

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Los linfomas malignos

Conceptos de diagnóstico y tratamiento

* G. Grebe B.

GENERALIDADES

Tradicionalmente los linfomas eran definidos como tumores del sistema linfático, siendo hoy considerados más bien como neoplasias sólidas del sistema inmune o tejido linforreticular. Los componentes celulares del sistema linfático se encuentran diseminados en todo el organismo, a menudo en cercana asociación con los elementos del complejo monocito-macrófago y con el sistema hematopoyético. Ello explica que los linfomas pueden tener su origen en cualquier ubicación; obviamente las más frecuentes corresponden a órganos con mayor concentración de tejido linfático como son los ganglios linfáticos, amígdalas, bazo y médula hematopoyética. Algunas formas de linfoma conservan durante su evolución la forma tumoral, otros rápidamente se dispersan en la médula hematopoyética, invaden la sangre adquiriendo características de leucemia. Además, ciertos linfomas demuestran una selectiva afinidad por compromiso de ciertos órganos o tejidos: por ejemplo, la micosis fungoide que se caracteriza por un tropismo cutáneo; la leucemia a células velludas que preferentemente compromete el bazo y la médula.

La primera comunicación sobre linfomas malignos fue efectuada por Thomas Hodgkin en 1832, describiendo las características clínicas y macroscópicas de la necropsia en 7 casos. En 1865 Wilks publicó los ha-

llazgos clínicos y patológicos de 11 casos denominando la afección como Enfermedad de Hodgkin.

Stenberg en 1898 y Reed en 1902 describieron la histopatología de la Enfermedad de Hodgkin (EH) centrandó la descripción en la presencia de una célula gigante anormal que hoy se denominó célula de Reed-Stenberg. Esta célula ha sido estudiada exhaustivamente con miras a identificar su estirpe; hoy existen argumentos para estirpe de linfocito B, linfocito T y macrófago.

Existen diferentes formas de patológicas de EH lo que es importante identificación desde el punto de vista clínico por su trascendencia en el pronóstico. En la conferencia de Rye en New York se definió 4 subgrupos denominados:

1. con predominio linfocitario,
2. celularidad mixta,
3. esclerosis nodular y
4. con depleción linfocitaria.

El sistema linforreticular también es origen de otros procesos malignos que genericamente se denominan Linfomas no Hodgkin (LNH). Este grupo es heterogéneo definiendo a los diferentes tipos o categorías por la proliferación tumoral del tipo de célula del sistema inmune según los diferentes estados de maduración y además considerando el patrón de distribución en el tejido linfático ganglionar que puede ser de tipo nodular o folicular y difuso. Estas dos características histopatológicas constituyen la base de las diferentes clasificaciones de los LNH.

El ordenamiento en clasificación de los LNH no sólo

* Departamento Hematología-Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

deberá considerar los diferentes tipos celulares y las características histopatológicas sino que además traducción clínica en la evolución y pronóstico. Hoy existen varias clasificaciones que tratan de cumplir con estas normas; sin embargo, aún las más ampliamente utilizadas como la de Rappaport, la del grupo Kiel, la de Lukes y Collins no cubren totalmente las variables citológicas e histopatológicas reconocidas en la actualidad y no han sido universalmente aceptadas. Para resolver esta controversia el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) patrocinó un estudio internacional cooperativo para estructurar una nueva clasificación llamada Clasificación *Working Formulation* que finalmente agrupa en 3 grados los diferentes subtipos de LNH: de bajo, intermedio y alto grado de malignidad. El grupo de bajo grado de malignidad corresponde a aquellos linfomas constituidos por células más maduras, linfocitos o plasmocitos, o bien aquellos que demuestran una estructura folicular o nodular; los de alto grado están constituidos por células grandes, o inmaduras, y tienen una configuración histológica difusa. Dado que esta clasificación es utilizada universalmente por pocos años es aún recomendable identificar el tipo de LNH complementado con el sinónimo correspondiente a las clasificaciones más tradicionales.

