

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

FACULTAD DE MEDICINA

**LINFOMAS NO HODGKIN EN LA PROVINCIA
DE SANTA CRUZ DE TENERIFE**

MARTA LLANOS MUÑOZ

1998

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Interna

TESIS DOCTORAL

**LINFOMAS NO HODGKIN EN LA PROVINCIA
DE SANTA CRUZ DE TENERIFE**

presentada para obtener el grado de
Doctor en Medicina y Cirugía por

MARTA LLANOS MUÑOZ

Junio de 1998

DON JAVIER DORTA DELGADO, DOCTOR EN MEDICINA Y
JEFE DE SECCIÓN DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL COMPLEJO
HOSPITALARIO NUESTRA SEÑORA DE LA CANDELARIA

CERTIFICO :

Que Doña Marta Llanos Muñoz, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL: "LINFOMAS NO HODGKIN EN LA PROVINCIA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE".

Revisado el trabajo estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado, en Santa Cruz de Tenerife, el día 7 de mayo de 1998.

Fdo: Dr. J. Dorta Delgado

PROF. DR. NORBERTO BATISTA LÓPEZ, PROFESOR TITULAR DE ONCOLOGÍA MÉDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Y JEFE DE SECCIÓN DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

CERTIFICO :

Que Doña Marta Llanos Muñoz, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL: "LINFOMAS NO HODGKIN EN LA PROVINCIA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE".

Revisado el trabajo estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado, en La Laguna, el día 7 de mayo de 1998.

Fdo: Prof. Dr. N. Batista López

PROF. DR. HUGO ÁLVAREZ-ARGÜELLES CABRERA, PROFESOR TITULAR DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA Y MÉDICO ADJUNTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

CERTIFICO :

Que Doña Marta Llanos Muñoz, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL: "LINFOMAS NO HODGKIN EN LA PROVINCIA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE".

Revisado el trabajo estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado, en La Laguna, el día 7 de mayo de 1998.

Fdo: Prof. Dr. H. Álvarez-Argüelles

A mi madre, por sus enseñanzas en el campo científico* y humano.

A mi padre, por introducirme en el arte de la medicina y la música.

*María Muñoz Vega. Agluconas de la Scrophularia Smithii Wydler. La Laguna, S/C de Tenerife: Universidad de La Laguna, 1960.

Este trabajo se ha realizado con una beca de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer “Convocatoria 1996-1997” de ayudas a proyectos y becas de investigación cancerológica.

AGRADECIMIENTOS

A Berto Batista, por su confianza, apoyo y amistad.

Al Dr. Javier Dorta, por su empuje y conocimientos.

Al Dr. Hugo Álvarez-Argüelles, por sus enseñanzas en la histopatología.

Al Dr. Francisco Cáceres, por su gran dedicación y consejos matutinos.

A Manolo Morales, por ser el impulsor de este trabajo y su amistad.

Al Dr. López López, por sus enseñanzas y prácticos consejos en el manejo de los linfomas, y en la oncología en general.

Al Dr. Manuel García Viera, por el envío personalizado de algunos bloques de parafina.

A Pilar Pérez Molina, por su colaboración en la realización de las técnicas de laboratorio.

A Jorge Martínez Robles, por la realización de las técnicas de laboratorio.

Al personal del Archivo del Hospital Universitario de Canarias, por su eficiencia en el trabajo y trato cordial.

A la Dra. Puri Villar, por su colaboración en la actualización de los datos de las historias.

A Alejandro Jiménez Sosa, por sus enseñanzas y asesoramiento en el estudio estadístico.

A Juana y Fina por su compañerismo.

A Remedios Alemán, por todo.

ÍNDICE

<i>I.- INTRODUCCIÓN</i>	1
Definición	2
Revisión histórica	3
Epidemiología	7
Etiología	11
Patogenia	18
Histopatología	25
Presentación e historia natural	30
Estadificación	32
Factores pronósticos	36
Tratamiento	46
<i>II.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS</i>	52
<i>III.- PACIENTES Y MÉTODOS</i>	54
<i>IV.- RESULTADOS</i>	74
Estudio descriptivo	75
Incidencia	80
Análisis univariado	104
Análisis multivariado	168
Estudio histopatológico	175
<i>V.- DISCUSIÓN</i>	207
<i>VI.- CONCLUSIONES</i>	221
<i>VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	225

ABREVIATURAS

- ALK:** Kinasa del linfoma anaplásico.
- BSAP:** Factor de transcripción específico de células B.
- CAM:** Molécula de adhesión celular.
- CD:** Racimos (clusters) de diferenciación.
- CHOP:** Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona.
- CHOP-BLEO:** Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona, Bleomicina.
- CVP:** Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona.
- ECOG:** Grupo Oncológico Cooperativo del Este.
- HLA:** Antígenos de histocompatibilidad.
- IC:** Intervalo de confianza.
- IDA:** Intensidad de dosis administrada.
- Ig:** Inmunoglobulinas.
- IL:** Interleuquinas.
- IPI:** Índice pronóstico internacional.
- HTLV-I:** Virus linfotrópico de células T humanas tipo I.
- LDH:** Enzima láctico deshidrogenasa.
- LNH:** Linfoma no Hodgkin.
- LN5:** Anticuerpo monoclonal, marcador histiocítico.
- MALT:** Tejido linfoide asociado a mucosa.
- NK:** Natural killer.
- NPM:** Gen de la fosfoproteína nuclear.
- PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.
- R.E.A.L:** Revisión europea americana de linfomas.
- RR:** Riesgo relativo.
- SG:** Supervivencia global.
- SIDA:** Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida.
- SLE:** Supervivencia libre de enfermedad.
- SM:** Supervivencia mediana.
- TASPE:** Trasplante autólogo de células de sangre periférica.

TC: Tomografía computerizada.

T-TIL: Linfocito infiltrante tumoral T.

VCA: Antígeno de cápside viral.

VEB: Virus de Epstein-Barr.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

WF: Formulación de Trabajo.

WHO: Organización Mundial de la Salud.

I.-INTRODUCCIÓN

Definición

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son neoplasias malignas de los componentes celulares del sistema inmune y sus precursores. Al ser considerados como grupo, estos tumores presentan muchos rasgos en común, sin embargo, también reflejan la diversidad de las células normales de las que provienen, mostrando un amplio abanico de características clínicas y biológicas diferenciadas. Bajo el término de LNH se agrupa un conjunto de entidades nosológicas ciertamente heterogéneo; quizá no exista otra enfermedad neoplásica con un espectro tan amplio de comportamientos clínicos y biológicos.

El término de LNH comprende un conjunto de enfermedades que comparten un origen común con el sistema linfoide, con unas características patogénicas similares y que tienen, a pesar de una historia natural diversa, similitudes en el planteamiento de su estudio clínico y en su orientación terapéutica básica, en la que jugará un papel fundamental el uso de la quimioterapia¹.

Revisión histórica

El origen del concepto moderno de los LNH se remonta a las décadas centrales del siglo pasado, si bien, han transcurrido más de cien años de confusión acerca de los diferentes términos usados, reflejo de la evolución conceptual y del mayor conocimiento de la biología de estas enfermedades. A lo largo de la historia se ha empleado conceptos y términos diferentes en distintos países del mundo, en ocasiones simultáneamente, lo que entraña una dificultad adicional para la comprensión de su evolución histórica².

La primera descripción de una enfermedad que consistía en un aumento de volumen de los ganglios linfáticos y del bazo fue en 1666, por Malpigio³. Las siguientes descripciones esporádicas de casos en los que se observó un crecimiento generalizado de los ganglios linfáticos, a menudo asociado a esplenomegalia, de causa desconocida y de curso fatal, se produjeron en los últimos años del siglo XVIII y en la primera mitad del siglo XIX, siendo debidas, entre otros, a Cruickshank, Thomas Hodgkin, Wunderlich, y Trousseau⁴⁻⁷. A lo largo de estos años se usaron diversos términos descriptivos, en Inglaterra se extendió el uso de *Enfermedad de Hodgkin*, en Francia *l'Adenie* y en Alemania *Pseudoleukämie*². Estas denominaciones incluían todos los linfomas malignos, tanto a lo que conocemos actualmente por enfermedad de Hodgkin como a los LNH. Se basaban en descripciones clínicas o de patología macroscópica, desconociéndose aún la diversidad histopatológica de las mismas.

En 1863, Virchow⁸ usó el término de *Lymphosarkoma* para describir un grupo de neoplasias linfoides de curso fatal que ocurría en ausencia de células malignas en la sangre. Fue Bilothe⁹, en 1871, el que acuñó la expresión Linfoma Maligno, aunque su uso no se generalizó hasta bien entrado nuestro siglo.

Treinta años después de Virchow, Kundrat¹⁰ rescató el nombre de *Lymphosarkoma* y lo actualizó para referirse a un trastorno maligno del sistema linfoide con una afectación inicial limitada. Reservó la expresión *Lymphosarkomatosis* para designar los casos de progresiva diseminación, separándolo de la pseudoleucemia, en la que habría una extensa diseminación inicial del proceso, con afectación masiva de hígado y bazo. No todos los autores compartieron el criterio de Kundrat y así, por ejemplo, Dreschfeld¹¹ pensaba que ambas, linfosarcoma y pseudoleucemia eran parte del mismo proceso llamado enfermedad de Hodgkin. Estableció una forma aguda, que se relacionaba con el linfosarcoma/Linfosarcomatosis y una forma crónica, que se correspondería con la pseudoleucemia.

A lo largo de la primera parte del siglo XX, la histopatología fue estableciéndose como disciplina clave en el diagnóstico médico. En estos años fueron reconociéndose nuevas entidades que se encuadraron bajo el término de Linfosarcoma. Aunque no se propusieron clasificaciones, muchos patólogos reconocieron que el Linfosarcoma era en realidad un grupo de enfermedades.

En 1913, James Ewing¹² describió los tumores de células reticulares del ganglio linfático, siendo Oberling¹³ el que introdujo en 1928 el término de Reticulosarcoma y Reticuloendoteliosarcoma, para definir a aquellas neoplasias de células gigantes que no tenían la apariencia morfológica de las células linfoides y que, según ambos autores, debían derivar de las células reticulo-endoteliales del ganglio linfático y de la médula ósea. En 1930, Roulet¹⁴ desarrolló los criterios del *Retothelsarkom* o Sarcoma de Células Reticulares, para él derivado de las células de soporte del ganglio linfático y no de las células endoteliales, recomendando el abandono del término de Reticuloendoteliosarcoma.

A finales de los años 30, la mayor parte de los patólogos denominaban Linfoma a las variedades compuestas predominantemente por células de hábito linfoide y tamaño pequeño, y Reticulosarcoma al grupo de tumores compuestos por células grandes.

En 1912¹⁵ fue reconocida la existencia de linfomas con una arquitectura histológica nodular o folicular, pero no fue considerada hasta las descripciones independientes de Brill¹⁶ et al y Symmers¹⁷ sobre pacientes con linfadenopatías y esplenomegalia en los que el estudio histológico revelaba folículos linfoides agrandados. Aunque inicialmente la consideraron como una enfermedad benigna, la descripción de casos con evolución rápidamente progresiva hizo aceptar su carácter maligno dentro de los linfomas. Gall¹⁸ et al describieron en 1941, cuatro formas de linfomas foliculares: tipo I compuesto por folículos con células pequeñas; tipo II formado por folículos con una población celular mixta de células pequeñas y grandes; tipo III folículos con células grandes y tipo IV en los que la confluencia de los folículos hacía difícil el diagnóstico. Si embargo, los linfomas foliculares no fueron clasificados con claros criterios diagnósticos hasta los trabajos de Rappaport¹⁹, en 1956, que los denominó Linfomas Nodulares.

El primer esquema de clasificación fue publicado por Gall y Mallory²⁰ en 1942 basado en 618 pacientes. Posteriormente se realizaron diferentes intentos de clasificación, entre los que cabe destacar el de Gall y Rappaport²¹ publicado en 1958, y que fue la base de la clasificación de Rappaport¹⁹. Esta última fue la primera clasificación que consiguió un amplio consenso de uso, sobre todo en EEUU, y muchos de sus conceptos están vigentes todavía hoy. En la siguiente tabla (tabla I.1) se muestran los diferentes tipos de LNH y sus correlaciones.

Tabla I.1. Evolución histórica de los sistemas de clasificación

Gall y Mallory	Gall y Rappaport	Rappaport
Linfocítico	Linfocítico bien diferenciado	Linfocítico bien diferenciado
Linfoma linfoblástico	Linfocítico pobremente diferenciado Histiocítico/linfocítico	Linfocítico pobremente diferenciado Histiocítico mixto/Linfocítico
Linfoma de la célula madre	Reticulosarcoma Histiocítico	Histiocítico
Linfoma clasmotocítico		
Linfoma folicular	Todos los anteriores	Todos los anteriores

Con posterioridad a ésta surgieron otras clasificaciones que comentaremos en el apartado dedicado a la histopatología.

El tratamiento de los LNH ha experimentado un cambio espectacular en las últimas décadas. Hasta el desarrollo de los tratamientos oncológicos modernos, el arsénico en la forma de la solución de Fowler, fue usado frecuentemente en los pacientes con LNH. En los años 30 y 40 el uso de la radioterapia en los LNH no fue satisfactorio, Gall et al¹⁸ observaron que los linfomas foliculares respondían mejor a la radioterapia, con un 65% de respuestas, mientras que los linfosarcomas o reticulosarcomas sólo respondían un 10% de los casos. En 1947 Wintrobe²² comunicó el efecto beneficioso de la Mostaza Nitrogenada en 4 de 11 pacientes con LNH. Galton²³ introdujo, en 1955, el clorambucilo. Fue en la década de los 70 cuando se publicaron los resultados de las combinaciones de quimioterapia con un papel potencialmente curativo.

Epidemiología

La incidencia del LNH es muy variable entre unos países y otros, pero se aprecia un aumento global y progresivo en el mundo²⁴⁻²⁶.

La tasa de incidencia de LNH más alta del mundo es la de EEUU. Los LNH constituyen el 8º tumor en incidencia y el 6º en mortalidad por cáncer. La mortalidad por linfomas y otras neoplasias linfoides (incluida la enfermedad de Hodgkin y el mieloma múltiple) se ha incrementado en un 17,3% desde 1970 a 1993, a pesar de la disminución de mortalidad de la enfermedad de Hodgkin²⁷. Debido a la presentación en edades tempranas y el número de años perdidos por esta enfermedad, el LNH es el 4º cáncer con repercusión económica en EEUU²⁸. La incidencia anual ajustada por edad en EEUU en el período 1990-94 fue de 15,5 por 100.000 habitantes, ha aumentado en un 80,6% entre 1973 y 1994, a un ritmo de 3,2% por año²⁶.

A EEUU le sigue en incidencia Canadá. En Europa las tasas de incidencia son más altas en Suiza y países del norte, en España, Alemania y Polonia son inferiores. En Asia las tasas de incidencia son menores aunque el incremento es similar en Bombay, Japón y China, al de Norteamérica y Escandinavia. Las tasas en Sudamérica son intermedias entre Asia y Norteamérica, con una tendencia al incremento. En general, la incidencia del LNH está aumentando en todos los registros, con diferentes incrementos, en ningún país se observó un descenso de la misma²⁹ (Tabla I.2).

