

Artículo Original

Incidencia y Sobrevida de Linfoma No Hodgkin del Adulto en el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" durante 5 años (2002-2006)

Non Hodgkin's Lymphoma in adults: incidence and survival for 5 years (2002-2006) at the Instituto Nacional de Oncología "Dr. Juan Tanca Marengo"

Dra. Katherine García Matamoros, Dr. Francisco Ceballos Escala, Dra. Katty Posligua.

Departamento Clínico,

Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" SOLCA Guayaquil.

RESUMEN

Introducción: Linfoma no Hodgkin es un grupo heterogéneo de enfermedades clonales, con una incidencia en incremento a nivel mundial.

Material y Métodos: Se realizó una revisión de historias clínicas de pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin, desde el 2002 al 2006, con el objetivo de conocer la incidencia, características clínicas y el estado actual de los pacientes con Linfoma No Hodgkin en nuestro Instituto, además de evaluar la sobrevida global de los pacientes sometidos a tratamientos de Quimioterapia.

Resultados: Un elevado porcentaje de pacientes fueron diagnosticados en estadios avanzados, con IPI (Índice Pronóstico Internacional) de alto riesgo y en más del 80% correspondieron a linfomas agresivos. Los linfomas foliculares ocupan un bajo porcentaje en nuestra casuística. Un 22,5% de pacientes que no recibieron tratamiento luego del diagnóstico y 16,6% de los pacientes sometidos a tratamiento de primera línea no lo completaron.

Conclusiones: Del análisis de los resultados se deduce la necesidad imperiosa de medidas de vigilancia y monitoreo, así como de programas de ayuda social, gubernamental y de educación, para conseguir un diagnóstico temprano y evitar el abandono del tratamiento y/o del seguimiento por parte de los pacientes.

Palabras Claves: Linfoma No Hodgkin (LNH), Linfoma difuso de células grandes B (DLBCL), Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina, Prednisona (CHOP), Rituximab (R).

ABSTRACT

Introduction: Non Hodgkin's Lymphoma is a heterogeneous group of diseases with malignant clone, and an increased incidence worldwide.

Material and Methods: We reviewed clinical charts of Non Hodgkin's Lymphoma diagnosed in patients older 16 years, from 2002 to 2006, to determine in our Institute the incidence, clinical characteristics and current status of patients. We also evaluate overall survival in patients who received Chemotherapy.

Results: A high percentage of patients were diagnosed in advanced stage of disease, with high IPI grade (International Prognostic Index), more than 80% were aggressive lymphomas. We found a low percentage of follicular lymphomas. 22,5% of patients didn't receive treatment after diagnosis and 16,6% of patients didn't complete first line treatment.

Conclusions: From analysis of results we conclude there is a priority need of surveillance and monitoring, as well as social programs, government help and education in order to achieve early diagnosis and effective treatment and follow-up of patients.

Key words: Non Hodgkin's Lymphoma (NHL), diffuse large B cells Lymphoma (DLBCL), Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin, Prednisone (CHOP), Rituximab (R).

Introducción.

La mayoría de los LNH se originan de la línea celular B, y menos frecuentemente de la línea celular T, siendo esta última más frecuente en niños y adultos jóvenes^(1,2). Linfoma de células B es el más frecuente en países desarrollados, sin embargo otros tipos de linfoma son más frecuentes en otras

Correspondencia:

Dra. Katherine García M,
e-mail: ivanakgm@hotmail.com,
Teléfono: 2-288088.

Presentado en el II Congreso Nacional de Oncología realizado en Guayaquil en octubre/2007.

© Los Derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer.



áreas geográficas, por ejemplo la leucemia-linfoma T es más común en el Sudoeste de Japón y la cuenca caribeña y el linfoma de Burkitt es endémico entre niños en África Ecuatorial⁽³⁾.

Más de 54.000 nuevos casos de LNH fueron diagnosticados en USA durante el 2005 y 19.200 fallecimientos por esta causa. La edad media al diagnóstico está alrededor de los 65 años, sin embargo, puede ocurrir a cualquier edad. A pesar de que los LNH son raros en niños, LNH es más frecuente que la Enfermedad de Hodgkin en niños mayores de 15 años. Su incidencia y mortalidad se incrementa con la edad. LNH ocurre más frecuentemente en hombres que en mujeres, con una incidencia reportada en USA en hombres de aproximadamente 19 por 100.000 comparado con 12 por 100.000 en mujeres⁽⁴⁾.

