

ONCOLOGIA

LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO DE CELULAS GRANDES B

Diana Isabel Quintero Ordoñez*

SUMMARY

Background: Malignant neoplasms of lymphoid tissue cell lines emerge from the immune system in various states of differentiation. The Non Hodgkin Linfoma is the fifth leading cause of cancer in the United States. Of all aggressive lymphoma subtypes the Diffuse Non Hodgkin large B-cell lymphoma is the most common, accounting for 30% of all diagnoses of adult non-Hodgkin lymphoma. The incidence of Primary Colorectal lymphomas corresponds to 10-20% of gastrointestinal lymphomas. **Methods:** literature review of articles and medical and

surgeon current magazines **Results and conclusions:** The age, general condition at the time of diagnosis, serum lactate dehydrogenase, extranodal involvement and assessment of tumor burden are factors used in the forecasts of the disease. **Initial medical treatment of patients with Diffuse Non Hodgkin Giant B Cells Lymphoma should be with a combination chemotherapy regimen.**

INTRODUCCION

Las neoplasias malignas de

las células linfoides surgen a partir de células del sistema inmunitario en diferentes etapas de diferenciación, lo que resulta en una amplia gama de hallazgos clínicos, morfológicos e inmunológicos.^{20,7} Pueden presentarse como leucemia o como linfomas. Existen dos tipos principales: el Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin.⁶ Estos se comportan, propagan y responden al tratamiento de manera diferente.⁹ El linfoma no Hodgkin es la quinta causa de cáncer en los Estados Unidos. Su incidencia se ha incrementado en las últimas tres décadas.^{9,10} En el

* Médico Cirujano General. Correspondencia: diana.quintero07@yahoo.com

Descriptores: Linfoma No Hodgkin, tejidos extra linfáticos, linfocitos B, Ann Arbor Modificado.

Abreviaturas: LH: Linfoma Hodgkin; LNH: Linfoma no Hodgkin; DLBCL: el linfoma difuso de células B grande. Linfoma No Hodgkin Difuso de Células Grandes B

Reino Unido constituye cerca del 8% de cáncer entre jóvenes.⁹ Los Linfomas No Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos originados en linfocitos B, linfocitos T y linfocitos NK. En los Estados Unidos, los linfomas de células B representan 80% a 85% de todos los casos, con 15% a 20% siendo los linfomas de células T; Linfomas Natural Killer (NK) son muy raros.²² El Linfoma No Hodgkin (LNH) comprende un grupo de enfermedades clínicamente y biológicamente diversas. Los subtipos menos agresivos incluyen, pero no se limitan a FL: Linfoma folicular; MZL: linfoma de la zona marginal; LCCT: linfoma cutáneo de células T; SLL/CLL: Linfoma linfocítico de células pequeñas/ leucemia linfocítica crónica, y el linfoma linfoblástico, el cual constituye el 30% de todos los casos de linfoma no Hodgkin en los EE.UU. Los subtipos agresivos incluyen el DLBCL (linfoma difuso de células B grande), el PTCL: el linfoma de células T periféricas y LCM: linfoma de células del manto.¹⁵ A pesar de los avances terapéuticos en las últimas décadas, con el uso de la inmunoterapia de combinación, una fracción significativa de los pacientes recae o son refractarios a estos tratamientos.¹⁶ Son más frecuentes en adultos varones, que en niños y tienen un incremento

gradual con la edad, sobre todo a partir de los 50-80 años^{4,9}; Con estados de inmunodeficiencia primaria y secundaria. La incidencia del LNH y el patrón de expresión de los distintos subtipos difieren según la localización geográfica, y se asocia a factores ambientales, agentes infecciosos, sustancias químicas y tratamientos médicos.^{9,22} Por lo tanto es imperativa la necesidad de revisar y actualizar los datos epidemiológicos mundiales y el manejo médico y multidisciplinario de esta patología.

