

## **Evaluación clínico-terapéutica en pacientes con diagnóstico de linfomas no hodgkin extranodales primarios**

Figueredo-Peguero YE, Luna-Conde CM, Wilford-de León M, García-Ríos M, Alfonso-Sabatier C, Campos- Marquetis L, Alarcón- Salgado K.

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.

Email: irvingfp@infomed.sld.cu

### **RESUMEN**

Aproximadamente un tercio (20-34 %) de los linfomas no Hodgkin (LNH) se presentan inicialmente en sitios extraganglionares o fuera del bazo, es decir donde normalmente no existe tejido linfoide, a esto se le conoce como linfomas extraganglionares primarios. Se estudiaron 280 pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, entre ellos 80 casos (28,5 %) correspondientes a LNHEP en el servicio de Hematología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) desde año 2000 al 2016. Los datos para el desarrollo de la investigación se obtuvieron de historias clínicas, en el departamento de admisión y archivo y se confeccionó una planilla de recolección de datos (paquete estadístico SPSS), donde se recogieron los aspectos de la variable seleccionadas. El sexo masculino (72 %) y el rango de edad mayor de 60 años predominaron en nuestro estudio ,el grado de agresividad que predominó fue el indolente (75 %), el tipo histológico MALT representó un 31.25 % y el estadio IE fue el que más prevaleció. La localización gástrica, la variedad histológica Malt y el inmunofenotipo B ocuparon el primer lugar en frecuencia, la presencia de la infección por Helicobacter Pylori fue la más frecuente encontrada en los LNHE, la supervivencia general fue muy superior a la mortalidad y el porcentaje libre de recaídas se mantuvo elevado durante todo el estudio.

**Palabras clave:** linfoma no Hodgkin, linfoma no Hodgkin extraganglionares primarios, MALT,

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin primarios extranodales constituyen 35 % de todos los linfomas. Algunos autores tienen un criterio estricto para definir los linfomas primarios extranodales. Krol comentó que los linfomas primarios extranodales son los que afectan otros órganos que no sean ganglios linfáticos, anillo de Waldeyer, bazo, médula ósea, sin ganglios o escasos ganglios implicados. También los considera cuando se manifiestan en un sitio extranodal con o sin afectación linfática regional.<sup>1</sup> Desde hace 20 años los linfomas en los sitios extranodales han mostrado un rápido incremento en su incidencia especialmente en el sistema nervioso central, aparato gastrointestinal y la piel. Esto es atribuido a la inmunosupresión en pacientes con SIDA, los tratamientos inmunosupresores, infecciones como *Helicobacter pylori*, *Chlamydia Psittaci*, *Borrelia burgdorferi* y *Campylobacter jejuni*, a trastornos autoinmunes y factores ambientales.<sup>2</sup> Los linfomas extranodales primarios usualmente se presentan en estadios I-III hasta el 74 % de los pacientes.<sup>3</sup> Con relación a la sobrevida, en un estudio se demostró una mejor sobrevida libre de eventos (84 vs. 58,5 %,  $p=0,046$ ) y supervivencia general (87,7 vs. 72,5 %,  $p=0,04$ ) en pacientes con linfomas extranodales primarios, con relación con los linfomas no Hodgkin nodales.<sup>4</sup> La frecuencia de linfomas extranodales en países occidentales es de 25 a 45 %, según Morton; sin embargo, en otros países como Pakistán, Arabia Saudita, Kuwait, Iraq, Taiwán, Japón, Corea, Tailandia y China es de 46 a 60 %, lo que se atribuye a factores genéticos, estilo de vida, factores ambientales, infecciones y alteraciones inmunológicas.<sup>5</sup>

## OBJETIVOS

*General:* Describir la evolución clínico terapéutica de pacientes con diagnóstico de linfoma no hodgkin extranodales primarios en el servicio de Hematología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) desde año 2000 al 2016.

*Específicos:*

- 1) Caracterizar las variables edad, sexo, color de la piel en los pacientes con diagnóstico de Linfomas no Hodgkin extranodales primarios.

