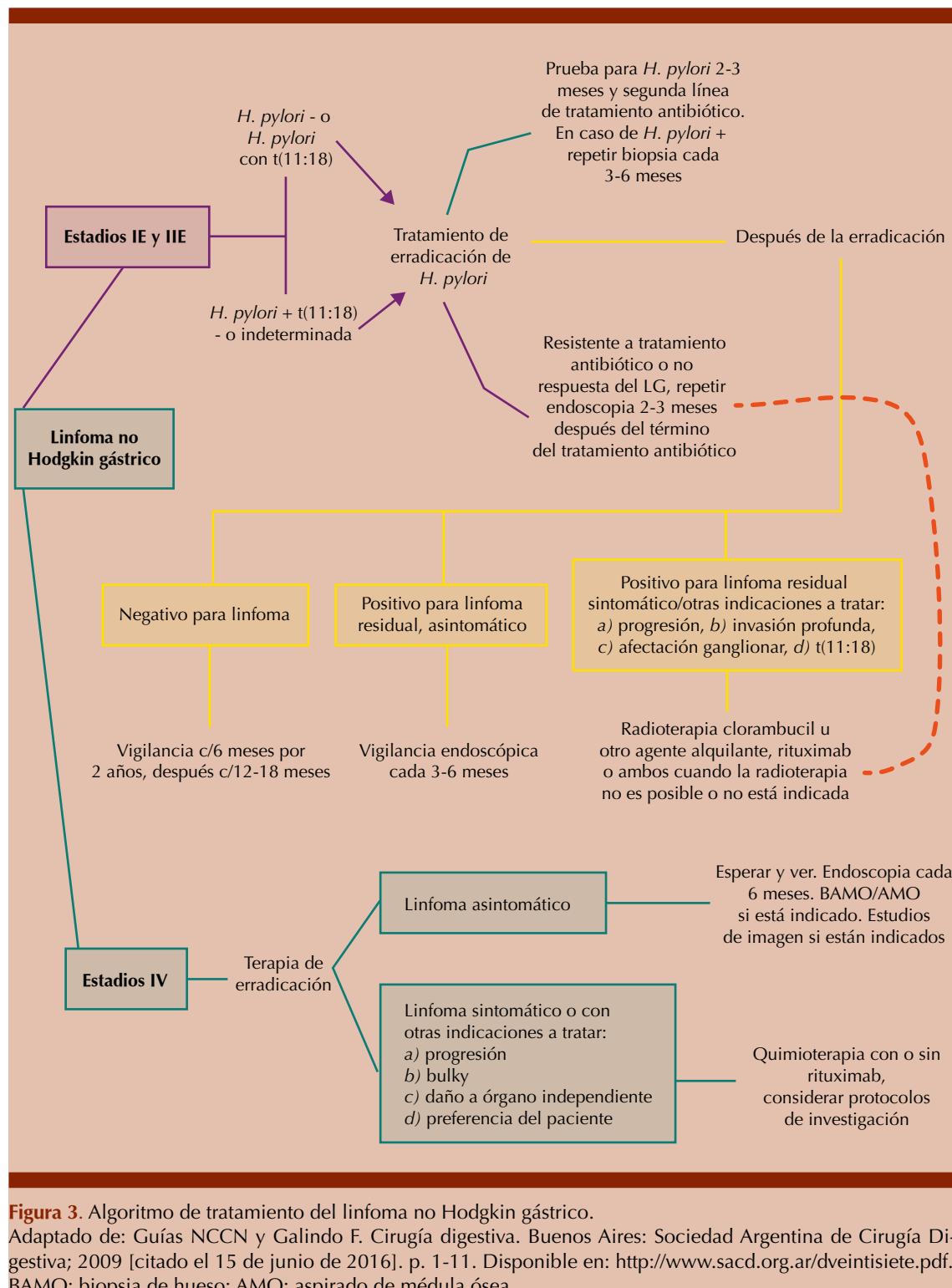
específico para el sistema nervioso central. Este tropismo puede facilitarse mediante la expresión de moléculas específicas de adhesión a la superficie celular, como CD44 y CD18 y diversos receptores de quimiocinas (por ejemplo, CXCL). Se cree que la diseminación de células linfoides malignas dentro del sistema nervioso central implica una interacción compleja de moléculas de selectina y adherina, como la molécula de adhesión CD44 y el receptor de la proteína transmembrana Fas (CD95).<sup>60-62</sup>