DIANOSTICO

El diagnóstico de linfoma se basa en la demostración en tejido ganglionar o linfático de un patrón de proliferación tumoral del sistema linforreticular. Por ello es esencial que el patólogo esté lo suficientemente entrenado y capacitado para diferenciar una proliferación reactiva de un proceso tumoral y pueda reconocer además el tipo de linfoma, elemento trascendental para definir el tipo de estudio complementario, pronóstico y tratamiento. En este sentido influye también la actitud del cirujano frente a la biopsia debiendo seleccionar el sitio y tejido de biopsia más adecuado, y efectuar una disección cuidadosa y amplia para obtener una muestra que permita un estudio patológico completo y sea representativo del proceso tumoral.

Las manifestaciones clínicas de los linfomas son muy variadas y en general se pueden sistematizar como dependientes de la extensión del compromiso tumoral, de la infiltración de órganos y de la presencia o ausencia

de síntomas generales. Aunque el espectro de la patología linfoproliferativa es muy amplia la EH y los LNH comparten un número importante de aspectos clínicos. Ambas condiciones frecuentemente se presentan como adenopatía solitaria o adenopatías generalizadas. Existen, sin embargo diferencias en la forma de presentación entre ambos procesos neoplásicos; en pacientes portadores de EH es la regla la extensión de la enfermedad por vía linfática en forma ordenada y contigua, circunscrita a los ganglios linfáticos y el bazo. En cambio la mayoría de los LNH se presentan con enfermedad diseminada: por ejemplo sobre el 80% de los pacientes con linfoma linfocítico pobremente diferenciado nodular (bajo grado de malignidad) tienen compromiso de médula hematopoyética al diagnóstico. La diversidad en la extensión de enfermedad al diagnóstico de los diferentes linfomas resalta la importancia de la acuciosidad y veracidad del diagnóstico histológico, elemento esencial para planificar el estudio de extensión de la enfermedad lo que permitirá conocer su diseminación y así decidir el más adecuado y más efectivo tratamiento. El clínico, por lo tanto, debe tener amplios conocimientos del comportamiento biológico de los diferentes linfomas, reconocer sus diferentes formas de presentación y la predilección que tienen algunos linfomas por presentar compromiso de diferentes órganos o sistemas así como también manifestar síntomas generales como fiebre, sudoración, baja de peso o bien, complicaciones clínicas secundarias a trastornos inmunológicos: púrpura trombocito pénico, anemia autoinmune, gamopatía monoclonal etc. En este sentido se debe resaltar la mayor tendencia de algunos LNH de expresar precozmente compromiso extranodal, específicamente del tubo digestivo, sistema esquelético, sistema nervioso central especialmente en relación a infiltración de la médula hematopoyética, piel, pulmón, etc; a diferencia de la EH que compromete tardíamente estos territorios, salvo que sea por infiltración de vecindad, lo que confiere un pronóstico diferente.

Como hemos señalado la EH se presenta casi exclusivamente como enfermedad ganglionar, siendo las adenopatías cervicales y supraclaviculares las más frecuentes, sobre el 70% de los pacientes; las adenopatías axilares corresponden a aproximadamente a 15% y los ganglios inguinales solo constituyen el 10% de las formas de presentación. No existen caracteres semio-

lógicos patognomónicos de las adenopatías aún cuando la mayoría de las veces corresponden a ganglios indolores y aumentados de consistencia. Sólo el 25% de los pacientes presentan, además del crecimiento ganglionar, síntomas generales, denominados síntomas "B". En aquellos se incluyen la sudoración nocturna, baja de peso y fiebre que infrecuentemente se presenta con las características de fiebre de Pel-Ebstein. El prurito ha sido asociado a la EH, sin embargo, es muy poco frecuente, no constituye un síntoma de mal pronóstico y no se asocia a enfermedad diseminada.

El estudio de extensión en los linfomas y específicamente en Hodgkin constituye un elemento esencial en la evaluación de estos pacientes.