La incidencia de esta enfermedad ha aumentado espectacularmente en la última mitad del siglo XX, y este incremento precedió a la aparición del SIDA, aunque éste ha contribuido en parte al aumento en los últimos años. Estudios de casos y controles sugieren que ciertos linfomágenos químicos presentes en herbicidas y pesticidas, pueden contribuir en parte al aumento de esta incidencia.

Los linfomas de células grandes primarios extranodales son comunes y ocurren en el 15-20% de todos los linfomas de células grandes. Los linfomas cutáneos de células T suponen una neoplasia infrecuente en USA, con alrededor de 1.000 nuevos casos diagnosticados cada año.

25% de todos los linfomas aparecen en sitios extraganglionares. La definición de linfoma primario extraganglionar en presencia de enfermedad nodal y extranodal permanece controversial; operacionalmente un linfoma puede ser considerado primario extranodal cuando, después de procedimientos de estadiaje rutinario no existe, o sólo mínimamente compromiso ganglionar, con un componente extranodal clínicamente dominante. La incidencia de éstos es variable entre los diferentes países del mundo y se encuentra entre 24 a 48%, poco se conoce acerca de la incidencia en países en desarrollo, en los cuales, sin embargo, parecen tener una elevada incidencia⁽¹⁾.

Los LNH agresivos comprenden un grupo, clínica y biológicamente heterogéneo de neoplasias, y de éstos el subtipo histológico más frecuente es el LNH difuso de células grandes B (DLBCL), que comprenden el 40% de todos los LNH,^(1,5,6) con una mediana de sobrevida de 1 año sin tratamiento. Este subtipo de linfoma aparece frecuentemente *de novo*, pero puede también aparecer como resultado de la transformación de muchos de los linfomas B de bajo grado, principalmente de los linfomas foliculares. Hay clara

evidencia de que en muchos casos el comportamiento clínico de ciertos DLBCL, puede ser determinados por la expresión de marcadores moleculares, lo cual mejora la habilidad para identificar a pacientes de alto riesgo, así como también identificar nuevas terapias. El manejo de los DLBCL ha cambiado drásticamente en los últimos años, ya que la incorporación rutinaria de anticuerpos monoclonales al tratamiento estándar de inducción ha mejorado la sobrevida global en la mayoría de los subgrupos de pacientes con DLBCL^(2,5,6,7).

El objetivo de esta revisión es conocer los datos de incidencia, características clínicas y el estado actual de los pacientes con Linfoma No Hodgkin admitidos en nuestro Instituto, además de evaluar la sobrevida global de los pacientes sometidos a tratamientos de Quimioterapia de primera línea con CHOP vs. R-CHOP.

Materiales y Métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo de 5 años de pacientes mayores de 16 años admitidos en el Hospital de SOLCA-Guayaquil, con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin, desde el 2002 al 2006. Se revisaron 404 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LNH, de las cuales se analizaron datos de incidencia, características clínico-patológicas, frecuencia de presentación de los diferentes subtipos de linfomas, para lo cual se utilizó en la mayor parte de los casos la clasificación REAL-WHO, a partir de la clasificación Working Formulation,^(8,9) el estadio Ann Arbor al momento del diagnóstico. Con el fin de evaluar respuesta al tratamiento de quimioterapia de primera línea, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad se incluyeron solamente los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea en nuestro Instituto. Hemos excluido de este grupo a aquellos que no recibieron tratamiento, a los que no completaron el tratamiento de primera línea, a los que recibieron tratamiento parcialmente fuera de nuestro Instituto, y a aquellos de los cuales no tenemos datos de respuesta al tratamiento, los criterios de respuesta se basaron en el reporte de un workshop internacional para LNH⁽¹¹⁾. Los datos se analizaron mediante el programa estadístico de SPSS v13.

Resultados.

Durante el 2002 al 2006 se recibieron 404 pacientes con diagnóstico de LNH. La mayoría procedieron de la provincia del Guayas (69,8%), desde las zonas urbanas (73%).

El sexo predominante fue el masculino, con una relación de 1,5:1. La edad promedio fue de 53,92 años, con un rango



entre 16 y 93 años.