La observación de que la diseminación sistémica del linfoma no Hodgkin es rara sugiere que las células de origen en el linfoma primario del sistema nervioso central pueden derivarse de linfocitos neoplásicos que son erradicados de la periferia por un sistema inmunitario intacto, pero que son capaces de sobrevivir en un sistema nervioso central inmunológicamente aberrante. La alta incidencia en estados inmunodeficientes implica fuertemente al sistema inmunitario en la patogénesis del linfoma primario del sistema nervioso central. Además, el virus de Epstein-Barr puede ser oncogénico cuando se detecta y es probable que tenga relación causal con el desarrollo del linfoma primario del sistema

nervioso central. Material genómico de virus de Epstein-Barr se ha detectado dentro de células del linfoma primario del sistema nervioso central, en pacientes inmunodeprimidos y en no inmunodeprimidos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no inmunodeprimidos no parecen tener ADN genómico del virus de Epstein-Barr dentro de sus tumores. Además, no todos los pacientes con ADN del virus de Epstein-Barr en el líquido cefalorraquídeo padecen linfoma primario del sistema nervioso central.<sup>63,64</sup>

### **Patología**

Para el diagnóstico del linfoma primario del sistema nervioso central, la biopsia estereotáctica con aguja del tejido implicado es el procedimiento diagnóstico de elección. Los pacientes no se benefician clínicamente de la resección quirúrgica y su localización periventricular frecuente aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas. La evaluación y clasificación patológica de los tumores de linfoma primario del sistema nervioso central es similar a la de los tumores de linfoma no Hodgkin sistémico. Los tumores se evalúan con base en su morfología e inmunofenotipo. La mayor parte de los tumores de linfoma primario



del sistema nervioso central (80 a 85%) son agresivos o altamente agresivos, subtipos difusos de células grandes B. Sin embargo, la frecuencia relativa de los diferentes subtipos de linfoma puede diferir por geografía. Como ejemplo, un análisis de Corea informó que 7 de 42 pacientes se encontraron con linfoma primario del sistema nervioso central de origen de células T. El linfoma de Hodgkin primario del sistema nervioso central y el linfoma de células primarias de bajo grado son extremadamente raros.<sup>58,65</sup>

Los bordes del crecimiento infiltrante a menudo contienen mezclas de células tumorales, astrocitos reactivos y linfocitos T.<sup>66</sup> En un estudio, los infiltrados perivasculares reactivos de células T se encontraron en 36% de los 73 casos evaluables y se vincularon con supervivencia global significativamente mejor que los casos negativos, particularmente entre los tratados con quimioterapia con dosis altas de metotrexato.<sup>67</sup>

### Morfología

La mayor parte de los linfomas primarios del sistema nervioso central (80 a 85%) son agresivos o altamente agresivos, subtipos difusos de células grandes B.

### Inmunofenotipo

Ver casos correspondientes, por ejemplo, linfoma difuso de células grandes B.

### Factores de pronóstico (Cuadro 14)

### Tratamiento

El tratamiento consiste en inducción con quimioterapia y consolidación con radioterapia al holocráneo o dosis altas de quimioterapia y rescate con células madre hematopoyéticas. La quimioterapia con CHOP o sus derivados no está recomendada. La quimioterapia puede

**Cuadro 14.** Escala pronóstica en linfoma primario del sistema nervioso central

| Variable   | Favorable (0) | No favorable (1) |
|--|---------------|------------------|
| Edad en años   | < 60          | > 60             |
| ECOG   | 0-1           | > 1              |
| DHL sérica   | Normal        | Elevada          |
| Proteínas en LCR                                       | Normales      | Altas            |
| Daño a regiones profundas del sistema nervioso central | No            | Sí               |

incluir dosis altas de metotrexato (HD-MTX) a 3 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal; sin embargo, las respuestas mejoran ante la combinación de HD-MTX con otro fármaco conocido que pasa la barrera hematoencefálica (citarabina). HD-MTX son útiles en adultos mayores (ECOG menor a 2 y función renal normal). La quimioterapia intratecal no está recomendada como profilaxis, pero se debe considerar cuando existe daño de las leptomeninges. Si el examen ocular es positivo debe considerarse radioterapia al globo ocular o quimioterapia intraocular.