LINFOMA DE CELULAS B GRANDES TIPO B

El linfoma difuso de células B grande (DLBCL) supone el 40% de los linfomas no Hodgkin en EE.UU.¹¹; Es el más frecuente, y representa aproximadamente el 30% de todos los diagnósticos de linfoma no Hodgkin en adultos.¹¹ Es una enfermedad rara en la infancia, de ello la importancia de incluir al Linfoma Hodgkin (LH) en el diagnóstico diferencial de las adenomegalias.¹⁵ El comportamiento biológico del LNH (Linfoma no Hodgkin) es mucho más complejo en cuanto a su presentación y la historia natural del tráfico normal de los linfocitos B del tejido linfóide a otro tejido y viceversa.²¹ Varios

autores han descrito receptores importantes involucrados en los procesos normales y con un papel relevante en la enfermedad.¹³ En el caso de LDCG-B, la translocación t(14;18) se produce en aproximadamente el 30% de los pacientes y conduce a la sobreexpresión del gen Bcl-2, esta proteína está implicada en la supresión de la apoptosis y se encuentra en el cromosoma 18. Algunos otros pacientes sin la translocación también sobreexpresan la proteína Bcl-2. Expresan CD19, CD20, CD22, CD79a, generalmente CD10+, bcl-6+, bcl-2-, MUM1.⁸

EVALUACION

La evaluación incluye: historia clínica: El síntoma más común son adenopatías, se ha relacionado la aparición de linfadenopatías cervical baja izquierda, supraclavicular o cervical bilateral y adenopatías supra aórticas con o sin inclusión de adenopatías mediastinales con LNH; fiebre sin causa, sudoración nocturna, cansancio, pérdida de peso sin causa y anorexia, piel pruriginosa, petequias.⁸ En otros casos, cuando la proliferación del tejido linfático ocurre en órganos internos, suele descubrirse accidentalmente al realizar estudios con otros fines diagnósticos. El recuento sanguíneo completo, velocidad

de eritrosedimentación, química sanguínea, Tomografía Axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis, y una biopsia de médula ósea. Además, niveles séricos de deshidrogenasa láctica y 2-microglobulina y electroforesis de proteínas séricas. Estos estudios permitirán la asignación de fase anatómica y el desarrollo de un plan terapéutico. Las tomografías computarizadas se usan rutinariamente en la evaluación de pacientes con todos los subtipos de linfoma No-Hodgkin, pero la tomografía por emisión de positrones y galio son mucho más útiles en subtipos agresivos, como el linfoma difuso de células B que en los subtipos más indolentes un linfoma tales folicular o linfoma pequeño linfocítico. Y son útiles para la evaluación de la persistencia de alteraciones radiológicas después de la terapia.⁶

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de DLBCL se puede hacer con precisión con biopsia de tejido ganglionar o extraganglionar realizada por un hematopatólogo experto. Las biopsias por trucut pueden ser suficientes cuando no se tenga tejido accesible. Inmunohistoquímica mínima obligatoria: CD45, CD20 y CD3; complementada con BCL-2, BCL-6, MUM-1, CD-10, CD-

30 y ALK.⁹ La clasificación se realiza del mismo modo que en el resto de los linfomas utilizando la clasificación de Ann Arbor modificada.⁵ ver cuadro 1-1.

sistémico, ya que el pronóstico y tratamiento son muy diferentes.² El compromiso del tracto gastrointestinal por linfoma es sugerido cuando la sintomatología

Cuadro 1. Clasificación de Ann Arbor modificado para el estadiaje de LNH. ⁵	
I	Afecta a una sola región ganglionar (I) o se localiza en un solo órgano o área extralinfática (IE).
II	Afecta a dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II) o una afectación extralinfática y en una o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (IIE)
III	Afecta a dos o más regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III), que también puede estar acompañada de afectación extralinfática localizada (IIIE) o de afectación esplénica (IIIS).
IV	Afecta de forma difusa o diseminada a uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, asociada o no con afectación de ganglios linfáticos. La afectación de la médula ósea o hepática siempre se considerará como estadio IV.