La definición de la extensión de la enfermedad al diagnóstico no es un ejercicio académico ya que constituye la base en que se sustenta la decisión terapéutica. Además, es de gran valor para efectuar la reevaluación de la enfermedad al finalizar el tratamiento al demostrar ausencia o persistencia de enfermedad en las áreas inicialmente comprometidas, lo que es determinante en el pronóstico.

El estudio de extensión comprende elementos clínicos y de laboratorio convencionales y sistemas de exploración que específicamente pretenden pesquisar compromiso por enfermedad en territorios de tejido linfático no demostrables por la semiología clínica o de laboratorio rutinario.

En la tabla siguiente se presenta el esquema de evaluación diagnóstica:

1. Anamnesis: específicamente definir la presencia de fiebre, sudoración nocturna, baja de peso.
2. Examen físico completo: examen cuidadoso de todos los territorios ganglionares superficiales, del hígado, bazo y anillo de Waldayer.
3. Exámenes de laboratorio: hemograma, recuento de plaquetas. Eritrosedimentación, función hepática y renal, fosfatasas alcalinas.
4. Radiografía de tórax.
5. Linfografía retroperitoneal o bien como alternativas ecotomografía abdominal o scanner de abdomen.
6. Cintigrafía hepato-esplénica.
7. Biopsia de médula ósea.
8. Laparatomía de extensión con esplenectomía en pacientes seleccionados.
9. Estudios opcionales y dirigidos: cintigrafía ósea,

tomografía de tórax o scanner de tórax, evaluación inmunológica, biopsia o estudio citológico de otros órganos cuyo compromiso es sugerido por la evaluación clínica.

Siguiendo este esquema es posible obtener un estudio de extensión bastante fiel a la realidad y clasificar, siguiendo el sistema propuesto por la conferencia de Ann Arbor, en 4 estadios y que sea utilizado universalmente en los pacientes portadores de EH como de LNH.

CLASIFICACION ANN ARBOR EN ESTADIOS DE EXTENSION

- Estadio I: compromiso de una región ganglionar.
 Estadio II: compromiso de 2 o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma.
 Estadio III: compromiso de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma, con o sin compromiso esplénico.
 Estadio IV: compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin compromiso ganglionar.

La presencia (B) o ausencia (A) de: fiebre, sudoración nocturna y baja de peso mayor de 10% del peso corporal se consigna junto al estadio correspondiente. La letra E junto al estadio correspondiente define el compromiso de un sitio extralinfático por extensión directa más que por diseminación hematogena.

Existe una asociación entre algunos subtipos de linfomas y grado de extensión de la enfermedad al diagnóstico así como también con alguna localización regional. Es así que es frecuente el compromiso de ganglios mediastínicos en la variedad esclerosis nodular de la EH y en el linfoma linfoblástico; el compromiso intestinal en el linfoma de Burkitt; estadio avanzado en EH, variedad depleción linfocitaria y en los LNH de bajo grado de malignidad.

TRATAMIENTO

En las dos últimas décadas el pronóstico de los linfomas ha experimentado notables cambios; la identificación de factores pronósticos dependientes tanto del subtipo patológico como de la extensión de la enfermedad al diagnóstico ha permitido diseñar esquemas de tratamiento más efectivos con menor morbilidad. Es