Las características de los pacientes se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los Pacientes al Diagnóstico

Exposición a herbicidas	8,2%
Tamaño inicial del tumor o lesión	7,6cm (promedio)Rango: 0,8cm-21,20cm.
Tiempo promedio de la enfermedad al diagnóstico	4,8 meses
Cifras altas de LDH	62,3%
Afectación de médula ósea	11,3%
Infección por HIV	5,7%
Linfomas extranodales	39,6%

El Estadio Ann Arbor IV fue predominante, con un 32,9%, seguido por el estadio II (22,5%), IIE (14,9%) y III (19,6%). Una minoría de pacientes se encontró al diagnóstico en estadio I y IE (2,5% y 3,5% respectivamente), y los pacientes en estadio II se presentaron, la mayoría, con enfermedad Bulky.

Los linfomas se trataron de incluir en la mayor parte de los casos en la clasificación REAL-WHO, ^(8,9) a partir de la clasificación Working Formulation. Los linfomas de la línea celular B fueron el 85% (342), y de la línea celular T 11% (44), un 4% (18) de pacientes con diagnóstico de LNH, no pudieron clasificarse. Los linfomas indolentes B Y T representaron el 12,8%(52) de todos los linfomas, y el 87,2% (352) restante correspondieron a linfomas agresivos. La incidencia de linfomas foliculares en nuestro estudio es de 6,7%(27). Los DLBCL en nuestra revisión ocuparon el primer lugar con un 37,3% (151), y los linfoma MALT ocurrieron en sólo un 2,5% (10) de todos los pacientes con linfoma No Hodgkin.

39,6% (160) de casos fueron linfomas primarios extranodales, (Tabla 2), y el mayor porcentaje de éstos fueron linfomas difusos.

De los 404 pacientes con diagnóstico de LNH que ingresaron a este Instituto desde el 2002 al 2006, 13,1% fueron enviados de otro centro para tratamiento complementario.

Un 22,5% (91 pacientes) no recibieron tratamiento, y de estos, 24 pacientes fallecieron durante las dos primeras semanas de valorados en nuestro Hospital, unos incluso antes de que el informe de patología reporte el diagnóstico.

El estado actual del 61,1% del total de pacientes, es desconocido (Tabla 3).

Tabla 2. Linfomas Extranodales (160 pacientes)

		Frecuencia	%
S.N.C.	Cerebral	3	1,9
Cérvico-Facial Waldeyer	Amígdala	33	20,6
	Cavum	1	,6
	Lengua	1	,6
	Orofaringe	7	4,4
Cérvico-Facial No Waldeyer	Ocutorinosinusal	1	,6
	Retroocular	1	,6
	Rinofaringe	10	6,3
	Senos paranasales	1	,6
	Parótida	3	1,9
	Glándula submaxilar	1	,6
	Tiroides, hipofaringe	1	,6
	Conjuntiva	2	1,3
Tubo Digestivo	Hígado	6	3,8
	Bazo	2	1,3
	Gástrico	20	12,5
	Intestino delgado	3	1,9
	Colon	4	2,5
	Recto	1	,6
	Ano	2	1,3
Pleuro-Pulmonar	Pulmonar	2	1,3
	Pleural	1	,6
Genito-Urinario	Cérvico-uterino	2	1,3
	Ovario	2	1,3
	Riñón	1	,6
	Testículo	4	2,5
Piel y Partes blandas	Partes blandas	13	8,1
	Mama	4	2,5
	Cutáneo	21	13,1
Otras localizaciones	Escápula	1	,6
	Medula ósea	5	3,1
	Rodilla	1	,6
Total		160	100,0

Tabla 3. Estado Actual de los pacientes

	Frecuencia	%
VCE	19	4,7
VSE	56	13,9
PCE	177	43,8
PSE	29	7,2
F	82	20,3
D	41	10,1
Total	404	100,0

(VCE: vivo con enfermedad; VSE: vivo sin enfermedad; PCE: perdido con enfermedad; PSE: perdido sin enfermedad; F: fallecido; D: desconocido)



De 308 pacientes que iniciaron tratamiento de primera línea, 16,6% (51) abandonaron el tratamiento y en 13,3% (41), no se encontraron datos de respuesta al tratamiento.

De 301 pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia durante el curso de su enfermedad, 3,9% (12) fallecieron como consecuencia de complicaciones en el tratamiento de quimioterapia, la mayor parte de éstas fueron por sepsis durante el período de neutropenia.