Tabla I.2. Incidencia media anual ajustada por edad por 100.000 habitantes del LNH, 1983-87²⁵

	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>
AMÉRICA		
EEUU (blancos)	13,6	8,9
Canadá	12,0	8,7
Ecuador, Quito	8,2	7,6
EUROPA		
Suiza, Ginebra	11,2	6,2
Suecia	9,3	5,9
Noruega	8,1	6,1
Finlandia	8,1	5,8
Dinamarca	8,0	5,6
Francia, Calvados	8,3	6,0
Italia, Florencia	7,8	5,4
U.K.	7,1	4,8
España, País Vasco	6,4	4,5
España, Tarragona	5,4	3,4
España, Granada	4,8	2,6
España, Murcia	5,8	3,8
España, Navarra	7,5	4,7
España, Zaragoza	5,1	3,5
Alemania	5,6	3,6
Polonia, Cracovia	4,7	2,7
ASIA		
Japón, Hiroshima	5,8	4,2
China, Shangai	3,9	2,2
India, Bombay	3,7	2,3

- **Incidencia según el sexo:** Los LNH son más frecuentes en el hombre, aunque en los últimos años la incidencia entre las mujeres presenta un aumento más acusado y rápido hasta igualarse prácticamente la relación hombre: mujer³⁰.
- **Incidencia según la raza:** Las diferencias de incidencia en función de la raza han sido bien estudiadas en EEUU. El LNH es más frecuente en la raza blanca que en la raza negra y asiática. La tasa en la raza blanca es un 49% mayor que en la negra, 54% mayor que en japoneses americanos y 27% mayor que en chinos americanos. Las diferencias también se observan en mujeres: 43%, 54% y 39% respectivamente²⁶. No podemos olvidar que estas diferencias pueden ser debidas a los distintos estratos socioeconómicos, que pueden ocasionar un menor número de diagnósticos entre las clases más bajas.
- **Incidencia según la edad:** Los LNH muestran una incidencia creciente con la edad en todos los países. En EEUU el mayor pico se produce entre los 60-64 años para los hombres y entre los 70-74 años para las mujeres, al igual que en otros países occidentales^{26,30}. La media de edad ha ido aumentando en las dos últimas décadas³¹. La incidencia entre hombres de 75 o más años de edad ha aumentado entre un 300-400% entre 1945-90 en EEUU²⁹. Las tasas de incidencia en varones entre 20 y 50 años son particularmente altas en los últimos años en las áreas epidémicas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como la de San Francisco/Oakland²⁶. Se observa un incremento del LNH en la población afecta del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), multiplicándose por 100 el riesgo relativo en esta población ³².

- **Incidencia según la localización:** La localización extraganglionar ha aumentado más rápidamente que la ganglionar en las últimas dos décadas. Entre 1974 y 1988 el incremento de LNH extraganglionares fue del 3 al 6,9% por año, mientras que en los ganglionares fue del 1,7 al 2,5% por año. Los lugares de presentación extraganglionar más frecuentes son: gástrico, intestinal y cutáneo. La afectación cerebral y ocular se han incrementado en un 244% y 140% respectivamente. La afectación del sistema nervioso central está aumentando tanto en la población con SIDA como en la población sin él²⁹.
- **Incidencia según la histopatología :** Entre 1978-90 la incidencia de los linfomas de alto grado ha aumentado mucho más que los de bajo grado. El mayor aumento se observa en los linfomas difusos de células grandes según la clasificación de la Working Formulation. El linfoma difuso de células pequeñas hendidas es el único que ha disminuido, probablemente por el cambio en los criterios diagnósticos³¹.

El LNH está aumentando a escala mundial. Este incremento de la incidencia obedece a varias razones. Entre ellas se encuentran el aumento del SIDA, así como la mejoría en el diagnóstico. Entre el 10-15% de casos diagnosticados de enfermedad de Hodgkin en la década de los 70 son LNH, y entidades como la linfadenopatía angioinmunoblástica y los pseudolinfomas son reconocidas como formas de LNH³³. No obstante, junto a estas razones y a los factores causales conocidos, se unen otros factores ambientales que podrían explicar este incremento y que trataremos en el apartado de la etiología.

Etiología

La causa de los LNH es desconocida. Se han asociado una gran variedad de alteraciones de la inmunidad, infecciones y agentes químicos y físicos a un mayor riesgo de desarrollar un LNH.

Alteraciones de la inmunidad

Los LNH derivan del sistema inmune, por lo que no es sorprendente que desórdenes asociados con la regulación anormal de los linfocitos presenten un incremento en la incidencia de los LNH. Los LNH que se desarrollan en el seno de una inmunodeficiencia tienen puntos en común, suelen ser de estirpe B, difusos, con frecuencia de localización extraganglionar, se presentan como una enfermedad diseminada con comportamiento agresivo, y con frecuencia se asocian a la infección por el virus Epstein-Barr (VEB)³⁴.

• Inmunodeficiencia primaria:

- Enfermedades congénitas como el síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X, ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia variable común o la inmunodeficiencia severa combinada, desarrollan neoplasias hasta en un 25%, de las que más del 50% son LNH³⁴.
- Entre los supervivientes de la enfermedad de Hodgkin el riesgo de padecer un LNH se multiplica por 20. Este incremento del riesgo no parece deberse sólo al tratamiento recibido sino a defectos en la inmunidad e infecciones por el VEB³⁵.

- **Inmunodeficiencia adquirida:**

- El tratamiento inmunosupresor postrasplante incrementa el riesgo de LNH 46 veces más que en la población general. Se relaciona con el uso de la azatioprina y ciclosporina. Los LNH asociados a la azatioprina muestran una predilección por el cerebro, afectándolo en la mitad de los casos³⁶.
- El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) incrementa el riesgo de presentar un LNH, la tasa de incidencia es del 5,6% por paciente/año, sustancialmente mayor que en la población general (0,015%). El riesgo se incrementa con el tiempo. Se prevé que en los próximos años más del 25% de los casos de LNH obedecerán a la infección por el VIH. El VIH no parece ser el agente causal del LNH sino la inmunosupresión que produce³⁷.

- **Enfermedades autoinmunes:**

- La tiroiditis de Hashimoto predispone la aparición de un linfoma tiroideo de bajo grado, tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosa). Un 23-56% de los linfomas tiroideos tienen como antecedente una tiroiditis de Hashimoto²⁸.
- En la artritis reumatoide se observa un aumento en la incidencia del LNH, aún en ausencia de tratamiento inmunosupresor. El riesgo relativo de presentar un LNH en pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento inmunosupresor es de 2,5 y tratados con azatioprina o ciclofosfamida el incremento es 10 veces mayor³⁶.
- En el síndrome de Sjögren el riesgo de padecer un LNH es 35 veces mayor y si se administra tratamiento inmunosupresor es 100 veces más^{38,39}.

- En el síndrome de Felty⁴⁰ el riesgo relativo de presentar un LNH es de 12,8.
- Se han relacionado otras alteraciones de la inmunidad con un incremento en la incidencia de los LNH. Con un riesgo relativo mayor de 2 se encuentran el esprue no tropical y la enfermedad de Crohn. Con un riesgo relativo menor de 2 la esplenectomía, la sarcoidosis, la enfermedad de Hansen, el asma, la hiperinmunización y el lupus sistémico^{41,42}.

Infecciones

Hay datos convincentes para creer que los virus causan ciertos tipos de linfomas en animales. La enfermedad de Marek, un linfoma que afecta a las gallinas, está causada por un virus ADN, y puede prevenirse actualmente por vacunas⁴³.

- **Virus Epstein-Barr (VEB):** Existe una extensa evidencia acerca la relación entre el VEB y el linfoma Burkitt Africano. El DNA del VEB se ha encontrado en un 10-30% de los LNH³⁷. El VEB es un importante agente causal del LNH en los pacientes inmunosuprimidos. La relación causal en la población normal está menos clara, se ha observado que la presencia de títulos de anticuerpos antiVCA (antígeno de cápside viral) IgG e IgM elevan el riesgo de presentar un LNH en un 2,5 y 3,2 respectivamente. Ésto podría explicar la relación del VEB en el desarrollo del LNH en pacientes mayores que han tenido un contacto crónico con el virus y tienen una inmunosupresión subclínica⁴⁴.
- **Virus linfotrópicos de células T humanas tipo I (HTLV-I):** es el responsable de la leucemia/linfoma de células T humanas que se produce en zonas endémicas de Japón, aunque también se observa en otras partes del mundo. Los portadores de este virus tienen un riesgo del 2%-5% de desarrollar la neoplasia. Parece que los pacientes que desarrollan la enfermedad tienen un haplotipo determinado (A26, DQw3) lo que sugiere que el complejo mayor de histocompatibilidad está relacionado en la patogénesis de la enfermedad promovida por el HTLV-I^{37,43}.

- **Herpesvirus-8:** se asocia al sarcoma de Kaposi y a LNH en pacientes con SIDA. El linfoma se presenta afectando cavidades, con derrame pleural, pericárdico y ascitis. También contienen el genoma del VEB²⁸. También se ha asociado a linfomas y linfadenopatias benignas en pacientes que no presentan el SIDA⁴⁵.
- **Virus de la Hepatitis C:** Estudios italianos y japoneses han sugerido una relación entre el VHC y el LNH de estirpe B⁴⁶.
- **Helicobacter pylori:** En los últimos años se ha establecido una relación clara entre la infección gástrica por una bacteria, *Helicobacter pylori*, con el riesgo de padecer un linfoma tipo MALT de esta localización⁴⁷. La demostración de la regresión de linfomas gástricos de baja malignidad y de tipo MALT tras la erradicación de la infección por *Helicobacter* apoya el papel causal del microorganismo en el desarrollo de linfomas⁴⁸⁻⁵⁰.

Agentes externos

Se han asociado una multitud de agentes físicos y químicos al incremento en la incidencia del LNH.

- **Factores ocupacionales:**

- Se ha atribuido a numerosas ocupaciones, como carpinteros, pintores, trabajadores de industrias de productos sintéticos, etc., un aumento en la incidencia del LNH. En un estudio reciente, sólo se observó un incremento del LNH en los trabajadores de industrias del metal, peluquerías y lavados en seco, lo que sugiere un papel patógeno de los disolventes. El benceno parece estar relacionado con los LNH foliculares y difusos. El formaldehído está en relación con los LNH difusos y los aceites y grasas se asocian a LNH foliculares^{51,52}.
- En la población agrícola se ha observado una mayor asociación del LNH y los herbicidas fenoles, sobre todo con el 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D). El incremento es entre 3 a 7 veces mayor en los usuarios de este producto, siendo mayor entre los que no usaban las medidas de protección adecuadas. También se ha observado un incremento (2,4 veces) del LNH asociado a insecticidas organofosforados, independientemente de los efectos producidos por el 2,4-D. Se han detectado alteraciones cromosómicas entre la población que maneja estos productos, algunas de las cuales han sido observadas en las células del LNH. El uso de pesticidas ha aumentado enormemente en las últimas décadas, lo que podría explicar en parte el aumento de los LNH⁵³⁻⁵⁵.

- **Tintes capilares:** Entre los trabajadores en contacto con productos cosméticos se ha encontrado una mayor incidencia de neoplasias hematológicas. Se ha observado un incremento del LNH (1,5) entre mujeres que usan productos capilares, principalmente permanentes y tintes oscuros. El uso prolongado y en edades tempranas aumenta el riesgo. Esta exposición es relativamente frecuente, aproximadamente el 20% de mujeres con LNH usan tintes capilares^{53,56,57}.
- **Tabaco :** En relación con el tabaco, hay estudios que sugieren un incremento del LNH en la población fumadora. También se ha sugerido el papel de la exposición pasiva al humo del tabaco en niños con LNH^{58,59}.
- **Dieta :** Empiezan a aparecer algunos estudios que sugieren que algunos componentes de la dieta, las proteínas y grasas animales, pueden estar asociados a un incremento del LNH^{60,61}.
- **Exposición solar:** Las radiaciones ultravioletas pueden causar inmunosupresión, se ha relacionado el aumento de exposición solar con un incremento del LNH⁶²⁻⁶⁴.

Patogenia

Los LNH proceden de subpoblaciones específicas de los compartimentos linfoides, incluyendo los linfocitos B, T y *natural killer* (NK), y sus precursores. Conservan la mayoría de las características de las células de origen. Así pues, puede establecerse una primera división⁶⁵.

1. **LNH derivados de precursores de las células B:** Corresponden a las leucemias agudas linfoblásticas pre-B. Los tumores de células pre-B que se presentan en forma de masas sólidas en los ganglios linfáticos sin afectar la médula ósea son muy raros.
2. **LNH derivados de precursores de las células T:** Corresponden a la leucemia linfoblástica aguda pretímica o al linfoma linfoblástico, se diferencian únicamente en la localización predominante.
3. **LNH derivados de células inmunocompetentes B (Figura I.1):**
 - Procedentes de células pre-centrofoliculares: Los linfomas linfocíticos de células pequeñas derivan de estas células. Parece que ocurre un bloqueo de la diferenciación con el resultado de una acumulación de células de elevada vida media.
 - Procedentes de células foliculares: De las células del centro germinal del folículo secundario derivan los linfomas centrofoliculares. De las células del manto, los linfomas del manto.

- Procedentes de inmunoblastos : En los ganglios, las células B activadas comienzan a secretar inmunoglobulinas, abandonan el centro germinal y a menudo tienen características plasmocitoides, resultado de un gran desarrollo del retículo endoplásmico rugoso y del aparato de Golgi. De ellas derivan los LNH Burkitt, linfomas MALT y difuso de células grandes.

4. **Derivados de células T periféricas (postímicas):** De aquí proceden los linfomas T periféricos.