hoy posible ofrecer tratamiento potencialmente curativo para los pacientes portadores de EH, aún en estadios avanzados; también ha habido un incremento significativo de la sobrevida de los pacientes con LNH, aún en algunos de ellos, obtener curación. Para lograr estos objetivos, junto con contar con un adecuado y complejo bagaje de técnicas y procedimientos de Laboratorio General, de Patología y Radiología para una identificación correcta del linfoma y su real extensión, el clínico especialista debe tener amplios y profundos conocimientos para decidir y seleccionar el más adecuado entre la diversidad de sistemas vigentes de tratamientos, conocer sus variados efectos tóxicos y así ejercer una vigilancia y control oportuno de ellos. Además, en los últimos años han proliferado los ensayos clínicos que utilizan una compleja combinación de fármacos, a menudo asociada a radioterapia cuyos resultados podrían ser considerados como ventajosos sin haber sido comparados científicamente con los tratamientos tradicionales. El análisis de resultados promisorios deben ser interpretados con cautela en ausencia de estudios realizados en forma de ensayos controlados, al existir diferencias en la selección de pacientes, en la evaluación de extensión de enfermedad, y presencia de factores que inciden en el pronóstico.

Específicamente en enfermedad de Hodgkin en las últimas 2 décadas, se ha acumulado una importante información y experiencia referente a la historia natural de la enfermedad y la excelente respuesta terapéutica obtenida mediante las diferentes modalidades de tratamiento: radioterapia, quimioterapia, y tratamiento combinado, con un ya prolongado tiempo de observación y seguimiento lo que ha permitido identificar la morbilidad relacionada, así como nuevos factores pronósticos. En la actualidad constituye una tarea esencial para el especialista saber discriminar entre las distintas oportunidades terapéuticas para ofrecer aquella estrategia mejor que permita obtener el mayor índice de curación de enfermedad con una toxicidad mínima o moderada. Esta preocupación también compromete a sistemas o procedimientos de estudio que fueron rutina en un pasado cercano, como es la indicación de laparatomía de extensión, que sin duda fue un importante aporte para el conocimiento de la enfermedad y cuya realización hoy está superada a protocolos de ensayo terapéutico o bien a la necesidad de una rigurosa evalua-

ción de la extensión en presentaciones de enfermedad localizada que podrían ser tratadas con radioterapia curativa y circunscrita a la región ganglionar comprometida y regiones adyacentes.

Con respecto al complejo heterogéneo de los LNH constituye muchas veces un campo controvertido la elección del sistema de tratamiento dado los diferentes subtipos histopatológicos de agresividad y progresión variada, el frecuente compromiso extraganglionar así como el empleo de diferentes sistemas de evaluación del grado de diseminación de enfermedad al diagnóstico lo que dificulta el análisis de resultados o las distintas modalidades de tratamiento.

En general, se puede señalar que los LNH de bajo grado de malignidad que frecuentemente al diagnóstico se presentan en forma diseminada su sobrevida promedio es larga, independientemente de haber obtenido remisión completa de la enfermedad y es indiferente según sean tratados con quimioterapia intensiva, tratamiento combinado, o monoterapia paliativa; más aún en situaciones poco sintomáticas el tratamiento puede ser postergado por meses o años, manteniendo una actitud de observación de progresión de enfermedad.

Los LNH de alto grado de malignidad en general deben ser tratados con quimioterapia intensiva y la prolongación de sobrevida y eventual curación es dependiente de la obtención de remisión completa. En la actualidad solo el 20-40% de los pacientes que obtienen remisión completa están vivos a los 2 años y la posibilidad de recaer después de este período sería bastante pequeña. En estos pacientes la radioterapia podría ser efectiva en aquellos que tuvieran con seguridad enfermedad localizada lo que ha sido demostrado por algunos autores.

En resumen, los avances científicos y tecnológicos experimentados por la Medicina en las dos últimas décadas han modificado significativamente el pronóstico de los pacientes portadores de linfoma. En ello ha influido especialmente el progreso en el conocimiento de la biología de la célula maligna, el desarrollo en equipos y técnicas de radioterapia, el descubrimiento de fármacos que utilizados en forma combinada son efectivos sobre la enfermedad, el diseño y aplicación de técnicas de evaluación de extensión de enfermedad así como la implementación de técnicas inmunohistoquímicas e histopatológicas que aplicadas en la