Los pacientes evaluables para tratamiento fueron 170, las características clínicas de estos pacientes fueron similares a las de la población inicial.

Linfomas de bajo grado ocuparon un 8,3% (14); los foliculares 4,8% (8), el mayor porcentaje de pacientes correspondieron al linfoma difuso de células grandes B, en un 40% (68). Los linfomas T tuvieron una frecuencia de 11,3%(19).

El 48,1% (82) de los pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia entraron en Remisión Completa (Tabla 4).

Tabla 4. Respuesta al Tratamiento de Quimioterapia de primera línea

Protocolo Qt.					Total
	Remisión Completa	Remisión Parcial	Progresión	Sin Cambios	
CHOP	57	37	28	5	127
R-CHOP	16	8	1	2	27
CVP	2	1	1	1	5
R-CVP	2	2	0	0	4
Otros	5	0	2	0	7
Total	82	48	32	8	170

La sobrevida global a 5 años de los pacientes estuvo en un 30,4%.

En cuanto a la sobrevida global de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional^(10,12), observamos que los pacientes con bajo riesgo tuvieron una sobrevida a 5 años de 53,6%; con riesgo intermedio bajo: 35,9%; con riesgo intermedio alto: 19,6%; y pacientes con alto riesgo una sobrevida de solamente el 15,5% (en países desarrollados esta incidencia ocurre en el 73%, 51%, 43% y 26% respectivamente).

Si comparamos a los pacientes que recibieron tratamiento CHOP vs. R-CHOP, vemos que el mayor beneficio lo obtuvieron los pacientes que recibieron R-CHOP, con adición de casi un 15% en inducir una remisión completa cuando se la compara con CHOP sólo (59,3% vs. 44,9% respectivamente)

(Tabla 4), y una disminución en el porcentaje de recaídas en los pacientes que recibieron R-CHOP de 18,8% versus 31,6% en aquellos que recibieron CHOP.

El intervalo promedio entre Remisión Completa y Recaída fue de 11,7 meses con una desviación estándar de 9,09 meses, un rango mínimo y máximo de 1,08 y 37,71 respectivamente.

Si comparamos la intensidad de la dosis recibida por los pacientes tenemos que si la quimioterapia fue administrada en un período menor a 6 meses la mortalidad a largo plazo fue menor (16,4%) cuando se la compara con aquellos que la recibieron en un período mayor a éste que prácticamente la mortalidad se duplicó (31,3%), por refractariedad o por recaídas.

Discusión.

Siendo éste un estudio retrospectivo, nos encontramos con una serie de limitaciones, como era de esperarse: falta de datos, re-clasificación anatomopatológica, ya que algunos aún estaban encasillados según la clasificación Working Formulation, que actualmente con fines pronósticos y de tratamiento ya no se usa, por lo cual hubo que ajustarla a la clasificación actual.

Es interesante conocer que en nuestro Instituto los linfomas no Hodgkin, al igual que en otras series, es más frecuente los DLBCL, sin embargo los linfomas foliculares no le siguen en frecuencia, como esperaríamos encontrar en otras series donde ocupan el segundo lugar luego de los DLBCL⁽¹⁰⁾, sino más bien son una minoría, además que los linfomas extranodales presentan un porcentaje elevado.

En general, encontramos en nuestra serie de pacientes, un gran porcentaje de pacientes diagnosticados en estadios avanzados, con IPI de alto riesgo y con presentaciones histológicas agresivas en un 80%, los porcentajes de sobrevida de estos pacientes son muy inferiores a los encontrados en otras series, ya que según el IPI, observamos que los pacientes con bajo riesgo tuvieron una sobrevida de 53,6%; con riesgo intermedio bajo: 35,9%; con riesgo intermedio alto: 19,6%; y pacientes con alto riesgo una sobrevida de solamente el 15,5% (Fig. 1) en países desarrollados esta incidencia ocurre en el 73%, 51%, 43% y 26% respectivamente, lo que nos obliga a discutir sobre algunos aspectos socio-económicos y culturales. Encontramos que 22,5% de pacientes no recibieron tratamiento luego del diagnóstico, e incluso en algunos casos el diagnóstico histopatológico ocurrió luego del fallecimiento. No podemos asegurar que todos los pacientes que no recibieron tratamiento en nuestro hospital no lo hicieron en otra Institución, ya sea por razones logísticas o de otra índole, en todo caso tenemos que un 5,9% de pacientes fallecieron al diagnóstico, sin que por las condiciones de éstos pudieran acceder a un tratamiento.