- 2) Determinar la localización y prevalencia de las variedades histológicas e inmunohistoquímicas de los Linfomas no Hodgkin extranodales primarios en los pacientes estudiados.
- 3) Precisar la asociación entre infecciones y los Linfoma no Hodgkin extranodales primarios estudiados.
- 4) Determinar el estadio, variables pronósticas y respuesta al tratamiento en los pacientes estudiados.
- 5) Precisar si existen diferencias significativas entre el grado de agresividad con relación al estadio y los niveles de LDH en los pacientes estudiados.
- 6) Evidenciar el tiempo de supervivencia general y el tiempo libre de enfermedad en los pacientes con diagnóstico de Linfomas no Hodgkin extranodales primarios.



## **MATERIALES Y MÉTODO**

Tipo de estudio: Observacional, longitudinal, descriptivo, retrospectivo y prospectivo en pacientes con diagnóstico de LNHEP en el servicio de Hematología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas 2000 -2016. Población objeto de estudio: Se revisaron 80 historias clínicas de pacientes con diagnósticos de LNHEP estudiados y tratados en el CIMEQ.

Morfología e inmunohistoquímica: Biopsia tisular.

Estadamiento: Clasificación Ann Arbor y Ann Arbor modificada por Mussoff para los LNHEP gastrointestinales.

Variables pronósticas aplicadas: Índice de pronóstico internacional para los LNHEP agresivos (IPI) Índice de pronóstico internacional para los LNHEP foliculares (FLIPI 2).

## **MÉTODO ESTADÍSTICO**

Se empleó la prueba de t de Student y el análisis de varianza de una vía de clasificación para la comparación de medias entre grupos independientes. El análisis de supervivencia general y el tiempo

libre de enfermedad se calculó mediante el test de Kaplan Meier. Se fijó un nivel de significación de 0.05.

## RESULTADOS

Se estudiaron 280 casos con LNH, entre ellos 200 casos (71,4 %), correspondiente a LNH nodales y 80 casos (28,5 %) para los LNHEP, en estos últimos prevaleció la raza blanca en 14 pacientes para un 17,5 %, los linfomas indolentes o de bajo grado de malignidad fueron los más frecuentes en 60 pacientes para un 75 %. Las localizaciones más frecuentes son el estómago y la piel en 31(38,7 %) y 14 (17,5 %) pacientes, respectivamente; siendo la mayoría del sexo masculino en ambos casos. Los LNHEP de inmunofenotipo B (88,8 %) predominaron con relación al T. Según el tipo histológico predominaron los linfomas de células grandes de extirpe B y los linfomas Malt, en 20 (25 %) y 25 (31 %) pacientes, respectivamente. Con relación al índice de pronóstico internacional de los LNHEP estudiados, el riesgo intermedio bajo fue el que más prevaleció en 12 pacientes (54 %) de los linfomas no Hodgkin agresivos (IPI) y el riesgo bajo para los LNHEP foliculares (FLIPI 2) en 10 pacientes (67 %). Según el estadiamiento, el estadio IE fue el que más predominó en nuestro estudio, en 54 pacientes (67 %) por la clasificación de ANN ARBOR. Los linfomas indolentes predominaron en los estadios iniciales IE y IIE en 44 (73 %) y 8 (13 %) pacientes, respectivamente. De 24 pacientes con linfoma Malt gástrico existió asociación con la infección por *Helicobacter pylori* en 22 pacientes (91,6 %). Con relación a las categorías de respuestas las remisiones completas fueron las que más prevalecieron en nuestro estudio, con 46 remisiones siendo la mayoría en pacientes en estadios iniciales (IE).

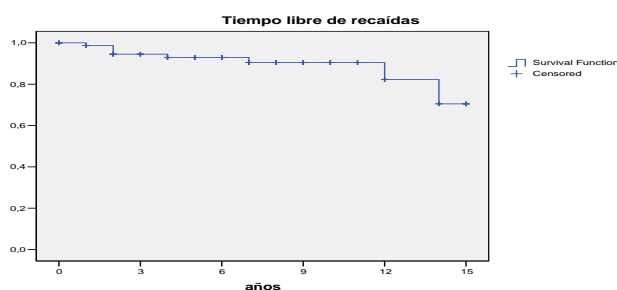
Con relación a la sobrevida libre de eventos, el porcentaje libre de recaídas fue del 98,7 % al año y se mantuvo elevado durante todo el estudio. En cuanto a la sobrevida general, el porcentaje de supervivencia fue del 96,1 % al año y se mantuvo elevado durante todo el período evaluativo (figura).