patología linfocítica han permitido identificar en forma más precisa y uniforme los diferentes subtipos de linfoma. De esta manera se puede comprender que el manejo de esta patología debe ser de responsabilidad de un grupo de especialistas calificados y capacitados para: diseñar un complejo sistema de evaluación clínica, entrenado para decidir, indicar y evaluar modalidades de tratamiento generalmente complejas, en estricta colaboración con especialistas en patología con amplia experiencia en patología ganglionar y por último apoyado por sistemas de estudio radiológico y de laboratorio que permitan efectuar la evaluación de extensión adecuada. Por lo tanto, el médico general o especialista deberá cuidadosa y honestamente considerar si su propia experiencia como las condiciones técnicas locales son adecuadas para lograr las expectativas que hoy ofrece la medicina a estos pacientes; si no es así, constituye una sabia y honrada actitud derivar esta patología a un centro especializado.

BIBLIOGRAFIA

1. Aisemberg, A.D.: The management of Hodgkin's disease. *N.Engl J. Med.* 299:1228-1231, 1978
2. Breiman, R.S.; Castellino, R.A.; Harell, G.S.; Marshall, W.H.; Glatstein, E.; Kaplan, H.S.: CT-pathologic correlations in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Radiology* 126:159-166, 1978
3. Coleman, C.N.; Williams, C.J.; Flint, A.; Glatstein, E.J.; Rosenberg, S.A.; Kaplan, H.S.: Hematologic neoplasia in patients treated for Hodgkin's disease. *N. Eng J. Med.* 297:1249-1252, 1977
4. De Vita, V.T.; Simon, R.M.; Hubbard, S.M.; Young, R.C.; Berard, C.W.; Moxley, J.H.; Frei, E.; Carbone, P.P.; Canellos, G.P.: Curability of advanced Hodgkin's disease With chemotherapy. *Ann Int Med.* 92:587-595, 1980
5. De Vita, V.T.; Jr., Lewis, B.J.; Rozenzweig, M.; Muggia, F.M.: The chemotherapy of Hodgkin's disease: past experience and future directions. *Cancer* 42: 979-990, 1978
6. Desforges, J.F.; Rutherford, E.J.; Puro, A.: Hodgkin's Disease. *N.Eng J. Med.* 301: 1212-1222, 1979.
7. Glatstein, E.: Radioterapy in Hodgkin's disease. Past achievements and future progress. *Cancer* 39: 837-841, 1977.
8. Jones, S.E.; Fuks, A.; Bull, M et al.: Non Hodgkin's lymphomas IV: Clinicopathologic correlation in 405 cases. *Cancer* 31: 806-823, 1973.
9. Kaplan, H.S.: Hodgkin's disease: unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis. *Cancer* 45: 2439-2474, 1980.
10. Keller, A.R.; Kaplan, H.S.; Lukes, R.J.; Rappaport, H.: Correlation of histopathology and other prognostic indicators in Hodgkin's disease. *Cancer* 22: 487-499, 1968.
11. Nathwani, B.N.; Kim, H.; Rappaport, H.; Solomon, J.; Fox, M.: Non-Hodgkin's lymphomas: a clinicopathological study comparing two classifications. *Cancer* 41: 303-325, 1978.
12. Rodriguez, V.; Cabanillas, F.; Burgess, et al: Combination chemotherapy in advanced (non-hodgkin) malignant lymphoma. *Blood* 49: 325-333, 1977.
13. Rosenberg S.A.: The management of Hodgkin's disease. *N.Eng J. Med* 299: 1246-1247, 1978.
14. Sweet, D.L.; Kinnealey, A.; Ultmann, J.E.: Hodgkin's disease: problems of staging. *Cancer* 42: 957-970, 1978.
15. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 49: 2112-2135, 1982.
16. Ultmann, J.E.; De Vita, V.T.: Hodgkin's disease and other lymphomas in: Harrison's principles of Internal Medicine, Isselbacher K.J., Adams R.D., Braunwald E., Petersdorf R.G., Wilson J.E., eds New York: *McGraw-Hill*, 1980 pp 1633-1647.