A esto le sumamos que 16,6% de pacientes que iniciaron quimioterapia de primera línea abandonaron el tratamiento y un total de 61,1% abandonó el hospital antes, durante o después del tratamiento. Entre los pacientes que concluyeron la primera línea de tratamiento, una gran parte no cumplió con los intervalos entre ciclos de quimioterapia, lo cual resultó en incremento de la mortalidad a largo plazo, por enfermedad refractaria y recaídas.

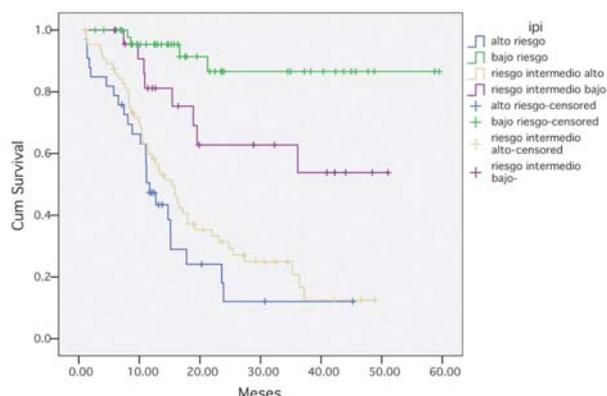


Fig1. Gráfico que muestra la supervivencia global de la serie.

La adición de Rituximab a la quimioterapia CHOP o CVP, resultó en un incremento de la sobrevida en un grupo pequeño de 31 pacientes que se pudieron someter a éste tratamiento.

Conclusiones.

Es urgente que iniciemos medidas de vigilancia y monitoreo, así como de programas de ayuda social, gubernamental y de educación para incentivar a que los pacientes lleguen en estadios tempranos, evitar la deserción, ya sea del tratamiento y/o del seguimiento, pues lo que estamos invirtiendo en diagnóstico e inicio del tratamiento, seguramente se está perdiendo al no contar con mecanismos de ayuda, para mantener los tratamientos y dar seguimiento a los pacientes.

Por otro lado, no podemos desconocer que estamos entrando a una nueva era de la terapéutica del cáncer, en la cual la terapia target ofrece el potencial para mejorar el control de la enfermedad con menor toxicidad.

Está ya establecido que la adición de Rituximab a la terapia estándar en LNH, en un subgrupo de pacientes, mejorará la sobrevida y va a disminuir la frecuencia de recaídas, por lo tanto es necesario poder ofrecerle a cada vez más pacientes este beneficio.

Bibliografía:

- 1.- Armitage JO, Cavalli F, Zucca E, Longo DL, Text atlas of Lymphomas. Revised ed. London: Martin Dunitz. 2002
- 2.- Abranson JS, SIP MA, Advances in the biology and therapy of DLBCL: moving toward a molecularly targeted approach. Blood, 15 Aug 2005 Vol106 N°4
- 3.- Fameli-Pavlyak M, DLBCL: Part I: towards homogeneity. Haematopathology 2005; 8(2): 201-204.
- 4.- Chan JC, The new world health organization classification of lymphomas: the past, the present, and the future. Hematological oncology 2001; 19: 129-150
- 5.- Dave SS, Wright G, et al, Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cell. Nejm nov 18, 2004, vol351 N°21
- 6.- Chesson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report o fan internacional workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin' lymphomas. J Clin Oncol 1999; 17:1244-1253
- 7.- The international Non-Hodgkin' Lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin' lymphoma. N Engl J Med 1993; 329:987-994
- 8.- Cvetkovic RS, Perry CM, Rituximab, a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. Drugs 2006; 66 (6): 791-820
- 9.- Ottensmeier C. The classification of lymphomas and leukemias. Chemico-biological interaction 135-136 (2001) 653-664.
- 10.- Coiffier B. State-of-the-art Therapeutics: Diffuse Large B-Cell Lymphomas. J Clin Oncol 2005; 23 : 6387-6393
- 11.- Chantada G, Ribeiro R. Non Hodgkin lymphomas in children. https://www.cure4kids.org/ums/onclopedia/case_detail/chapter/print.php
- 12.- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: non-Hodgkin lymphoma (version 1.2007)