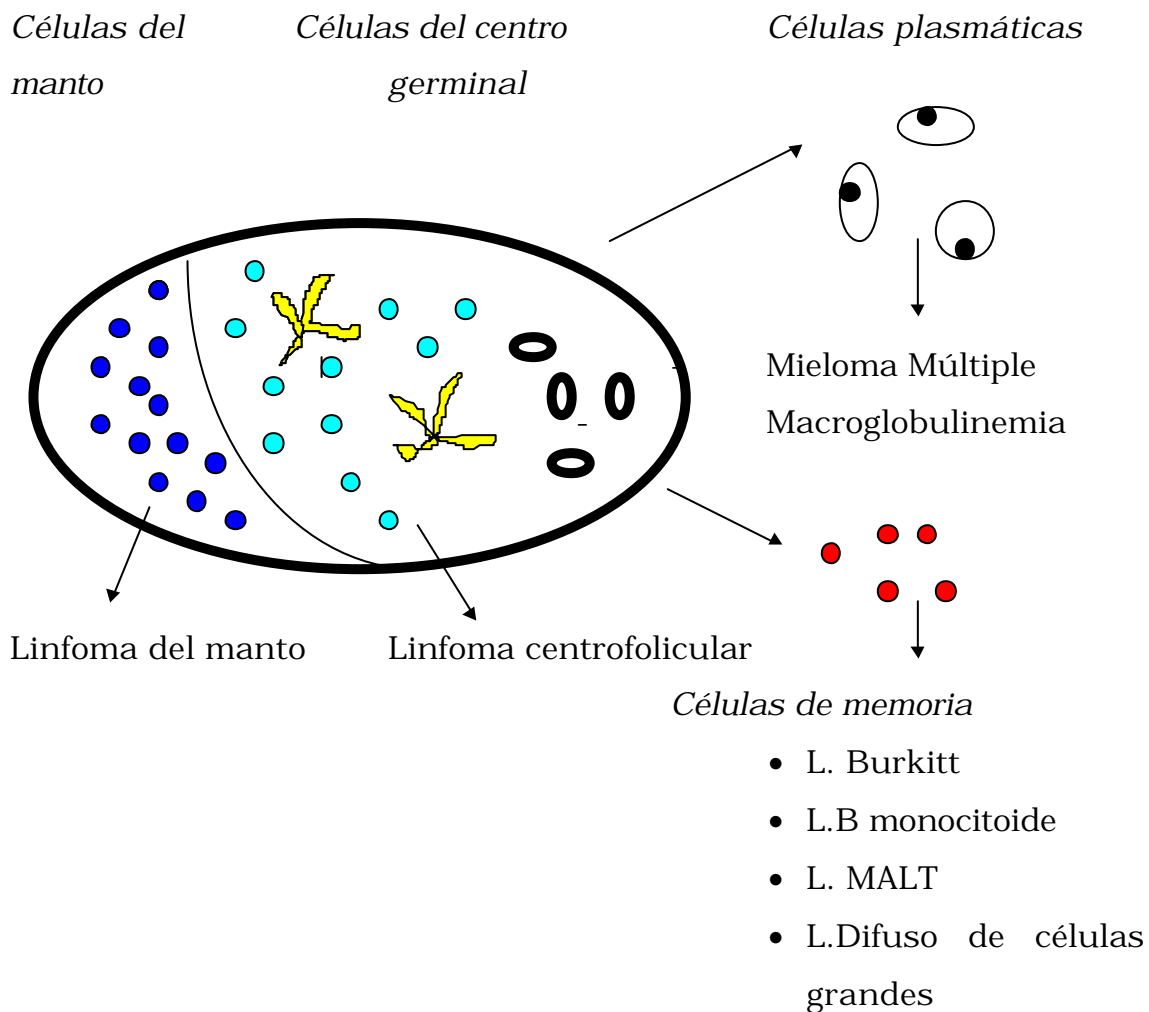


Figura I.1. Hipotético origen de los linfomas de acuerdo con los estudios recientes del reordenamiento de inmunoglobulinas⁶⁶.

El proceso por el cual se genera una neoplasia linfoide obedece a una multitud de mecanismos, entre las que se encuentran las alteraciones genéticas, la supresión de la expresión de antígenos, virales o del sistema HLA I, y la alteración funcional simultánea del sistema de vigilancia inmunológica⁶⁷.

Los estudios de citogenética y biología molecular de los LNH⁶⁸ aportan una gran cantidad de información sobre el origen de las neoplasias y su comportamiento. Se suponen los siguientes mecanismos en el desarrollo de los LNH:

1. Una alteración genética que trastorne los mecanismos de regulación y limitación del crecimiento y produzca una rápida proliferación. Por este mecanismo puede explicarse el origen de los linfomas de muy alta malignidad, linfoblásticos y Burkitt. En los linfomas Burkitt se produce una translocación t(8 ;14)(q24 ;q32), que tiene como resultado una transposición del protooncogén c-myc (gen promotor del crecimiento y proliferación) hacia el locus de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, desregulándose. La expresión estimulada y continua de c-myc provoca una proliferación incontrolada de linfocitos B y darán lugar a la neoplasia.
2. La expresión alterada de genes supresores de tumores, por ejemplo, el gen de la proteína p53. La p53 es un gen supresor tumoral encargado de la reparación del DNA. Está alterada en muchos tumores, y en la mayoría de ellos está asociada a un peor pronóstico. Se puede encontrar alterada en todos los tipos de linfomas⁶⁹.

3. El bloqueo de la muerte programada o apoptosis, tendrá como resultado una acumulación progresiva de las células. Éste podría ser el mecanismo de los linfomas centrofoliculares⁷⁰. En ellos se ha observado en más de un 85% la translocación t(14;18)(q32;q21). En ella el gen bcl-2 del cromosoma 18 es translocado junto a la región de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en el cromosoma 14. En condiciones normales el bcl-2 actúa en equilibrio con otras proteínas reguladoras de la apoptosis⁷¹, como los supresores de la muerte bcl-x_L y mcl-1, los reguladores bad, y los efectores bcl-x_s, bax- α y bak. Las alteraciones de estos complejos mecanismos moleculares que controlan la muerte celular deben jugar un papel crucial en el origen de los linfomas foliculares.

4. La perpetuación del ciclo celular. En los linfomas del manto se produce la translocación t(11; 14)(q13; q32)^{72,73}. En ella el locus del protooncogén bcl-1 se transloca junto al locus de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Esta translocación tiene como resultado la sobreexpresión del gen PRAD-1 que codifica la proteína ciclina D1, una proteína normal del ciclo celular de las células linfoides. La ciclina D1 actúa junto con unas kinasas específicas (CDK4 y CDK6) y con un inhibidor de las kinasas (p16) acortando la fase G1 e impidiendo que las células queden en reposo en fase G0. De este modo, las células continúan multiplicándose indefinidamente y dan lugar a la neoplasia.

Existen otras translocaciones en los LNH, pero a las que todavía se desconoce su efecto⁶⁶:

- La t(2; 5)(p23; q35) se observa en un 33% de los linfomas anaplásicos de células grandes. Esta translocación yuxtapone el gen de la fosfoproteína nuclear (NPM) al receptor de la tirosina kinasa, la kinasa del linfoma anaplásico (ALK) generalmente silente en los linfocitos. Como resultado se produce una proteína NPM-ALK o p80.

- Una nueva translocación t(9; 14)(p13; q32) se ha identificado en el 50% de los linfomas linfoplasmocitoides e inmunocitomas, transloca el gen PAX-5 junto al locus de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. El PAX-5 codifica el factor de transcripción específico de células B (BSAP) que se expresa en todos los estadios de diferenciación de las células B excepto en las células plasmáticas.
- Las translocaciones que afectan al locus 3q27 se han identificado con el gen bcl-6 y se especula que sea un protooncogén que controla la diferenciación normal de las células B y que podría contribuir a la patogénesis de los linfomas difusos de células grandes B⁷⁴.

Existen otras alteraciones moleculares, como las variaciones en la expresión de las moléculas de adhesión celular (CAM) que pueden influir en la diseminación y progresión del LNH. Se ha observado que los linfomas T que expresan la molécula NCAM tienen predilección por determinados órganos: nasofaringe, sistema nervioso central, músculo esquelético, tracto gastrointestinal y revisten un mal pronóstico⁷⁵. Los linfomas que muestran IAM-1 (*intercellular adhesion molecule*-) poseen una gran capacidad de diseminación debido a que facilita la migración linfocitaria^{76,77}.

Los cambios cuantitativos y cualitativos que se producen en la expresión de los antígenos de histocompatibilidad o HLA en la superficie de las células tumorales pueden servir para proteger a las mismas del mecanismo de vigilancia inmunológica y por tanto facilitar el crecimiento y la diseminación del tumor. Se conoce que aquellos linfomas en los que existe una pérdida de los antígenos de clase I o II tienen un peor pronóstico, con menor respuesta al tratamiento y mayor índice de recaídas⁷⁸.

La presencia de linfocitos infiltrantes T (T-TIL) produce una disminución de la proliferación de las células tumorales y está relacionada con la respuesta inmunológica. Los LNH que presentan un elevado número de T-TIL tienen una mejor supervivencia⁷⁹.

Las citoquinas regulan la proliferación normal de los linfocitos. Se han descrito elevaciones de interleuquinas, IL-10 y la IL-6, en pacientes afectados de linfoma. Elevaciones séricas de IL-6 se correlacionan con un peor pronóstico en los linfomas difusos^{80,81}.

En la transformación neoplásica están involucrados una gran cantidad de mecanismos. A medida que se van conociendo los diferentes procesos que contribuyen a la formación de los linfomas avanzamos en el entendimiento de su comportamiento.

Histopatología

El factor individual más importante en la evolución y pronóstico de los LNH es su variedad histológica. Ello hace que su diagnóstico sea una necesidad básica para una correcta orientación terapéutica.

Como se comentó en la revisión histórica, a lo largo de decenios el diagnóstico y clasificación de los LNH ha constituido uno de los problemas más importantes para su estudio. El caos nosotáxico existente en la década de los 70 provocó un ambiente de confusión y controversia entre los patólogos. Entre las clasificaciones usadas cabe destacar: la de Rappaport¹⁹, la de Lukes y Collin⁸², la de Kiel⁸³, la de Dorfman⁸⁴, la British National Lymphoma Investigation Clasificación⁸⁵ y la de la Organización Mundial de la Salud (WHO)⁸⁶. En un intento de resolver estas diferencias, el National Cancer Institute de EEUU reunió a un amplio comité de expertos, en el que estuvieron representados tanto clínicos como patólogos. El resumen de sus conclusiones, recomendaciones y reconciliaciones fue publicado en 1982 y se conoce como Formulación de Trabajo para Uso Clínico (Working Formulation, WF)⁸⁷. Las clasificaciones de Rappaport, Kiel y WF, así como sus correlaciones, se describen en el apartado de material y métodos. La clasificación WF ha demostrado su utilidad en separar grupos pronósticos y permite la traslación directa de diagnósticos desde otras clasificaciones a los términos de la WF, según las recomendaciones que en este sentido hizo la propia WF, con una exactitud⁸⁸ entre el 75% y el 89%. En los años transcurridos desde la publicación de la WF han aumentado considerablemente los conocimientos acerca de la biología de los LNH y se han descrito nuevas formas de linfomas que no están contempladas en esta clasificación.

El International Lymphoma Study Group, un grupo de 19 hematopatólogos americanos, europeos y asiáticos, llegó a un consenso entre las clasificaciones europeas y americanas en 1994 que se ha denominado clasificación R.E.A.L. (Tabla I.3)⁸⁹. Establecieron una lista de entidades individuales, basándose en la morfología, inmunofenotipo, genotipo, etiología, epidemiología y clínica. Constituye la primera clasificación que aporta datos objetivos. Los dos grandes grupos de la clasificación R.E.A.L. son los linfomas centrofoliculares, con sus tres categorías citológicas, y los linfomas difusos de células grandes B, bajo esta denominación se agrupan entidades, como el linfoma inmunoblástico, que previamente se consideraban por separado. La clasificación R.E.A.L. reconoce patologías con entidad propia que no se contemplaban en la WF, como el linfoma B de la zona marginal (incluido el MALT y el monocitoide), el linfoma de células del manto, el linfoma linfoplasmocitoide, los linfomas T periféricos y de células NK y el linfoma anaplásico de células grandes⁹⁰.

Una de las críticas más importantes de la clasificación R.E.A.L. es la falta de grupos pronósticos que hicieron tan populares las clasificaciones de la WF y Kiel. Se ha propuesto una agrupación según categorías clínicas que presentan puntos en común en cuanto a su comportamiento (Tabla I.4)⁹¹.

La clasificación R.E.A.L. debe ser considerada como provisional, en los próximos años, más de 50 hematopatólogos trabajarán juntos para llegar a una nueva clasificación auspiciada por la Organización Mundial de la Salud. Se espera que sea ampliamente aceptado como clasificación de los LNH y permita resistir el paso del tiempo⁹².

Tabla I.3. Lista de neoplasias linfoides reconocidas por el International Lymphoma Study Group. Clasificación R.E.A.L.

Neoplasias de células B

- I. Neoplasias de los precursores de las células B
 - Leucemia/linfoma linfoblástico B
- II. Neoplasias de células B periféricas
 1. Leucemia linfática crónica B
 - Leucemia prolinfocítica
 - Linfoma linfocítico de células pequeñas
 2. Linfoma linfoplasmocitoide/inmunocitoma
 3. Linfoma de las células del manto
 4. Linfoma centrofolicular, folicular
 - Grados citológicos (provisionales)
 - Grado I (células pequeñas)
 - Grado II (mixto, células pequeñas y grandes)
 - Grado III (células grandes)
 - Subtipo provisional: difuso, predominantemente de células pequeñas
 5. Linfoma B de la zona marginal
 - Extraganglionares (tipo MALT +/- células monocitoides)
 - Subtipo provisional: Ganglionar (+/- células monocitoides)
 6. Entidad provisional: de la zona marginal esplénico (+/- linfocitos vellosos circulantes)
 7. Tricoleucemia
 8. Mieloma/Plasmocitoma
 9. Linfoma difuso de células grandes B
 - Subtipo : linfoma de células B primitivo del mediastino (tímico)
 10. Linfoma de Burkitt
 11. Entidad provisional: Linfoma de células B de alto grado, tipo Burkitt

Neoplasias de células T y de células NK

I. Neoplasia de los precursores de las células T

Leucemia/linfoma linfoblástico T

II. Neoplasias de células T periféricas y de células NK

1. Leucemia linfática crónica T

Leucemia prolinfocítica T

2. Leucemia linfática grande granular tipo T y tipo NK

3. Micosis fungoide/Síndrome de Sézary

4. Linfoma de células T periféricas (sin especificar)

Categorías citológicas provisionales

Células de tamaño medio

Mixto, células intermedias y grandes

Células grandes

Células linfoepiteloides

Subtipos provisionales

Linfoma hepato-esplénico de células T-gamma-delta

Linfoma paniculítico subcutáneo de células T

5. Linfoma angioinmunoblástico de células T

6. Linfoma angiocéntrico

7. Linfoma intestinal de células T (+/- asociado a enteropatía)

8. Leucemia/linfoma de células T del adulto

9. Linfoma anaplásico de células grandes CD30+

Tipo T

Tipo nulo

10. Entidad provisional: Linfoma anaplásico de células grandes, tipo Hodgkin

Enfermedad de Hodgkin

I. Predominio linfocítico (paragranuloma)

II. Esclerosis nodular

III. Celularidad mixta

IV. Deplección linfocítica

V. (Provisional) Enfermedad de Hodgkin clásica, rica en linfocitos

Tabla I.4. Propuesta de esquema clínico para las neoplasias del sistema linfoide

<i>Estirpe B</i>	<i>Estirpe T</i>
I. Linfomas indolentes (bajo riesgo)	I. Linfomas indolentes (bajo riesgo)
Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas	Leucemia linfática grande granular, tipo T y NK
Linfoma linfoplasmocitoide/inmunocitoma/ macroglobulinemia de Waldenstrom	Micosis fungoide/Síndrome de Sézary
Tricoleucemia	Leucemia/linfoma del adulto crónica (HTLV1)
Linfoma de la zona marginal esplénico	
Linfoma B de la zona marginal Extraganglionares (tipo MALT) Ganglionar (monocitoide)	
Linfoma centrofolicular grado I	
Linfoma centrofolicular grado II	
II. Linfoma agresivo (riesgo intermedio)	II. Linfoma agresivo (riesgo intermedio)
Leucemia prolinfocítica	Leucemia prolinfocítica
Mieloma múltiple/plasmocitoma	Linfoma de células T periférico
Linfoma de células del manto	Linfoma angioinmunoblástico
Linfoma centrofolicular grado III	Linfoma angiocéntrico
Linfoma difuso de células grandes B	Linfoma de células intestinal T
Linfoma de células grandes B mediastínico	
Linfoma de células B de alto grado tipo Burkitt	
III. Linfomas muy agresivos (alto riesgo)	III. Linfomas muy agresivos (alto riesgo)
Leucemia/linfoma linfoblástico	Leucemia/linfoma linfoblástico
Linfoma Burkitt	Leucemia/linfoma de células T adulto
Leucemia de células plasmáticas	

Presentación e historia natural

La historia clínica de los pacientes afectos de LNH vendrá determinada por el subtipo histológico y por los territorios que se vean predominantemente afectados. Las formas de presentación pueden ser múltiples y variadas. La mayor parte de la literatura establece una distinción inicial entre los denominados linfomas de presentación ganglionar y los de presentación extraganglionar. Los LNH extraganglionares serían aquellos que se originan en territorios que normalmente no contienen tejido linfoide, a los que se añaden los linfomas originados en tejidos linfoides extraganglionares, como el anillo de Waldeyer o las placas de Peyer intestinales. La definición más extendida y a la vez más ecléctica es la que propusieron los investigadores del NCI. Para ellos se define el sitio primario de presentación, ganglionar o extraganglionar, como el lugar en el que el tumor fue advertido por primera vez y que es el lugar predominante de la enfermedad clínicamente detectable en el momento del diagnóstico⁹³.