En relación con la respuesta del tratamiento y sobrevida según el grado de malignidad, dentro de los LNH indolentes y los agresivos, los linfomas MALT fueron los que tuvieron mayores remisiones completas (75-90 %), sobrevida libre de eventos (60-90 %) y sobrevida global

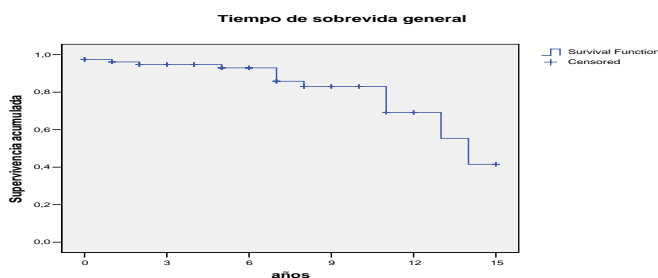
(75-95 %). En el caso de los LNH agresivos, los difusos de células grandes B fueron los que obtuvieron mayores remisiones completas (70-85 %), sobrevida libre de eventos (30-60 %) y sobrevida global (45-70 %).



Tiempo (años)	% libre de recaídas
A 1 año	98,7
A los 5 años	92,8
A los 10 años	94,5
A los 15 años	94,5



Tiempo (años)	% de supervivencia
Al año	96.1
A los 5 años	92.4
A los 10 años	94,7
A los 15 años	92,9



**Fig.** Sobrevida libre de eventos (arriba) y sobrevida general (abajo) de los linfomas no Hodgkin extranodales primarios.

## CONCLUSIONES

1. Los grupos de edades entre 50-59 y mayores de 60 años reportaron el mayor número de casos, así como el sexo masculino y el color de la piel blanca sobresalieron en los pacientes objeto de estudio.
2. La localización gástrica, la variedad histológica MALT y el inmunofenotipo B ocuparon el primer lugar en frecuencia en los pacientes estudiados.
3. La presencia de la infección por *Helicobacter Pylori* fue la más frecuente encontrada en los LNHEP, especialmente en lo LNH gástricos tipo Malt.
4. La mayoría de los pacientes se presentaron en estadio IE, logrando una mayor cantidad de remisiones completas, así como el grupo de riesgo bajo según el índice pronóstico internacional para los linfomas foliculares (FLIPI2) y el grupo de riesgo intermedio bajo para los linfomas no hodgkin agresivos (IPI), fueron los que predominaron en los pacientes estudiados.
5. Existieron diferencias significativas entre el grado de agresividad con relación a los niveles de LDH, siendo más elevados en los LNHEP agresivos. 6) La supervivencia general fue muy superior a la mortalidad y el porcentaje libre de recaídas se mantuvo elevado durante todo el estudio.

## RECOMENDACIONES

Continuar la investigación con una mayor cantidad de casos de manera que nos permita establecer mayores diferencias significativas entre los diferentes tipos de linfomas no hodgkin de acuerdo su origen (nodales y extranodales primarios), sus características biológicas y pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Figueroa Sandoval F, Jesús-Alba MF. En linfomas extranodales, el manejo combinado es el mejor? Rev Hematol Mex 2015;16(1):17-27.

2. Mishra P, Das S, Kar R, Jacob SE, Basu D. Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma: A 3-year record-based descriptive study from a tertiary care center in Southern India. *Indian J Pathol Microbiol* 2015 Jul;58(3):296-300.
3. Lima M. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. *An Bras Dermatol* 2015 Sep; 90(5):687-706.
4. Sanchez LA, Redondo AM, Munez OB, Sebastian E, Alcoceba M, Gonzalez M, et al. Extranodal and nodal diffuse large B cell lymphoma of the head and neck: two different entities? *Ann Hematol* 2015 Apr; 94(4):609-16.
5. Padhi S, Roshni T, Challa S, et al. Primary extranodal non Hodgkin lymphoma: A 5 year retrospective analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13:4889-95.