Cuadro 2. Criterios de Dawson. ¹²
Ausencia de linfadenopatías periféricas.
Ausencia de linfadenopatías mediastinales en la radiografía de tórax.
Frotis de sangre periférica normal.
Durante la laparotomía el compromiso de sólo esófago, estómago y el intestino o de sólo ganglios regionales.
Ausencia de compromiso hepático y esplénico; excepto por la diseminación directa de la enfermedad a partir de un foco contiguo

La incidencia de LPC (Linfomas Primarios Colorectal), es rara, conformando el 10 a 20% de los linfomas gastrointestinales y sólo el 0.2- 0.6% de las neoplasias de colon.³ El subtipo más frecuente es el Linfoma Difuso de Células Grandes B. Para el diagnóstico de LPC es imprescindible distinguirlo de una afectación colónica por un linfoma

inicial y/o lesión predominante es estomago, intestino delgado o colon. Para esta determinación se toman en cuenta los Criterios de Dawson.¹² ver cuadro 2-2. El linfoma primario mediastinal de células B es un subtipo distinto del linfoma difuso de células B grandes, reconocido por la OMS, de curso más agresivo.⁶ Los LNH diseminan a ovario en

un 7% de las mujeres. Los tipos histológicos más frecuentes que diseminan a ovario son el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma de Burkitt; linfoma primario de ovario es muy poco común, representando el 0,5% de todos los LNH y el 1,5% de todos los tumores de ovario.²⁰ Linfoma no Hodgkin de células B primario bilateral del testículo es una enfermedad infrecuente. A partir de los 50 años son los linfomas primarios del testículo la segunda enfermedad tumoral maligna luego de los seminomas, 2 y 4 % de todas las neoplasias testiculares.¹⁸ La edad, el estado general en el momento del diagnóstico, la concentración sérica de deshidrogenasa láctica, afectación extraganglionar y evaluación de la carga tumoral son los factores que han demostrado tener valor pronóstico para la supervivencia en muchos estudios.³ Estudios han demostrado que aproximadamente 50% de los pacientes tienen la enfermedad en estadio I o II y, 50% se han difundido ampliamente linfoma.⁶

TRATAMIENTO

El tratamiento implica un abordaje multidisciplinario usando una combinación de cirugía, quimioterapia con radioterapia reservada para casos seleccionados.² El tratamiento médico inicial de los pacientes con

DLBCL debe ser con un régimen de quimioterapia combinado. El régimen más popular en los EE.UU. es Ciclofosfamida, Hidroxydanorubicina, Oncovin y Prednisona más Rituximab (R-CHOP).⁶; El estudio LHN98-5 en pacientes de más de 60 años con DLBCL en los que la adición de Rituximab a la pauta CHOP arrojó un incremento significativo en el número de respuestas, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global tras dos años de seguimiento.¹¹ Los pacientes en estadio I o estadio II no avanzado pueden ser tratados con tres a cuatro ciclos de quimioterapia de combinación seguida de radioterapia de campo afectado. La necesidad de terapia de radiación es variable. Se puede esperar tasas de curación de 70 a 80% en la enfermedad en estadio II; y 85 a 90% en el estadio I. Para los pacientes con estadio avanzados II, III, o IV, de seis a ocho ciclos de R-CHOP se pueden administrar. Si el paciente ha logrado una remisión completa después de cuatro ciclos, dos ciclos más de tratamiento se podría dar y luego suspendieron el tratamiento. Con el uso de este enfoque, el 70-80% de los pacientes se puede esperar para lograr una remisión completa, y 50-70% de respuesta completa se va a curar.²² Las posibilidades de una respuesta favorable al tratamiento