LNH ganglionares

La gran mayoría de los LNH ganglionares, que constituyen el 60%-80%, se manifiestan en forma de adenomegalias indoloras. Las regiones ganglionares que se afectan con más frecuencia son las cervicales, axilares e inguinales. En general se observa una afectación más distal respecto a la enfermedad de Hodgkin. La diseminación del LNH no es ordenada, puede existir afectación de grupos ganglionares muy distantes, sin demostrarse afectación de las regiones intermedias⁹⁴.

Las manifestaciones sistémicas de la enfermedad o síntomas B, fiebre, pérdida de peso y sudoración, son menos frecuentes que en la enfermedad de Hodgkin. Son más frecuentes en los LNH difusos de células grandes y en los linfomas T periféricos⁹⁴.

LNH extraganglionares

Los LNH extraganglionares presentan una incidencia variable, en EEUU constituyen entre el 20%-24% y en las series europeas son más frecuentes, con una frecuencia entre el 35%-45%⁹⁵. La división por subtipos histológicos entraña una mayor dificultad ya que las clasificaciones histológicas se han desarrollado a partir de casos ganglionares. En los LNH extraganglionares, el órgano afecto es, al menos, tan importante como su forma histológica en cuanto a su pronóstico.

Las localizaciones más frecuentes son: gastrointestinal con un 38% (gástrico, intestino delgado y grueso), cabeza y cuello con un 14% (incluyendo el anillo de Waldeyer), a continuación y por orden de frecuencia se encuentran los linfomas cutáneos (8%), glándulas salivares (5%), hueso (5%), pulmón (4%), tiroides, mama, testículo, etc. Se han descrito LNH en todos los órganos. Las manifestaciones sistémicas se presentan con menor frecuencia que en los LNH ganglionares⁹⁴.

Estadificación

Se utiliza la clasificación de Ann Arbor^{96,97} (Tabla I.5). El sistema de estadificación según la clasificación Ann Arbor fue utilizado originariamente en la enfermedad de Hodgkin, sin embargo, el LNH no tiene tendencia a extenderse por contigüidad y tienen un origen extraganglionar mucho más frecuente, por lo que esta clasificación no es satisfactoria para el LNH. No obstante, esta clasificación ofrece información descriptiva de la extensión de la enfermedad y establece un lenguaje común. La ausencia de alternativas con amplio consenso hace esta clasificación un instrumento de trabajo necesario²⁸.

Tabla I.5. Clasificación de estadios de Ann Arbor

Estadio I: Afectación de una única región (I) o de una única localización extralinfática (I-E).

Estadio II: Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación de una localización extralinfática localizada y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E).

Estadio III: Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación extralinfática localizada (III-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES).

Estadio IV: Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos.

Síntomas A: ausencia de síntomas B

Síntomas B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los 6 meses previos.

En los linfomas gastrointestinales existe un amplio consenso de uso de la clasificación de Musshoff⁹⁸ (Tabla I.6), una modificación del esquema Ann Arbor diseñada específicamente para los linfomas primitivos del tracto gastrointestinal.

Tabla I.6. Clasificación de Musshoff

Estadio I: Tumor limitado al tracto gastrointestinal

- Lugar primario único
- Lugar primario múltiple, lesiones no contiguas

Estadio II: Tumor extendido a los ganglios del abdomen desde la lesión gastrointestinal primaria

- II₁ Ganglios locales (paragástricos o paraintestinales)
- II₂ Ganglios distantes (mesentéricos, paraaórticos, paracava, pélvicos e inguinales)

Estadio IIE: Penetración de la serosa e infiltración de órganos o tejidos adyacentes. Se enumeran los lugares de afectación, por ej. II₁E (páncreas). Si existe afectación simultánea ganglionar y de órganos vecinos, se anotará II₁E o II₂E, enumerando los lugares afectados.

Estadio III: No existe

Estadio IV: Afectación extraganglionar diseminada o afectación ganglionar supradiafragmática

La determinación de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico de los LNH es fundamental. A continuación se detallan los procedimientos recomendados:

- **Biopsia de la lesión** y revisión por un hematopatólogo experimentado.
- **Anamnesis** : Se debe recoger la fecha de aparición de los síntomas, ritmo de crecimiento, presencia o no de síntomas sistémicos y posibles manifestaciones por una afectación extraganglionar.
- **Exploración física**: Se deben explorar todas las áreas ganglionares, anotando localización y tamaño de todas las adenopatías palpables, sin olvidar la exploración de las áreas epitrocleares y fémoro-inguinales. La exploración del anillo de Waldeyer, la búsqueda de hepatoesplenomegalia y la inspección de la piel también son esenciales.
- **Análisis sanguíneo**: Recuento sanguíneo completo, LDH y β 2-microglobulina, función renal y hepática. La determinación de las inmunoglobulinas y de su patrón electroforético así como las subpoblaciones linfocitarias pueden descubrir situaciones de inmunodeficiencia humoral o celular respectivamente.
- **Estudio citológico y bioquímico del líquido cefalorraquídeo**: Se recomienda en los casos de linfoma linfoblástico y Burkitt o tipo Burkitt. En los restantes subtipos se recomienda su estudio ante la infiltración de la médula ósea por un linfoma de células grandes, en caso de afectación epidural, de senos paranasales, de la órbita o testicular.

- **Radiología :**

- *Radiografía de tórax posteroanterior y lateral.*
- *Tomografía computerizada (TC) abdominopélvica.*
- *TC torácico* si se sospechan anormalidades en la radiografía.
- *Estudio baritado del tracto gastrointestinal* en los LNH de esta localización y en los que afectan al anillo de Waldeyer, puede existir una afectación concomitante en un 10%-20% de los casos⁹⁸.
- *La linfografía* se ha abandonado casi por completo en nuestro medio.
- *Gammagrafía de galio* en los LNH agresivos. Complementa al TC en la valoración de la respuesta en el seguimiento⁹⁹.
- *Gammagrafía ósea:* Sólo si existe dolor óseo o ante un linfoma primario óseo.

- **Biopsia de médula ósea:** El 30-40% de todos los pacientes con LNH tienen infiltración de la médula ósea en el momento del diagnóstico, un 50-70% en los linfomas foliculares. Un 25% de los pacientes estadio IV obedece a la infiltración de la médula ósea exclusivamente. Cuando se realiza una biopsia bilateral se incrementa en un 10% el número de casos positivos, si el cilindro óseo tiene un grosor y longitud adecuado se acepta la realización de un solo lado.

Una vez completado el tratamiento se realizará nuevamente el estudio de extensión para evaluar la respuesta, realizando aquellas exploraciones que demostraron anormalidades al diagnóstico. Recientemente, la detección de la enfermedad mínima residual mediante análisis molecular con PCR (reacción en cadena de la polimerasa), se utiliza para evaluar el riesgo de recaída tras la quimioterapia y el trasplante de médula ósea. Todavía es pronto para establecer su utilidad en la práctica diaria¹⁰⁰.

Factores pronósticos

Los factores pronósticos de los LNH pueden dividirse en tres grandes grupos dependiendo del tumor, de las características del paciente y del tratamiento administrado.

Factores pronósticos dependientes del tumor

Entre los factores que dependen de la naturaleza propia del LNH podemos distinguir las características biológicas del mismo y la carga tumoral.

- **Características biológicas**

- *Subtipo histológico*: Es el factor pronóstico individual más importante de los LNH. Podemos agruparlos según su comportamiento (Figura I.2)^{91,101,102}:
 - Linfomas de bajo riesgo o malignidad: Se diagnostican la mayoría en estadios avanzados, III y IV, se caracterizan por un crecimiento lento y progresivo. La sensibilidad a la quimioterapia es moderada y raramente se alcanza la erradicación. Las curvas de supervivencia presentan una pendiente suave y constante. Dentro de este grupo se encuentran los linfomas foliculares y los MALT localizados.

- Linfomas de riesgo intermedio o agresivos: La supervivencia mediana es inferior, no son curables con la quimioterapia. Las curvas de supervivencia tienen una pendiente más pronunciada, con una caída continua, sin meseta. A este grupo pertenecerían los linfomas linfocíticos, linfoplasmocitoides, de la zona marginal, y los MALT diseminados.
- Linfomas de alto riesgo o muy agresivos: Tienen una evolución más rápida, con un peor pronóstico inicial, responden bien a la quimioterapia y un grupo considerable de pacientes pueden alcanzar la curación. Las curvas de supervivencia tienen una rápida caída inicial, seguida de una meseta. Se incluyen en este grupo los linfomas difusos de células grandes, el mediastínico, el Burkitt y el tipo Burkitt.
- Los linfomas de peor pronóstico son los T periféricos y los del manto. Son muy agresivos inicialmente y no responden a la quimioterapia. Las curvas de supervivencia tienen una caída rápida y constante.

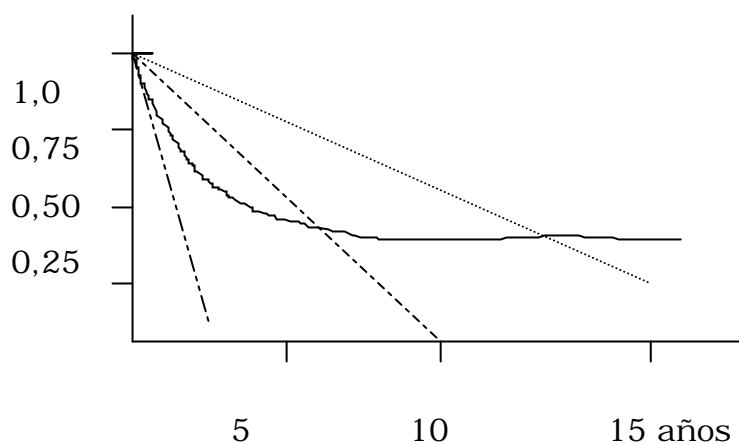


Figura I.2. Curvas de supervivencia. Bajo riesgo Riesgo intermedio ---- Alto riesgo — T y manto ----

- *Inmunofenotipo* : Los linfomas de inmunofenotipo T tienen peor pronóstico que los B¹⁰³. El fenotipo ki-1 (CD30) expresado en los linfomas anaplásicos , generalmente de origen T, confiere un mejor pronóstico^{104,105}.
- *Linfocitos infiltrantes tumorales T (T-TIL)* : Los LNH que presentan un elevado número de T-TIL tienen una mejor supervivencia⁷⁹.
- *Alteraciones citogenéticas* : Existen numerosas alteraciones cromosómicas en los LNH, por lo que es difícil analizar su valor pronóstico individual. Parece que la presencia de éstas y su número puede ser un factor pronóstico independiente de la histología.
 - La sobreexpresión de bcl-2 en los linfomas difusos, se presenta en un 30%. Confiere un peor pronóstico¹⁰⁶⁻⁹.
 - La sobreexpresión de bcl-6 en los linfomas difusos parece que se relaciona con un mejor pronóstico¹¹⁰.
 - La alteración de la p53 se puede encontrar en todos los tipos de linfomas, aunque es más frecuente en los difusos de células grandes y en los linfomas de células del manto. Se relaciona con un peor pronóstico, y parece tener un importante papel en la transformación histológica en los linfomas foliculares¹¹¹⁻⁶.

- Algunas de las alteraciones que se han asociado con un peor pronóstico son¹¹⁷⁻⁹: alteraciones estructurales y monosomías del cromosoma 17 en linfomas foliculares y difusos, duplicación del cromosoma 2 en los linfomas difusos, duplicación del cromosoma 3 en los linfomas foliculares, y alteraciones de los cromosomas 1 y 6.
- *Actividad proliferativa*: El índice proliferativo o porcentaje de células en fase S del ciclo celular se correlaciona con el pronóstico, independiente de la histología o la extensión, aunque de menor valor que el índice pronóstico internacional. La ploidía no ha demostrado relación con la supervivencia¹²⁰. Otra medida de la fracción del crecimiento que ha demostrado su valor pronóstico es la actividad del anticuerpo monoclonal Ki67, que reacciona con un antígeno nuclear de las células en proliferación. Su nivel de actividad se relaciona inversamente con el pronóstico¹²¹⁻³.
- *Otros parámetros moleculares*: Se ha descrito la relación del sistema HLA con el pronóstico de los LNH. Aquellos LNH que carecen de HLA-DR tienen peor supervivencia⁷⁸. La molécula de adhesión CD44 también parece tener un valor pronóstico en los LNH, permite la extravasación de los linfocitos y su paso hacia los ganglios. Se le relaciona con la capacidad de diseminación a distancia. Es más frecuente en los LNH de afectación extraganglionar y en estadios extendidos, confiere un peor pronóstico. Los linfomas que muestran IAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) poseen una gran capacidad de diseminación y revisten un peor pronóstico^{76,77}.

- **Carga tumoral**

- *Extensión de la enfermedad:* El volumen tumoral en el momento del diagnóstico reviste una indudable importancia pronóstica. Sin embargo, no existe un sistema de estadificación que contemple todos los parámetros que definen la extensión de la enfermedad. La clasificación Ann Arbor tiene valor pronóstico, los estadios I tienen mejor pronóstico que los estadios IV, pero no existen diferencias claras entre los estadios I y II, entre el II y el III, o entre el III y el IV¹²⁴. En cuanto al número de áreas ganglionares afectas como su localización no hay datos claros sobre su valor pronóstico¹²⁵.
- *Síntomas B:* Su papel como factor pronóstico en los LNH es controvertido, hay datos tanto a favor como en contra¹²⁵.
- *Masa abultada (bulky):* El tamaño de las áreas tumorales es la mejor medida de la cantidad de tumor presente. Debido a la dificultad que plantea la medición exacta de todas las lesiones se introdujo el término de masa abultada o bulky, referida al tamaño del diámetro de la masa mayor, se ha definido como más de 7 cm o más de 10 cm. Su presencia se acompaña de peor pronóstico¹²⁶.
- *Parámetros hematológicos:* La anemia, la leucocitosis y la leucopenia, aún en ausencia de infiltración de la médula ósea, pueden empeorar el pronóstico¹²⁷.