Se prefiere inicio de quimioterapia con régimen basado en dosis altas de metotrexato como terapia de inducción, muy posiblemente por las dificultades de acceso a radioterapia.

### REFERENCIAS

1. Morton LM, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. doi:10.1182/blood-2005-06-2508.
2. Smith A, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. doi:10.1038/bjc.2011.450.
3. Sant M, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. doi:10.1182/blood-2010-05-282632.
4. Laurini JA, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. doi:10.1182/blood-2012-07-440073.
5. Shenoy PJ, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. doi:10.1002/cnrc.25765.

6. Meyer PN, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. doi:10.1200/JCO.2010.30.0368.
7. Swerdlow SH, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. doi:10.1182/blood-2016-01-643569.
8. Oliveira CC, et al. Double-hit lymphomas: clinical, morphological, immunohistochemical and cytogenetic study in a series of Brazilian patients with high-grade non-Hodgkin lymphoma. doi:10.1186/s13000-016-0593-0.
9. Lenz G, et al. Aggressive lymphomas. doi:10.1056/NEJMra0807082.
10. Stevenson F, et al. Insight into the origin and clonal history of B-cell tumors as revealed by analysis of immunoglobulin variable region genes. *Immunol Rev* 1998;162:247-259.
11. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17(3):785-820.
12. Nador RG, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-associated polymorphic lymphoproliferative disorders. *Am J Surg Pathol* 2003;27(3):293-302.
13. De Paepe P, et al. Large cleaved and immunoblastic lymphoma may represent two distinct clinicopathologic entities within the group of diffuse large B-cell lymphomas. doi:10.1200/JCO.2005.15.503.
14. Ottensmeier CH, et al. Isotype switch variants reveal clonally related subpopulations in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2000;96(7):2550-2556.
15. Slack GW, et al. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. doi:10.1111/bjh.13085.
16. Hu S, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. doi:10.1182/blood-2012-10-461848.
17. Colomo L, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. doi:10.1182/blood-2002-04-1286.
18. Choi WWL, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0113.
19. Griffin TC, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. doi:10.1002/pbc.21753.
20. Radaszkiewicz T, et al. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992;102(5):1628-1638.
21. Zucca E, et al. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96(2):410-419.
22. Armitage JO, et al. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project*. doi:10.1200/JCO.1998.16.8.2780.
23. Lecuit M, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. doi:10.1056/NEJMoa031887.
24. Peterson MC. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. doi:10.1056/NEJM200404153501619.
25. Ruskoné-Fourmestraux A, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. doi:10.1136/gut.48.3.297.
26. Steinbach G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131(2):88-95.
27. Smedby KE, et al. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas--an update. doi:10.1111/j.1365-2796.2008.02029.x.
28. Lamovec J, et al. Primary malignant lymphoma of the breast. Lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1987;60(12):3033-3041.
29. Isaacson P, et al. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52(8):1410-1416.
30. Biagi JJ, et al. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood* 2002;99(12):4265-4275.
31. Shirley MH, et al. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. doi:10.1111/bjh.12562.
32. Junlén HR, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. doi:10.1038/leu.2014.251.
33. Lorsbach RB, Shay-Seymore D, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002;99(6):1959-1964.
34. Raghavan SC, et al. A non-B-DNA structure at the Bcl-2 major breakpoint region is cleaved by the RAG complex. doi:10.1038/nature02355.
35. Aster JC, et al. Detection of the t(14;18) at similar frequencies in hyperplastic lymphoid tissues from American and Japanese patients. *Am J Pathol* 1992;141(2):291-299.
36. Cory S, et al. Killing cancer cells by flipping the Bcl-2/Bax switch. doi:10.1016/j.ccr.2005.06.012.
37. Harris NL, Nadler LM, Bhan AK. Immunohistologic characterization of two malignant lymphomas of germinal center type (centroblastic/centrocytic and centrocytic) with monoclonal antibodies. Follicular and diffuse lymphomas of small-cleaved-cell type are related but distinct entities. *Am J Pathol* 1984;117(2):262-272.