se predicen por el IPI (El Índice Pronóstico Internacional) agrupa una serie de factores pronósticos que permiten predecir la probable evolución clínica de los linfomas no Hodgkin.¹⁷ Esto ha sido desarrollado sobre la base de los resultados de los pacientes con el DLBCL tratados con regímenes de tipo CHOP. Para el 35% de los pacientes con una puntuación baja IPI de 0-1, la supervivencia a 5 años es > 70%, mientras que para el 20% de los pacientes con una puntuación alta IPI de 4-5, la supervivencia a 5 años es de ~ 20%. La adición de rituximab con CHOP ha mejorado cada uno de esos números menos del 20% de los pacientes con bajo o moderado bajo riesgo del IPI van a presentar una recidiva. Sin embargo, más del 40% de los pacientes con riesgo alto o moderado-alto van a recaer en los primeros 4 años.¹¹ Debido a que un número de pacientes con el DLBCL son refractarias inicialmente al tratamiento o recidivante después de la quimioterapia aparentemente eficaz, el 30-40% de los pacientes serán candidatos para el tratamiento de rescate en algún momento. El trasplante de médula ósea autóloga es superior a la quimioterapia de rescate con dosis habituales. No se puede concluir que en la actualidad, exista claramente un beneficio de la quimioterapia intensiva con reinfusión de progenitores

hematopoyéticos en primera línea de tratamiento en linfomas no Hodgkin difusos.¹⁴

DISCUSION

Los linfomas son los tumores sólidos del sistema inmune. El linfoma de Hodgkin representa aproximadamente el 10% de todos los linfomas, y el 90% restante se conoce como linfoma no-Hodgkin. Los linfomas no Hodgkin tienen una amplia gama de aspectos histológicos y características clínicas de presentación, lo cual puede dificultar el diagnóstico. Los linfomas no son raros, y la mayoría de los médicos, independientemente de su especialidad, probablemente se encontrará con un paciente con linfoma. El diagnóstico oportuno es importante porque, terapias eficaces, a menudo curativa y están disponibles para muchos subtipos. En este Seminario se discuten los avances en la comprensión de la biología de estos tumores malignos y los nuevos tratamientos, disponibles.

RESUMEN

Antecedentes: Las neoplasias malignas del tejido linfoide emergen a partir líneas celulares del sistema inmunitario en diversos estados de diferenciación. El linfoma no

Hodgkin es la quinta causa de cáncer en los Estados Unidos. De los subtipos agresivos el linfoma difuso de células B grande es el más frecuente, representa el 30% de todos los diagnósticos de linfoma no Hodgkin en adultos. La incidencia de Linfomas Primarios Colorectales corresponde al 10-20% de los linfomas gastrointestinales. **Método:** revisión bibliográfica de artículos y revistas actuales de medicina y cirugía general. **Resultados y Conclusiones:** La edad, el estado general en el momento del diagnóstico, la concentración sérica de lactato deshidrogenasa, afectación extraganglionar y evaluación de la carga tumoral son factores utilizados en el pronósticos de la enfermedad. El tratamiento médico inicial de los pacientes con linfoma difuso de células B grande, el linfoma difuso de células B grande, debe ser con un régimen de quimioterapia combinado.

BIBLIOGRAFIA

1. Abulhaj Martínez, Mariam, Nicolás Alayón Hernández, y Rafael, Y COLS Sotelo Avilés. «Linfoma B difuso de células grandes en ovario.» REVISTA CHILENA OBSTETRICIA - GINECOLOGÍA 78, n° 1 (2013): 64 - 67.
2. Beltran Gárate, Brady, Domingo Morales Luna, y Pilar y cols Quiñones Avila. «Linfoma de Células Grandes

B Difuso Primario Colorectal: Experiencia en un Hospital General.» Revista Gastroenterología de Perú 28 (2007): 235-238.