- *Localizaciones especiales:* La afectación del hígado, médula ósea o sistema nervioso central implica un pronóstico adverso. La afectación de la médula ósea es mucho más frecuente en los linfomas de baja malignidad y en ellos reviste menor importancia pronóstica que en los linfomas agresivos. El patrón de infiltración medular, nodular, paratrabecular, intersticial o mixto, así como el porcentaje de invasión parece tener trascendencia pronóstica. La afectación paratrabecular y escasa tiene mejor pronóstico que la afectación difusa y masiva¹²⁵. Así mismo, en los linfomas difusos de células grandes puede observarse hasta en un 40% una infiltración de la médula ósea por células pequeñas. Esto reviste mejor pronóstico que la presencia de células grande neoplásicas en la médula ósea¹²⁸.
- *Enzima láctico deshidrogenasa (LDH):* El valor plasmático de la LDH es uno de los factores individuales de mayor valor pronóstico. Se considera un dato imprescindible para definir el pronóstico de los LNH. Parece depender directamente de la producción por parte de las células tumorales, y es un marcador de la actividad proliferativa^{126,129}.
- *β -2-microglobulina :* Es un polipéptido asociado a la cadena ligera del antígeno HLA clase I, se encuentra en la membrana celular y el recambio de estas membranas constituye la principal fuente de β -2-microglobulina. Está presente en una amplia variedad de tumores humanos. Se relaciona con la masa tumoral presente por lo que tiene importancia pronóstica¹²⁹.

Factores pronósticos dependientes del paciente

Constituyen una serie de factores que presenta el paciente en el momento del diagnóstico y que pueden tener una influencia decisiva en el pronóstico.

- *Edad* : Es un factor pronóstico importante e independiente. Los pacientes de mayor edad tienen un peor pronóstico. Confluyen una serie de circunstancias como la toxicidad a los tratamientos, con la consecuente reducción de dosis o suspensión del mismo, y a un incremento de la mortalidad debido a las condiciones generales y enfermedades concomitantes. A partir de los 60 años empeora el pronóstico, siendo peor por encima de los 70 años. En los pacientes mayores se observan todas las histologías, aunque son menos frecuentes los linfomas linfoblástico, Burkitt y el anaplásico de células grandes. Las características clínicas y los sitios de afectación no varían con la edad^{126,130,131}.
- *Enfermedades preexistentes*: Las patologías asociadas influyen tanto en la evolución, por ejemplo, los LNH en el SIDA tienen un comportamiento más agresivo¹³² ; como en los tratamientos, una cardiopatía severa impedirá el uso de adriamicina, fármaco fundamental en el tratamiento.
- *Estado general*: Las escalas que valoran el estado general del paciente (Performance status) dan una idea aproximada de la repercusión de la enfermedad en la situación general del paciente. Es uno de los factores con mayor influencia pronóstica independiente¹²⁶.

Factores pronósticos dependientes del tratamiento

Los LNH son globalmente neoplasias potencialmente curables con los tratamientos oncológicos actuales. La respuesta antitumoral que se obtiene con los mismos será decisiva para conseguir el objetivo de la curación, o por lo menos, una larga supervivencia libre de enfermedad. En el próximo apartado, hablaremos más detenidamente del tratamiento, esbozaremos los puntos más importantes en cuanto al pronóstico.

- *Tipo y combinación de fármacos:* El uso de combinaciones de citostáticos, incluyendo la adriamicina, mejora el pronóstico global de los linfomas agresivos.
- *Dosis de fármacos e intensidad de dosis:* La intensidad de dosis administrada (IDA) es la relación entre la dosis de los fármacos administrados y el tiempo de duración del tratamiento. La formulación más extendida es la de Hryniuk (mg/m²/semana)¹²⁵. La IDA ajustada a otros factores pronósticos no ha demostrado tener un valor pronóstico independiente¹³³.
- *Relación eficacia/toxicidad:* Los regímenes de quimioterapia más agresivos de segunda y tercera generación obtienen un mayor número de respuestas, pero al compararlos con el tratamiento estándar CHOP (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, prednisona)¹³⁴⁻⁶ no mejoran la supervivencia. Esto es debido, en parte, a una mayor toxicidad que hace que el número de pacientes que finalizan el tratamiento sea menor^{133,137,138}.

- *Experiencia del centro:* Los pacientes con LNH presentan, tanto por su enfermedad como por los tratamientos agresivos, múltiples complicaciones a lo largo de su evolución, siendo cruciales los tratamientos de soporte. Por ello, la experiencia del centro donde se trate al paciente tendrá una importancia capital en su pronóstico.

Indices pronósticos

El objetivo de todo índice pronóstico es el de agrupar los pacientes con factores de riesgo similares y crear un modelo predictivo por el cual se pueda inferir a partir de un número limitado de variables, presentes en el momento del diagnóstico, la evolución y respuesta al tratamiento, así como la supervivencia esperada.

Las características ideales de un índice pronóstico serían su facilidad de manejo, esto es, que incluya pocas variables y que éstas estén presentes en todos los pacientes, que exija pocos cálculos, que sea fácil de recordar y su reproducibilidad de una serie de pacientes a otra¹²⁵.

Se han publicado numerosos índices pronósticos, destaca por el amplio consenso de uso que ha generado, el denominado índice pronóstico internacional (IPI) para los linfomas agresivos, aunque también ha demostrado ser útil en los linfomas de baja malignidad^{126,139,140}. Se describe en el apartado de material y métodos (Tabla III.4, página 66).

Tratamiento

La estrategia terapéutica global de los LNH dependerá de los factores pronósticos enumerados previamente. El tratamiento de un paciente en concreto se abordará desde una perspectiva individual y multidisciplinaria.

Haremos un breve repaso sobre las tendencias actuales en el tratamiento de los LNH, así como las nuevas aportaciones al mismo.

Linfomas de baja malignidad

En los linfomas foliculares nos encontramos con diferentes posturas, desde no tratar inicialmente hasta la progresión de síntomas, utilizar radioterapia, monoquimioterapia, poliquimioterapia e inmunoterapia. No existe un consenso general.

Los linfomas foliculares en estadios localizados, I y II, constituyen entre el 10%-20% y tienen en el 80% de los casos una supervivencia mediana de 10 años. Un gran número de enfermos alcanzan la curación. En estos estadios se recomienda la radioterapia. Existen algunos trabajos en los que se consiguen mejores resultados al asociar la quimioterapia tipo CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) o CHOP a la radioterapia⁸¹.

Los linfomas foliculares en estadios avanzados, III y IV, que constituyen la mayoría, no son curables, los tratamientos son paliativos. Por ello, el objetivo será conseguir que el paciente viva con las menores molestias el mayor tiempo posible. Los pacientes que inicialmente no son tratados recibirían, en el plazo de 2 a 4 años, quimio o radioterapia. Más del 50% serán tratados inicialmente. Los regímenes con adrimicina no han demostrado mejorar la supervivencia^{28,141,142}.

El tratamiento con interferón en los linfomas foliculares, sólo o en combinación con quimioterapia, además de inducir respuestas por sí mismo, prolonga la duración de las mismas. También ha demostrado aumentar la supervivencia¹⁴³.

En los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas en los linfomas foliculares:

- *Análogos de las purinas*: La fludarabina, 2-clorodeoxiadenosina y 2'-deoxicoformicina se han utilizado en los últimos años para el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos de bajo grado de malignidad. Las dos primeras parecen tener una mayor actividad en los linfomas foliculares. Los regímenes con fludarabina o 2-clorodeoxiadenosina en monoterapia o en combinación con otros citostáticos (mitoxantrone) obtienen una alta tasa de respuestas, en pacientes tratados de novo y en previamente tratados. La repercusión de estos agentes en cuanto a la supervivencia no ha sido establecida¹⁴⁴.

- *Anticuerpos monoclonales*: El anticuerpo anti-CD20, sólo o conjugado con toxinas o radioisótopos, parece aumentar la tasa de respuestas, incluso induce un mayor número de respuestas completas moleculares²⁸.

•*Anticuerpos anti-idiotipo y vacunas anti-idiotipo*: Para su obtención se deben extraer células del tumor de un paciente, se identifica el idiotipo y se producen los anticuerpos monoclonales en ratones de laboratorio. Es por tanto, un proceso tremendamente complejo y costoso, pues es único y diferente para cada paciente. Los resultados preliminares son alentadores, con altas tasas de respuestas en pacientes en recaída o refractarios^{145,146}.

•*Tratamiento de altas dosis con rescate hematopoyético de células de sangre periférica (TASPE)*: En los linfomas foliculares en recaída parece que este procedimiento puede aumentar el intervalo libre de enfermedad, pero ningún estudio aleatorizado ha demostrado mejorar la supervivencia. El papel del TASPE tras la remisión completa, como consolidación, es controvertido dado la larga supervivencia, la existencia de tratamientos eficaces alternativos y el riesgo de desarrollar otros procesos linfoproliferativos secundarios¹⁴⁷.

Linfomas agresivos

El tratamiento estándar es la poliquimioterapia que contenga adriamicina. En estadios localizados, I y II, sin factores pronósticos adversos, IPI 0-1, el tratamiento combinado con quimioterapia (3 ciclos de CHOP) seguido de radioterapia de campos afectos es superior a quimioterapia sola (8 ciclos de CHOP)¹⁴⁸. En estadios avanzados o con factores pronósticos adversos, IPI >1, el tratamiento estándar es la quimioterapia tipo CHOP, seguido o no de radioterapia en las localizaciones voluminosas o con masa residual. Hasta el momento, no hay evidencia que los regímenes de segunda y tercera generación sean mejores que el esquema de quimioterapia CHOP¹³³.

El tratamiento a altas dosis con rescate autólogo o con células periféricas parece obtener mejores resultados en pacientes con factores de mal pronóstico y en primera remisión¹⁴⁹. Se necesita la confirmación de estos resultados en estudios multiinstitucionales. El Grupo Oncológico Cooperativo del Este ha puesto en marcha un estudio aleatorizado comparando el tratamiento a altas dosis y el esquema CHOP¹⁵⁰.

Linfomas altamente agresivos

El linfoma Burkitt y el linfoblástico constituyen una urgencia oncológica. En ambos debe incluirse la profilaxis neromenígea con quimioterapia intratecal. En el linfoma Burkitt los citostáticos más eficaces son la ciclofosfamida y el metrotexate a dosis altas o intermedias. En el linfoma linfoblástico se utilizan esquemas agresivos, de larga duración similares a los empleados en las leucemias agudas¹⁴⁵.

En el linfoma de células del manto los esquemas de quimioterapia convencionales no ofrecen buenos resultados. El esquema Hyper-CVAD¹⁵¹, utilizado en el MD Anderson Cancer Center (comunicación personal), parece dar mejores resultados, consolidando la respuesta con tratamiento a altas dosis¹⁵².

Los linfomas periféricos T, entre los que se incluyen los NK, responden a la quimioterapia de inducción, pero tienen una alta tasa de recaídas y una supervivencia corta^{153,154}.

Nuevas estrategias

En los linfomas MALT gástricos localizados, se ha demostrado la eficacia de la erradicación de la infección por el *Helicobacter pylori* con antibioterapia y antiácidos remitiendo el linfoma en un 80%. En este tipo de localización sigue teniendo un papel la cirugía en caso de fallo a los tratamientos^{48-50,155,156}.

Los tratamientos modulando el material genético mediante oligonucleótidos antisentido bcl-2 son capaces de reducir la sobreexpresión del gen alterado, en este caso el bcl-2, produciendo una disminución de la viabilidad celular¹⁵⁷.

Situaciones especiales

- *Linfomas en el anciano*: La edad es un factor pronóstico adverso, por lo que son pacientes en los que la evolución es desfavorable. No hay razón para no administrar un tratamiento curativo en ancianos con buen estado general y sin enfermedades debilitantes asociadas con un soporte adecuado^{130,158}.
- *SIDA* : Existe un grupo de estos pacientes con factores adversos, como afectación del estado general (ECOG > 1) o bajo nivel de linfocitos CD4 (<100/mm³), en los que no se obtiene ninguna mejoría con el tratamiento oncológico. En el caso de decidir tratamiento se utilizará poliquimioterapia, con reducción de dosis y factores estimulantes de colonias granulocíticas si es preciso, quimioterapia intratecal profiláctica, y mantenimiento de la terapia antirretroviral y la profilaxis contra el *Pneumocystis carinii*¹⁵⁹.

- *Linfomas cerebrales no asociados a inmunosupresión.* : Tienen un pronóstico muy grave, empieza a existir un consenso en el uso del tratamiento combinado con quimioterapia, intratecal y que atraviese la barrera hematoencefálica, seguida de radioterapia¹⁶⁰.
- *Linfomas cutáneos:* No existen pautas definitivas sobre su tratamiento. Se recomiendan los tratamientos tópicos y en el caso de afectación visceral o ganglionar se aconseja tratarlos como un linfoma de bajo grado¹⁴⁵.
- *Síndromes linfoproliferativos postrasplante:* No existen recomendaciones generales, en los casos localizados puede tratarse con la disminución o retirada de la inmunosupresión junto con la extirpación o irradiación de la zona afecta. En los casos diseminados debe intentarse la disminución o retirada de la inmunosupresión junto con la administración de aciclovir a dosis altas. Por último, en ausencia de respuesta debe considerarse individualmente el empleo de la quimioterapia¹⁴⁵.

II.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

El aumento de la incidencia de los LNH en las últimas décadas nos motivó a estudiar los cambios acaecidos en la provincia de Santa Cruz de Tenerife en los últimos 15 años.

Así mismo, ante los cambios habidos en la clasificación de los LNH, y con la aportación de las técnicas de inmunohistoquímica, nos planteamos la reclasificación de los LNH según los criterios actuales y su relación con factores pronósticos clínicos y biológicos, y su relevancia clínica.

Hemos realizado un estudio retrospectivo de los linfomas no Hodgkin en la provincia de Santa Cruz de Tenerife, con los siguientes objetivos:

1. Estudiar la incidencia y sus variaciones según el área geográfica, características clínicas, y el período de tiempo estudiado.
2. Revisar el diagnóstico histopatológico inicial y establecer su equivalencia según la clasificación R.E.A.L. con las técnicas de inmunohistoquímica necesarias en cada caso.
3. Analizar las características clínicas y biológicas, y determinar aquellas que tienen valor pronóstico sobre la supervivencia.

III.- PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo sobre los enfermos adultos, mayores de 14 años, con diagnóstico histopatológico de LNH en la provincia de Santa Cruz de Tenerife durante el período comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 1994. Se procedió a la revisión de las historias clínicas y del material histopatológico.

Historias clínicas

Se recogieron los casos de LNH registrados en los dos centros sanitarios de referencia de la provincia: Complejo Hospitalario Nuestra Señora de La Candelaria y Hospital Universitario de Canarias. Los pacientes diagnosticados de LNH en otros centros de la provincia fueron remitidos a los hospitales de referencia durante dicho período.

En el Complejo Hospitalario Nuestra Señora de La Candelaria los casos de LNH se obtuvieron a partir del registro de tumores hospitalario de la sección de Oncología Médica. Los datos clínicos se recogieron a partir de las fichas existentes en la consulta de Oncología Médica y de las historias clínicas del Archivo General.

Los casos de LNH del Hospital Universitario de Canarias se recogieron a partir de los archivos de los servicios de Hematología, Anatomía Patológica y Oncología Médica. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas del Archivo Central.

Técnicas histológicas

Las técnicas histológicas empleadas fueron la microscopía óptica y la inmunohistoquímica.

Técnicas de microscopía óptica

Se recopilaron los bloques de parafina de los pacientes del archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Canarias y del Complejo Hospitalario Nuestra Señora de la Candelaria. Se efectuaron cortes de 5 micras mediante un microtomo Reichert-Jung 1130 BioCut.

Se llevaron a cabo las siguientes tinciones:

1. Hematoxilina-eosina:

Se utilizaron las soluciones de hematoxilina de Harris y de Eosina.