38. Karube K, et al. CD10-MUM1+ follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. doi:10.1182/blood-2006-09-045989.
39. Barry TS, et al. CD5+ follicular lymphoma: a clinicopathologic study of three cases. doi:10.1309/4KEH-AGY7-UT5H-41XJ.
40. Armitage JO, et al. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. doi:10.1200/JCO.1998.16.8.2780.
41. Aoki H, et al. Frequent somatic mutations in D and/or JH segments of Ig gene in Waldenström's macroglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with Richter's syndrome but not in common CLL. *Blood* 1995;85(7):1913-1919.
42. Dreyling M, et al. Update on the molecular pathogenesis and clinical treatment of mantle cell lymphoma: report of the 11th annual conference of the European Mantle Cell Lymphoma Network. doi:10.3109/10428194.2012.733882.
43. Jares P, et al. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. doi:10.1172/JCI61272.
44. Lardelli P, et al. Lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation. Morphologic and immunophenotypic spectrum and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1990;14(8):752-763.
45. Bosch F, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 1998;82(3):567-575.
46. Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.09013.x.
47. Ogwang MD, et al. Incidence and geographic distribution of endemic Burkitt lymphoma in northern Uganda revisited. doi:10.1002/ijc.23800.
48. Robbiani DF, et al. Plasmodium infection promotes genomic instability and AID-dependent B cell lymphoma. doi:10.1016/j.cell.2015.07.019.
49. Qian J, et al. B cell super-enhancers and regulatory clusters recruit AID tumorigenic activity. doi:10.1016/j.cell.2014.11.013.
50. Wilson WH, et al. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. doi:10.1200/JCO.1993.11.8.1573.
51. Dunleavy K, et al. DA-EPOCH chemotherapy is highly effective in ALK-positive and ALK-negative ALCL: Results of a prospective study of PTCL subtypes in adults. *Blood* 2011;118(21):1618-1618.
52. Freeman C, et al. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29(1):252-260.
53. Wotherspoon AC, et al. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): a multifocal disease. *Histopathology* 1992;20(1):29-34.
54. Wiersema MJ, et al. Endosonography-guided real-time fine-needle aspiration biopsy. *Gastrointest Endosc* 1994;40(6):700-707.
55. Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). doi:10.1080/10428190600709226.
56. Koch P, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. doi:10.1200/JCO.2001.19.18.3861.
57. Hoffman S, et al. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. doi:10.1215/S1522851705000323.
58. Miller DC, et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer* 1994;74(4):1383-1397.
59. Villano JL, et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. doi:10.1038/bjc.2011.357.
60. Smith JR, et al. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. doi:10.1182/blood-2002-05-1576.
61. Aho R, et al. Binding of malignant lymphoid cells to the white matter of the human central nervous system: role of different CD44 isoforms, beta 1, beta 2 and beta 7 integrins, and L-selectin. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56(5):557-568.
62. Baiocchi RA, et al. Phenotypic and functional analysis of Fas (CD95) expression in primary central nervous system lymphoma of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1997;90(5):1737-1746.
63. Kadoch C, et al. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 2006;21(5):E1.
64. Tun HW, et al. Pathway analysis of primary central nervous system lymphoma. doi:10.1182/blood-2007-10-119099.
65. Epstein LG, et al. Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatrics* 1988;82(3):355-363.
66. Hochberg FH, et al. Primary central nervous system lymphoma. doi:10.3171/jns.1988.68.6.0835.
67. Ponzoni M, et al. Reactive perivascular T-cell infiltrate predicts survival in primary central nervous system B-cell lymphomas. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06661.x.