3. Cabrera Ortiz, Asdrubal. «SOPLO POR COMPRESIÓN EXTRINSECA DE LA AORTA CAUSADO POR LINFOMA MEDIASTINAL.» REVISTA MÉDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMÉRICA LXVIII , n° 597 (2011): 135-139.
4. Callera, Fernando, Alvaro Azevedo Vital Brasil, y Anna Raquel, y cols. de Lima Casali. «Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo:» Revista Brasil Hematoogial 33, n° 2 (2011): 120-125.
5. Chamorro, Dr. Pablo. «LINFOMAS DIFUSO DE CELULA B GRANDE.» Grupo Asturiano de linfomas, 2008: 1-25.
6. Fauci, Braundwald, Kasper, y Hauser. Harrison's Principles Of Internal Medicine.17th Edition. United States: McGraw Hill, 2008.
7. Jalkanen, Sirpa. «Lymphocyte Hpming and Clinical Behavior oj Non-Hodgkin's Lymphoma.» Journal of Clinical Investigation 87 (Mayo 1991): 1835-1840.
8. Jones, Stephen. «Non-Hodgkin's Lynphoma IV Clinocopathologic Correlation in 405 cases.» Cancer, 1973: 1-18.
9. Labardini Méndez, Juan R., Eduardo Cervera Ceballos, y Carmen, Y COLS Corrales Alfaro. «LINFOMA NO HODGKIN.» ONCOGUÍA 6 (2011): 139-152.
10. Mark., Chao. «Treatment Challenges in the Management of Relapse or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma.» Novel and Emerging Therapies. Cancer Manager and

- Research. 5 (2013): 251-269.
11. Mata, Alejandro, Maria Payano, Genesis Perez, Yeison Arias, y Erika. Monegro. «Linfoma primario de colon, como hallazgo ocasional en un paciente con adenocarcinoma de colon.» *Gastroenterologia ADOERBIO* 67, n° 2 (2006): 204-206.
 12. Novelli, Dra. Silvana. «Tratamiento del Linfoma Difuso de Célula Grande B en la era Rituximab: Experiencia de un Centro.» *Departamento de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona*, 2011: 1-32.
 13. Ott, German. «Understanding MYC driven aggressive B-cell Lymphoma.» *Athogenesis and Classification. BLOOD*. 5 (2013): 1-36.
 14. Provencio, M, A Rueda, y P Sabin. «Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B en estadios.» *Oncología*. 29, n° 10 (2006): 393-395.
 15. Sánchez de Toledo Codina, J.. «Linfomas. Linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.» *Pediatría Integral XII*, n° 6 (2008): 563-572.
 16. Shipp, Margarete, Ken Ross, y Pablo. Tamayo. «Diffuse large B.cell Lymphoma Outcome Prediction by Geneexpression Profiling and Supervised Machine Learning.» *Nature Medicine* 8, n° 1 (Enero 2002): 68-74.
 17. Vasconcelos Elizondo, Dra. Lioniá C, Dr. Jorge E Muñio Perurena, y Dr. Calixto. Hernández Cruz. «Evolución de los linfomas no Hodgkin de células grandes.» *Hospital Clinicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Servicio de Hematología*, 2005: 1-10.
 18. Verger-Kuhnke A.B., Beccaria M.L., Seyrich T., Reuter M.A.,. «Linfoma testicular primario bilateral de células B, como primer.» *Revista Medica Universitaria UNCuyo* 3, n° 2 (2007): 1-12.
 19. Vijnovich Barón, Dra. Anahí. «Histopatología de los linfomas.» *Revista Patologica Medica y Quirurgica Uruguay* 2, n° 1 (2011): 06-17.
 20. William., Mann. «Malignant Lymphoma- A Conceptual Understanding of Morphologic Diversity.» *American Association of Pathologists* 94 (1979): 105-191.
 21. Zattar Cecyn, Karin, José Salvador Rodrigues de Oliveira, y Antônio Correia Alves. «Prognostic factors in non-Hodgkin lymphomas.» *Medical Journal, Sao Paulo* 118, n° 1 (2000): 7-12.
 22. Zelenetz, Andrew D. «Non-Hodgkin's Lymphoma. Clinical Practice Guidelines in Oncology.» *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 8, n° 3 (Marzo 2012): 288-334.