- Hematoxilina de Harris:
 - *Solución A:*
 - Hematoxilina en polvo 5 gr.
 - Alcohol absoluto 50 cc.
 - *Solución B:*
 - Alumbre potásico cristalizado 100 gr.
 - Agua destilada 80 cc.(El alumbre potásico se disuelve en caliente)

A las 24 horas de preparadas las soluciones, se mezclan A y B agregando 2,5 gr de óxido rojo de mercurio. Se hierve la mezcla durante 20-30 minutos e inmediatamente después se coloca en un matraz destapado que se introduce en agua fría.

- Eosina:

- Eosina 2 gr.
- Agua destilada 160 cc.
- Alcohol de 95° 640 cc.
- Ácido acético 8-10 gotas

A continuación se realizan los siguientes pasos:

1. Desparafinar, haciendo dos pases en xilol de 10 minutos cada uno.
2. Hidratar mediante tres pases de 5 minutos cada uno, en alcohol absoluto, de 96° y de 90°.
3. Lavar en agua corriente durante 2 minutos.
4. Teñir con hematoxilina de Harris durante 3 minutos.
5. Lavar con agua corriente durante 5 minutos.
6. Teñir con eosina durante 5 minutos.
7. Sin lavar, pases rápidos por alcohol de 90°, 96° y 100°.
8. Aclarar con carboxilol.
9. Hacer dos pases por xilol.
10. Montar en Eukitt.

2. Giemsa:

Se empleó la siguiente solución:

- Giemsa (Merck) 20cc.
- Agua destilada 80cc.

La técnica empleada fue la siguiente:

1. Deshidratar e hidratar en agua destilada
2. Colocar en solución de Giemsa durante 1 hora.
3. Los cortes se pasan a una solución de agua (100 cc) con 3 ó 4 gotas de ácido acético, donde se mantienen solamente unos segundos (generalmente 5 segundos).
4. Pase inmediato a alcohol de 96°, en el cual se mantiene hasta conseguir la diferenciación deseada, por lo que es conveniente hacer un corte control y examinarlo al microscopio, de no conseguirse la diferenciación se deja un par de minutos más.
5. Se pasa a isopropanol de 2 a 3 minutos.
6. En xilol de 2 a 3 minutos.

3. Pas-hematoxilina:

- Preparados:

- Pararosalina 0,5 gr
- Ácido clorhídrico normal 15 cc

Se agitan para su dilución.

- Metabisulfito 0,5 gr
- Agua destilada 85 cc

La suma de las dos soluciones tiene un color rojizo que se va aclarando hasta hacerse amarillo. Tras 24 horas se le añade 0,3 gr de carbón activado, se agita 2 minutos y posteriormente se filtra.

- Ácido periódico 0,5 gr
- Agua destilada 100 cc

Baño sulfuroso

- Metabisulfito sódico al 10% 6 cc
- Ácido clorhídrico normal 6 cc
- Agua destilada 100 cc

La técnica empleada fue la siguiente:

1. Desparafinar en ácido periódico durante 15 minutos.
2. Lavar en agua destilada 5 minutos.
3. Poner en reactivo de Schiff 20 minutos.
4. Baño de agua sulfuroso.
5. Lavar con agua corriente durante 10 minutos.
6. Teñir con hematoxilina 20 segundos.
7. Lavar con agua corriente.
8. Deshidratar y montar.

Técnicas inmunohistoquímicas

Se utilizó el complejo avidina-biotina-peroxidasa para el estudio de la inmunorreacción en secciones tisulares procedentes de parafina. Se usaron los anticuerpos de la casa comercial NOVOCASTRA LAB. LTD., según el panel de los siguientes anticuerpos monoclonales: CD3, CD5, CD15, CD20, CD30, CD43, LN5, Kappa, Lambda, bcl-2, ki67 MM1, p53 DO7.

La técnica aplicada fue la siguiente:

1. Cortes de 5 micras en portas gelatinados.
2. 60 minutos en horno a 55 grados centígrados.
3. Desparafinar (xilol).
4. Deshidratar (series de etanol)
5. PBS durante 5 minutos.
6. Bloqueantes de unión inespecífica durante 1,5 minutos.
7. Anticuerpo primario en las siguientes diluciones:
 - CD3 (1:100)
 - CD5 (1:100)
 - CD15 (1:20)

- CD20 (1:50)
- CD30 (1:40)
- CD43 (1:40)
- LN5 (1:80)
- Kappa (1:100)
- Lambda (1:200)
- Bcl-2 (1:80)
- P53 DO7 (1:50)
- Ki67 MM1 (1:100)

8. Lavar PBS durante 15 minutos
9. Anticuerpos secundarios durante 1 hora.
10. Lavar con PBS durante 15 minutos.
11. Complejo peroxidasa-antiperoxidasa durante 1 hora.
12. Lavar con PBS durante 15 minutos.
13. Substrato cromógeno DAB (diaminobenzidina) durante 8 minutos:
 - 10 ml de tris buffer 0,05 M pH 7,6
 - 0,3 ml de agua oxigenada al 3%
 - 5 mg de DAB
14. Lavar con agua destilada durante 15 minutos.
15. Contrateñidas con hematoxilina de Mayer durante 3 minutos.
16. Lavar con agua e hidratar.
17. Montar.

Recogida de datos

Se revisaron las historias clínicas recolectando los datos que se muestran a continuación (Anexo 1):

Relacionados con el paciente:

- ◇ Edad al diagnóstico.
- ◇ Sexo.
- ◇ Lugar de nacimiento y residencia habitual.
- ◇ Profesión.
- ◇ Estado socioeconómico.
- ◇ Contacto con sustancias químicas.
- ◇ Uso de tintes capilares.
- ◇ Tabaquismo y enolismo.
- ◇ Antecedentes personales.
- ◇ Antecedentes familiares neoplásicos.
- ◇ Segundas neoplasias. Se consideraron como tales las neoplasias aparecidas después del LNH y con distinta histología, exceptuando las transformaciones de los LNH de bajo grado a alto grado (síndrome de Richter).

Relacionados con el LNH:

- ◇ Síntomas iniciales, fecha de aparición y quién lo refiere.
- ◇ Fecha del diagnóstico histológico del LNH.
- ◇ Tipo histológico según la clasificación de la Formulación de Trabajo para uso clínico (WF)⁸⁷ (Tabla III.1, página 64). Los diagnósticos referidos a otras clasificaciones fueron correlacionados con ésta (Tabla III.2, página 65)⁵⁶.
- ◇ Localización primaria: ganglionar o extraganglionar.
- ◇ Número de regiones ganglionares afectas.
- ◇ Localización y tamaño de la masa con mayor volumen tumoral. Se consideró enfermedad “bulky” cuando el diámetro mayor tenía 10 cm o más.
- ◇ Afectación mediastínica.
- ◇ Infiltración de la médula ósea.
- ◇ Afectación extraganglionar en la enfermedad diseminada.
- ◇ Método diagnóstico: radiografía, ecografía, tomografía computerizada.
- ◇ Estadio según la clasificación Ann Arbor^{96,97} (Tabla I.5, página 32).
- ◇ Tipo de síntomas B: fiebre, pérdida de peso, sudoración.
- ◇ Estado general según la clasificación de la ECOG¹⁶¹ (Tabla III.3, página 66).
- ◇ Índice de masa corporal. Caquexia.
- ◇ Analítica al diagnóstico: velocidad de sedimentación globular (VSG), hemograma, proteínas totales, albúmina, inmunoglobulinas, enzima láctico deshidrogenasa (LDH), β_2 microglobulina.
- ◇ Índice pronóstico internacional (IPI)¹²⁶ (Tabla III.4, página 66).
- ◇ Tipo de tratamiento inicial: cirugía, radioterapia, quimioterapia y tipo e inmunoterapia.

- ◇ Respuesta al tratamiento¹⁶²: se define respuesta completa como la desaparición de toda evidencia de enfermedad por lo menos durante 4 semanas. Respuesta parcial: disminución en más del 50% la suma del producto de los diámetros máximos de las lesiones medibles, por lo menos durante 4 semanas. Enfermedad estable: disminución menor del 50% o aumento menor del 25% en las lesiones medibles. Progresión: aparición de nuevas lesiones o aumento en más del 25% de las lesiones preexistentes.
- ◇ Fecha de la respuesta completa.
- ◇ Recidiva, localización, histología, fecha de aparición y tratamiento. Número de recidivas.
- ◇ Estado del enfermo en el momento de la recogida de datos (diciembre de 1996). Si se desconocía el estado del paciente, por ejemplo, más de 2 años sin acudir al hospital, se llamó a su domicilio para actualizar el estado del enfermo.

Tabla III.1. Clasificación de la Formulación de Trabajo (WF)

Bajo grado de malignidad

A) Linfoma maligno, linfocítico de células pequeñas

Consistente en LLC

Plasmocitoide

B) Linfoma maligno, folicular de células pequeñas hendidas

Áreas difusas

Esclerosis

C) Linfoma maligno, folicular mixto, de células pequeñas hendidas y células grandes

Áreas difusas

Esclerosis

Grado intermedio de malignidad

D) Linfoma maligno, folicular (predominantemente) de células grandes

Áreas difusas

Esclerosis

E) Linfoma maligno, difuso de células pequeñas hendidas

Esclerosis

F) Linfoma maligno, difuso mixto, de células pequeñas y grandes

Esclerosis

Componente de células epiteloides

G) Linfoma maligno, difuso de células grandes.

Células hendidas

Células no hendidas

Esclerosis

Alto grado de malignidad

H) Linfoma maligno, células grandes inmunoblástico

Plasmocitoide

Células claras

Polimorfo

Componente de células epiteloides

I) Linfoma maligno, linfoblástico

Células convolutas

Células no convolutas

J) Linfoma maligno, de células pequeñas no hendidas

De Burkitt

Áreas foliculares

Miscelánea : Linfoma compuesto. Micosis fungoide. Linfoma histiocítico. Plasmocitoma extramedular. Linfoma inclasificable. Otros.

Tabla III.2. Equivalencias entre las clasificaciones histológicas de los linfomas no Hodgkin

Rappaport	Formulación de Trabajo	Kiel
Nodular linfocítico bien diferenciado	Linfocítico	Linfocítico y linfoplasmocitoide
Nodular linfocítico pobremente diferenciado	Folicular de c. pequeñas hendidas	Folicular centroblástico-centrocítico
Nodular mixto, linfocítico e histiocítico	Folicular mixto	Folicular centroblástico-centrocítico
Histiocítico	Folicular de c. grandes	Folicular centroblástico
Difuso linfocítico pobremente diferenciado	Difuso de c. pequeñas hendidas	Difuso centrocítico
Difuso mixto, linfocítico e histiocítico	Difuso mixto	Difuso centroblástico-centrocítico
Difuso histiocítico	Difuso de c. grandes	Difuso centroblástico
Difuso histiocítico	Inmunoblástico	Inmunoblástico
Linfoblástico	Linfoblástico	Linfoblástico
Difuso indiferenciado, Burkitt y no Burkitt	Difuso de c. pequeñas no hendidas	Linfoblástico, tipo Burkitt

Tabla III.3. Estado general según la ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

<i>Valor</i>	<i>Descripción</i>
0	Actividad normal
1	Síntomas, pero totalmente ambulatorio
2	Síntomas, encamado < del 50% del día
3	Síntomas, encamado > del 50% del día
4	Totalmente encamado

Tabla III.4. Índice Pronóstico Internacional (IPI)

<i>Variables</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Edad</i> : menor o igual a 60 años y mayor de 60 años. • <i>Estadio Ann Arbor</i>: I-II frente III-IV • <i>Número de áreas extraganglionares</i>: 0-1 frente a 2 o más de 2 • <i>Estado general (ECOG)</i>: 0-1 frente a dos o más de 2 • <i>LDH</i> : normal frente a elevada

Asignando una puntuación 0-1 a cada variable, se definen 4 grupos de riesgo:

- **Bajo riesgo**: puntuación 0-1
- **Riesgo intermedio bajo**: puntuación 2
- **Riesgo intermedio alto**: puntuación 3
- **Alto riesgo**: puntuación 4-5

Anexo 1. Recogida de datos

1. Centro de procedencia.
 2. Edad al diagnóstico.
 3. Sexo.
 4. Lugar de nacimiento por municipio.
 5. Lugar habitual de residencia por municipio.
 6. Lugar de residencia habitual por área sanitaria.
 7. Profesión.
 8. Estado socioeconómico.
 9. Contacto con sustancias químicas.
 10. Uso de tintes capilares.
 11. Tabaquismo.
 12. Enolismo.
 13. Antecedentes personales: cardiopatía, patología respiratoria, gastropatía, Diabetes Mellitus, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, otros.
 14. Antecedentes familiares neoplásicos.
 15. Segunda neoplasia y fecha de diagnóstico
- DIAGNÓSTICO*
16. Tipo de primer síntoma.
 17. Persona que notó el primer síntoma: paciente o médico.
 18. Fecha de aparición del primer síntoma.
 19. Fecha del diagnóstico histológico.
 20. Histología según la clasificación de la Formulación de Trabajo para uso clínico.

21. Estirpe del LNH: B o T.
 22. Localización primaria: ganglionar o extraganglionar.
 23. Localización de la afectación extraganglionar.
 24. Número de regiones ganglionares afectas.
 25. Localización de la masa mayor.
 26. Tamaño de la masa mayor (en centímetros). Masa voluminosa “bulky” (> 10cm).
 27. Afectación mediastínica.
 28. Infiltración de la médula ósea.
 29. Afectación extraganglionar en la enfermedad diseminada de inicio.
 30. Método diagnóstico: radiografía, ecografía, tomografía computerizada.
 31. Estadio Ann Arbor: I, II, III, IV, estadificación incompleta.
 32. Síntomas A o B.
 33. Tipo de síntoma B: fiebre, pérdida de peso o sudoración.
 34. Estado general de la ECOG.
 35. Caquexia.
 36. Índice de masa corporal.
- DATOS DE LABORATORIO AL DIAGNOSTICO*
37. Velocidad de sedimentación globular (mm 1^a hora).
 38. Hemoglobina (g/dl).
 39. Leucocitos (/mm³).
 40. Neutrófilos (/mm³).
 41. Linfocitos (/mm³).
 42. Leucemización.
 43. Proteínas totales (g/dl).

44. Albúmina (g/dl).
45. Inmunoglobulina monoclonal y tipo.
46. LDH. Se dividió la determinación del paciente entre el límite superior de los valores de referencia.
47. β_2 microglobulina.

SEGUIMIENTO

48. Tratamiento : cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia.
49. Esquema de quimioterapia.
50. Respuesta al tratamiento: completa, parcial, estabilización o progresión.
51. Fecha de la remisión completa.
52. Seguimiento : recidiva, estabilización, progresión, éxitus.
53. Fecha de la recidiva o progresión.
54. Histología de la recidiva.
55. Localización de la recidiva.
56. Tratamiento de la recidiva.
57. Número de recidivas.
58. Estado del paciente en el último control.
59. Fecha del último control.

Diagnóstico según la clasificación R.E.A.L.

Los linfomas diagnosticados previamente según las clasificaciones de Rappaport, Kiel y Formulación de Trabajo fueron revisados siguiendo los criterios de la clasificación R.E.A.L. (Tabla I.3, página 27). Para ello se precisó, en algunos casos, nuevos cortes de los bloques de parafina y tinciones de hematoxilina-eosina y giemsa. Para una adecuada tipificación diagnóstica se utilizó, mediante inmunohistoquímica, el siguiente panel de anticuerpos monoclonales: CD3, CD5, CD15, CD20, CD30, CD43, LN5, Kappa y Lambda.

Valoración cuantitativa de parámetros inmunohistoquímicos.

En los casos en los que se disponía de un número representativo de tipos histológicos (linfomas foliculares y difusos de células grandes) se determinó la expresión inmunohistoquímica de las células tumorales para el bcl-2, p53 y ki67. Los valores fueron señalados en cifras de porcentaje utilizando objetivo seco de gran aumento (x 400).

La expresión del ki67 se realizó determinando la positividad de inmunotinción en un mínimo de 1000 núcleos celulares. Para ello se utilizó una grátula con puntos aleatorizados (Graticules Ltd). El porcentaje se calculó a partir del cociente entre el número de células tumorales teñidas con el anticuerpo, y el total de células tumorales contadas. Paralelamente se efectuó una valoración subjetiva, estableciendo cuatro categorías que iban desde negativa (0) hasta altamente positiva (+++).

En la valoración del bcl-2, se utilizó el sistema de Hermine et al¹⁰⁶. Cuando la mayoría de las células tumorales eran negativas (positivas <5%) se valoró como negativo (0). Cuando la expresión del bcl-2 era heterogénea y en la misma zona se mezclaban células bcl-2 positivas y negativas se dio la categoría de intermedio (1). En los casos en los que la mayoría de las células tumorales eran bcl-2 positivas se consideró como alta expresión (2).

La expresión de p53 se valoró siguiendo los criterios de Koduru et al¹¹⁶. Los resultados se cuantificaron como negativos (0) si se teñían menos del 10% de las células tumorales; positivo débil (+) entre 10-25% de células tumorales; positivo intermedio (++) si se teñían entre 25-50% de células tumorales, y altamente positivo (+++), si se teñían más del 50% de células tumorales.

Métodos estadísticos

Estudio descriptivo

La matriz de datos se introdujo en el programa estadístico SPSS para Windows 95. La variable dependiente fue el tiempo de supervivencia, estimada desde la fecha del diagnóstico histológico hasta la fecha del último control. El resto de variables fueron independientes cualitativas y cuantitativas. Se realizó un estudio descriptivo de las variables independientes.

Cálculo de la incidencia

La incidencia acumulada se obtuvo del cociente entre el número de nuevos casos de LNH en un período de tiempo y la población de derecho sana, expuesta al inicio de dicho período. A partir del padrón municipal de habitantes de Canarias se obtuvo la población de derecho de la provincia de Santa Cruz de Tenerife distribuida por islas, municipios, edad y sexo en los años 1981, 1986 y 1991¹⁶³⁻⁵. Se calculó la incidencia global en cada uno de los tres períodos: 1981-85, 1986-90 y 1991-4. La población se distribuyó en cuatro grupos de edad: de 15 a 34 años, de 35 a 54, de 55 a 74 y mayores de 74 años de acuerdo con el padrón y se calculó la incidencia según grupos de edad, sexo, período de tiempo y lugar de residencia.

La incidencia ajustada por edad se calculó por el método indirecto¹⁶⁶, multiplicando el cociente entre el número de casos observados y esperados por el índice bruto. El número de casos esperados se calculó a través del producto del índice específico de cada grupo por la población de interés y dividido por la población general.

Relación entre variables

Para estudiar la existencia de asociaciones entre variables categóricas se utilizó la prueba de X^2 , aplicando la corrección de continuidad de Yates cuando el número de elementos en una celda era menor de 5 y la tabla de contingencia era de 2x2. En caso de demostrarse una distribución no normal se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Análisis de supervivencia

Se realizó el análisis de la supervivencia global, relativa y libre de enfermedad según el método de Kaplan-Meier¹⁶⁷. En el cálculo de la supervivencia global se utilizó como evento el fallecimiento por cualquier causa. En la supervivencia relativa o específica se tomó como evento la muerte por enfermedad. La supervivencia libre de enfermedad se calculó desde la fecha en que se alcanzó la remisión completa hasta la recidiva o fallecimiento. Para la comparación de supervivencias se utilizó la prueba de Mantel-Haenszel o prueba de logrank¹⁶⁸.

Estudio de factores pronósticos: análisis univariado y multivariado

El análisis univariado de factores pronósticos se realizó con la prueba de Mantel-Haenszel o prueba de logrank. Para realizar el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox¹⁶⁹.

IV.- RESULTADOS

Se registraron 578 pacientes adultos con diagnóstico histológico de LNH entre enero de 1980 y diciembre de 1994.

Estudio descriptivo de las variables.

Variables relacionadas con el paciente:

- ◇ **Centro de procedencia:** 320 pacientes (55,4%) procedían del Complejo Hospitalario de Nuestra Señora de La Candelaria, y 258 (44,6%) procedían del Hospital Universitario de Canarias.
- ◇ **Edad:** La mediana de edad fue de 61,5 años y la edad media de 59,1 años, con un rango comprendido entre 15 y 90 años.
- ◇ **Sexo:** 302 pacientes fueron varones (52,2%) y 276 mujeres (47,8%). La relación varón/mujer fue de 1,1. La mediana de edad de los varones fue de 62 años, rango 15-88 años, y de las mujeres 61 años, rango 19-90 años.
- ◇ **Lugar de nacimiento:** se describe, por municipios, en la tabla IV.1.
- ◇ **Lugar de residencia:** se describe al calcular la incidencia.

Tabla IV.1. Pacientes diagnosticados de LNH en la provincia de Santa Cruz de Tenerife por lugar de nacimiento.

Isla de Tenerife	Pacientes	Isla de La Palma	Pacientes
Adeje	5	Barlovento	2
Arafo	0	Breña Alta	7
Arico	8	Breña Baja	3
Arona	9	Fuencaliente	3
Buenavista del Norte	5	Garafía	2
Candelaria	5	Los Llanos de Aridane	8
Fasnia	4	El Paso	1
Garachico	11	Puntagorda	3
Granadilla de Abona	10	Puntallana	1
La Guancha	7	San Andrés y Sauces	4
Guía de Isora	6	S/C de la Palma	22
Güimar	12	Tazacorte	3
Icod de los Vinos	15	Tijarafe	0
La Laguna	44	Villa deMazo	3
La Matanza de Acentejo	4		
La Orotava	25		
Puerto de la Cruz	16		
Los Realejos	17		
El Rosario	7		
San Juan de la Rambla	3	<i>Isla de La Gomera</i>	
San Miguel	0	Agulo	2
Santa Cruz de Tenerife	92	Alajeró	2
Santa Úrsula	11	Hermigua	2
Santiago del Teide	5	San Sebastián	6
El Sauzal	1	Valle Gran Rey	4
Los Silos	3	Vallehermoso	7
Tacoronte	12		
El Tanque	5		
Tegueste	6	<i>Isla del Hierro</i>	
La Victoria de Acentejo	9	Frontera	0
Vilaflor	2	Valverde	6

◇ **Profesión :** En 244 pacientes (42,2%) se conocía la profesión (Tabla IV.2). En el resto, 331 (57,3%), no constaba en la historia clínica, y al tratarse de un estudio retrospectivo no pudo obtenerse dicha información.

Tabla IV.2. Profesión

<i>Profesión</i>	<i>Pacientes</i>	<i>(%)</i>
Sus labores	83	34
Agricultura	43	17,6
Construcción	18	7,4
Comercio	17	7
Limpieza, hostelería	15	6,1
Industria	14	5,7
Educación	6	2,5
Otros	48	19,7

◇ **Estado socioeconómico:** no se disponía de suficientes datos en las historias como para evaluar este aspecto.

◇ **Contacto con sustancias químicas:** En 506 pacientes (87,5%) no encontramos información en la historia clínica. Los pacientes en los que se disponía de este dato fueron 68 (11,8%), de los cuales, 26 pacientes (4,5%) habían tenido contacto con sustancias químicas y 18 pacientes habían tenido contacto con pesticidas (cultivos de plataneras y tomates).

◇ **Uso de tintes capilares:** este dato no constaba en la historia, por lo que no se pudo recoger.

◇ **Tabaquismo :** 378 pacientes (65,4%) no presentaron hábito tabáquico y 147 (25,4%) sí. En 53 (9,2%) fue desconocido.

◇ **Enolismo** : 455 pacientes (78,7%) no presentaron hábito enólico y 71 (12,3%) sí. En 51 (8,8%) fue desconocido.

◇ **Antecedentes personales**: Las patologías más relevantes se describen en la tabla IV.3.

Tabla IV.3. Antecedentes personales

<i>Antecedentes</i>	<i>Pacientes</i>	<i>%</i>
Gastropatía	71	12,3
Hipertensión	56	9,7
Cardiopatía	56	9,7
Diabetes Mellitus	55	9,5
Respiratoria	38	6,6
Hepatopatía	22	3,8
Autoinmunes	14	2,4
Neoplasia	14	2,4
Epilepsia	7	1,2
VIH	5	0,9

Las enfermedades autoinmunes fueron las siguientes: artritis reumatoide en 6 pacientes, púrpura trombopénica inmune en 2, miastenia gravis en 2, síndrome de Sjögren en 1, colitis ulcerosa en 1, anemia hemolítica autoinmune en 1 y vitiligo en 1 paciente.

Los pacientes que tuvieron como antecedente una neoplasia fueron 14. Las neoplasias fueron: cáncer uterino en 3 pacientes, enfermedad de Hodgkin en 1, cáncer de mama en 1, fibrohistiocitoma en 1 y cáncer indiferenciado en 1 paciente. En 3 pacientes el diagnóstico de la neoplasia y del LNH fue sincrónico, éstos fueron: cáncer de mama en 1, cáncer gástrico en 1 y cáncer de próstata en 1 paciente. Cabe destacar que 7 pacientes habían recibido radioterapia, de los cuales 2 también fueron tratados con citostáticos.

- ◇ **Antecedentes familiares neoplásicos:** 457 pacientes (79,1%) no tenían antecedentes familiares neoplásicos y 73 (12,6%) sí. En 48 (8,3%) fue desconocido. Sólo presentaban antecedentes familiares de LNH 2 pacientes, madre e hija respectivamente. Las neoplasias más frecuentes fueron el cáncer de mama (10 casos) y cáncer de pulmón (8 casos), seguidos del cáncer de laringe (6 casos), cáncer de esófago en 4, y cáncer de colon en 5 casos.

- ◇ **Segundas neoplasias:** 6 pacientes presentaron una segunda neoplasia: 3 cáncer de pulmón, 1 cáncer de ovario, 1 cáncer de recto, y 1 sarcoma.

◇ **Incidencia**

La incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes en la provincia de Santa Cruz de Tenerife durante los períodos de tiempo 1981-85, 1986-90 y 1991-94 fue de 5,47, 7,26 y 8,56 respectivamente. La incidencia se ha incrementado durante estos 14 años en un 56% (Figura IV.1).

En los varones la incidencia media anual por 100.000 habitantes fue de 6,67 en el período 1981-85, 8,33 en el período 1986-90 y 8,04 en el período 1991-94.

En las mujeres la incidencia media anual por 100.000 habitantes en los períodos de tiempo 1981-85, 1986-90 y 1991-94 fue de 4,35, 6,25 y 7,88 respectivamente.

Incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes por sexo

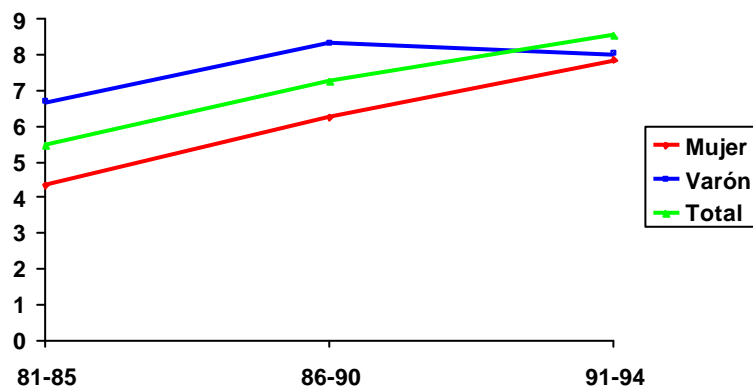


Figura IV.1

La incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes ajustada por edad en los períodos de tiempo 1981-85, 1986-90 y 1991-94 fue en los varones de 6,99, 8,86 y 8,52 y en las mujeres 4,17, 5,93 y 7,48 respectivamente (Tabla IV.4). El incremento en los varones fue del 22% y en las mujeres el 79% (Figura IV.2).

Incidence media anual del LNH por 100.000 habitantes ajustada por edad

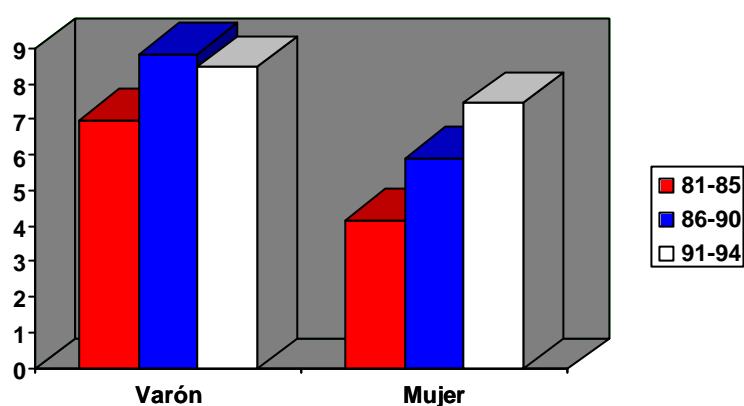


Figura IV.2

Tabla IV.4

	1981-85	1986-90	1991-94
Varón	6,99	8,86	8,52
Mujer	4,17	5,93	7,48

La distribución de la incidencia media anual por 100.000 habitantes del LNH según edad y sexo en cada uno de los tres períodos de tiempo reseñados anteriormente se puede observar en las tablas IV.5 y IV.6 y las figuras IV.3 y IV.4. La incidencia del LNH es mayor en la población de más de 54 años, con un incremento progresivo más pronunciado en los mayores de 74 años y con predominio de varones.

Tabla IV.5. Incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes por edad

	<i>15-34</i>	<i>35-54</i>	<i>55-74</i>	<i>>74 años</i>
81-85	1,16	4,5	15,43	12,33
86-90	1,09	4,79	22,66	19,38
91-94	1,59	6,1	20,18	24,38

Tabla IV.6. Incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes por edad y sexo

		<i>15-34</i>	<i>35-54</i>	<i>55-74</i>	<i>>74 años</i>
81-85	Varón	1,73	4,73	21,37	12,96
	Mujer	0,59	4,26	10,36	12,06
86-90	Varón	0,99	5,47	26,5	34,85
	Mujer	1,2	4,14	19,37	9,69
91-94	Varón	1,36	6,32	22,22	28,34
	Mujer	1,82	5,92	18,41	21,86

Incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes por edad

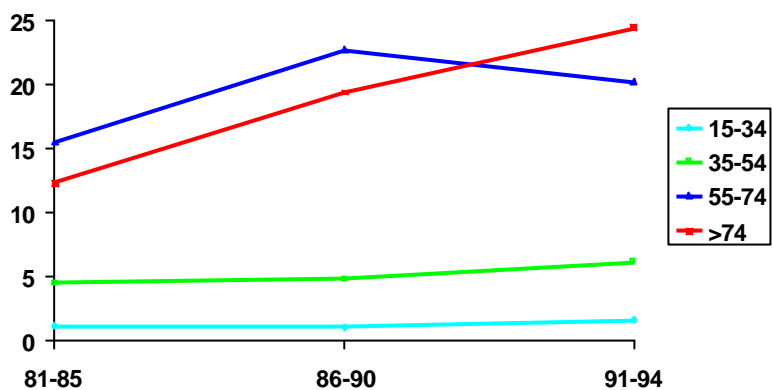


Figura IV.3

Incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes por edad y sexo

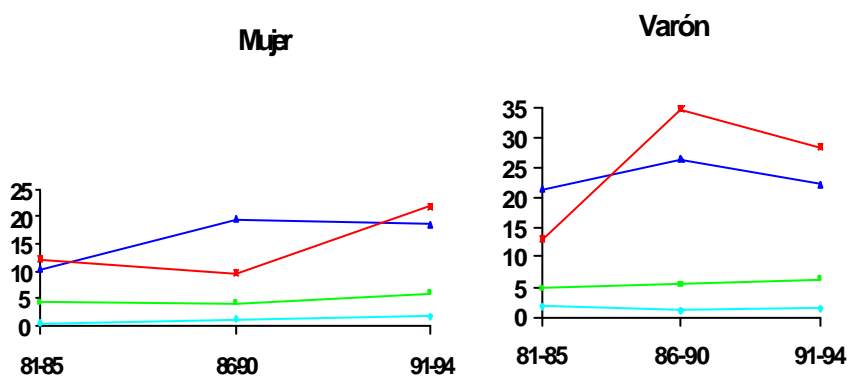


Figura IV.4

La incidencia ajustada por edad del LNH según el lugar habitual de residencia por islas, se muestra en la figura IV.5 y la tabla IV.7. Se observa un marcado aumento de la incidencia del LNH en las islas de La Palma y La Gomera en el período de tiempo de 1991-94, casi igualándose a la isla de Tenerife.

Incidencia media anual del LNH ajustada por edad por 100.000 habitantes por islas

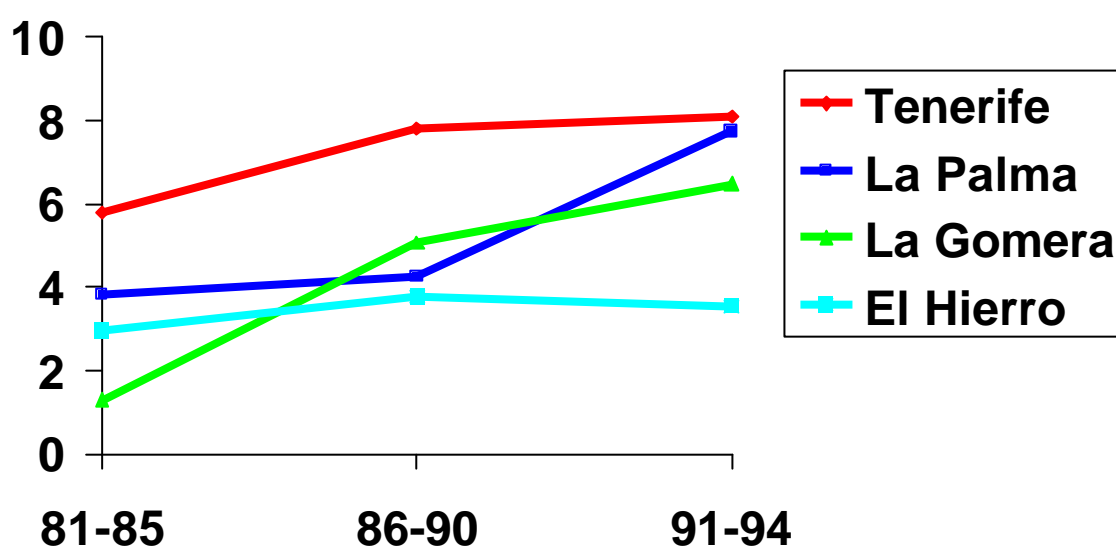


Figura IV. 5

Tabla IV.7

	81-85	86-90	91-94
Tenerife	5,8	7,79	8,08
La Palma	3,83	4,25	7,73
La Gomera	1,3	5,07	6,475
El Hierro	2,95	3,76	3,54

El número de casos de LNH por lugar de residencia según los municipios de la isla de Tenerife se muestra en la tabla IV.8.

Tabla IV.8.

<i>Municipio</i>	<i>1981-85</i>	<i>1986-90</i>	<i>1991-94</i>
Adeje	0	1	4
Arafo	0	1	2
Arico	0	2	1
Arona	2	3	9
Buenavista del Norte	0	3	1
Candelaria	2	2	2
Fasnia	0	1	0
Garachico	2	2	3
Granadilla de Abona	4	1	3
La Guancha	1	3	2
Guía de Isora	0	3	2
Güimar	2	3	4
Icod de los Vinos	2	8	1
La Laguna	18	39	34
La Matanza de Acentejo	1	2	2
La Orotava	7	7	8
Puerto de la Cruz	6	6	5
Los Realejos	4	7	6
El Rosario	2	4	0
San Juan de la Rambla	0	1	2
San Miguel	0	1	0
Santa Cruz de Tenerife	50	79	50
Santa Úrsula	4	3	2
Santiago del Teide	0	1	1
El Sauzal	0	4	0
Los Silos	1	1	0
Tacoronte	5	3	8
El Tanque	0	3	1
Tegueste	0	2	5
La Victoria de Acentejo	0	2	5
Vilaflor	0	0	0

La incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes en los municipios de mayor población de la isla de Tenerife, La Laguna y Santa Cruz de Tenerife, se muestra en la tabla IV.9. Se observa un mayor incremento en el municipio de La Laguna, un 116%, con una incidencia más alta en el último período.

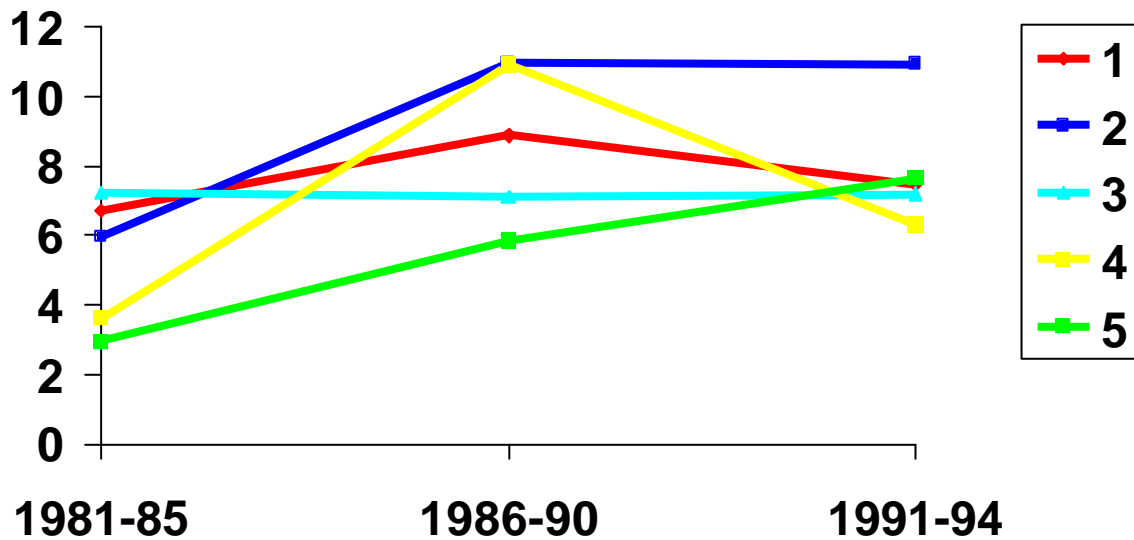
Tabla IV.9.

	<i>1981-85</i>	<i>1986-90</i>	<i>1991-94</i>
La Laguna	5,1	10	11
Santa Cruz de Tenerife	7,7	10,2	7,5

Agrupamos los municipios de la isla de Tenerife por áreas sanitarias. Los resultados se muestran en la tabla IV.10 y figura IV.6. Observamos una mayor incidencia en el área sanitaria que comprende La Laguna, El Rosario, El Sauzal, Tacoronte, La Victoria de Acentejo, La Matanza de Acentejo y Tegueste con un incremento del 83% entre 1981 y 1994. El área sanitaria del sur: Arona, Adeje, Arico, Granadilla, San Miguel, Vilaflor, Guía de Isora y Santiago del Teide ocupa el segundo lugar, destaca el gran incremento, el 158%, durante dicho período.

Tabla IV.10

Áreas	81-85	86-90	91-94
1. Santa Cruz, Güimar, Arafo, Fasnia Candelaria.	6,7	8,9	7,5
2. La Laguna, El Rosario, El Sauzal, Tacoronte, La Victoria, La Matanza, Tegueste.	6	11	10,9
3. La Orotava, Santa Úrsula, Puerto de la Cruz, Los Realejos.	7,2	7,1	7,2
4. Icod, La Guancha, San Juan de la Rambla, Los Silos, Garachico, Buenavista del Norte, El Tanque.	3,6	10,9	6,3
5. Arona, Adeje, Arico, Granadilla, San Miguel, Vilaflor, Guía de Isora, Santiago del Teide.	3	5,8	7,6

**Figura IV.6. Incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes en la isla de Tenerife por áreas sanitarias.**

La distribución de los casos del LNH por los municipios de la isla de la Palma se muestra en la tabla IV.11.

Tabla IV.11

<i>Municipio</i>	<i>1981-85</i>	<i>1986-90</i>	<i>1991-94</i>
Barlovento	0	0	1
Breña Alta	3	0	1
Breña Baja	0	2	2
Fuencaliente	0	1	1
Garafía	0	0	1
Los Llanos de Aridane	1	4	4
El Paso	0	2	1
Puntagorda	1	1	1
Puntallana	0	0	0
San Andrés y Sauces	0	2	1
Santa Cruz de La Palma	6	5	8
Tazacorte	1	0	0
Tijarafe	0	1	0
Villa de Mazo	0	1	1

La incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes en los municipios de mayor población de la isla de La Palma, Los Llanos de Aridane y Santa Cruz de La Palma, se muestra en la tabla IV.12. La incidencia es mayor en el municipio de Santa Cruz de La Palma, sin embargo, el incremento de la incidencia en Los Llanos de Aridane es de un 319% frente a un 40% en Santa Cruz de La Palma.

Tabla IV.12

	<i>1981-85</i>	<i>1986-90</i>	<i>1991-94</i>
Los Llanos de Aridane	1,9	6,6	7,8
Santa Cruz de La Palma	10,6	7,7	14,9

Los casos de LNH en las islas de La Gomera y El Hierro se muestran en la tabla IV.13 y IV.14.

Tabla IV.13

<i>Municipios</i>	<i>1981-85</i>	<i>1986-90</i>	<i>1991-94</i>
Agulo	0	1	0
Alajeró	0	0	0
Hermigua	0	0	1
San Sebastián	0	1	1
Valle Gran Rey	2	2	0
Vallehermoso	0	1	0

Tabla IV.14

<i>Municipios</i>	<i>1981-85</i>	<i>1986-90</i>	<i>1991-94</i>
Frontera	0	0	0
Valverde	1	2	1

Variables relacionadas con el LNH:

- ◇ **Tipo de primer síntoma:** En 30 pacientes (5,2%) el primer síntoma no constaba en la historia. La presentación más frecuente del LNH fue como tumoración en 290 pacientes (50,2%). Le sigue, por orden de frecuencia: molestias abdominales en 120 (20,8%), síntomas B en 21 pacientes (3,6%), compresión medular en 9 (1,6%) y el diagnóstico fue de manera incidental en 16 pacientes (3%). En el resto, 92 pacientes (16%), la clínica fue variada. En el 90,6% de los casos (524) el síntoma fue referido por el paciente.

- ◇ **Tiempo entre la aparición del primer síntoma y el diagnóstico histológico:** se conocía en 503 pacientes (87%). La mediana fue de 90 días, con un rango de 0 a 5267 días (14,5 años).

- ◇ **Tipo histológico según la Formulación de Trabajo:** El más frecuente fue el grado intermedio en 219 pacientes (37,9%), seguido del bajo grado en 170 pacientes (29%) y por último el alto grado en 131 (22,7%). 54 pacientes (9,3%) fueron inclasificables.
La incidencia media anual por 100.000 habitantes según el tipo histológico del LNH se muestra en la tabla IV.15 y figura IV.7. Se observa un incremento progresivo del grado intermedio.

Tabla IV.15

	<i>81-85</i>	<i>86-90</i>	<i>91-94</i>
Bajo grado	2,03	2,55	2,17
Grado intermedio	2,2	2,97	3,36
Alto grado	1,1	2,4	1,55

Incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes según la histología

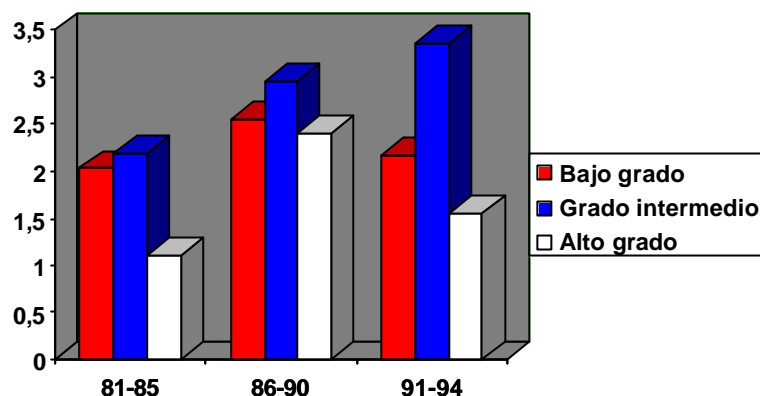


Figura IV.7

◇ **Localización primaria:** Se conocía en 569 pacientes (98,4%), en 372 pacientes (64,4%) fue ganglionar y en 197 (34%) extraganglionar. La localización extraganglionar más frecuente fue la gástrica, seguida de la amigdalар y la cutánea. Se muestra en la tabla IV.17.

Según la localización inicial, la incidencia del LNH ha aumentado tanto en la presentación ganglionar como extraganglionar, más marcada en ésta última como se muestra en la tabla IV.16 y figura IV.8.

Tabla IV.16

	81-85	86-90	91-94
Ganglionar	3,96	5,6	5,13
Extraganglionar	1,64	3	3,05

Incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes según la localización primaria

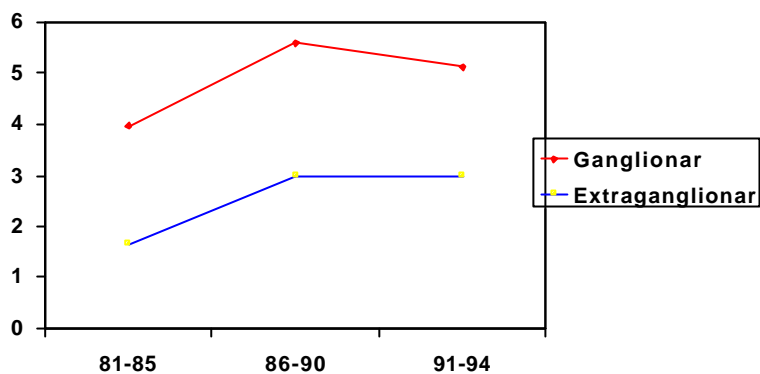


Figura IV.8

Tabla IV.17

Localización extraganglionar	Pacientes	% ^a	% ^b
Gástrico	32	5,5	16,3
Amigdalalar	27	4,7	13,8
Cutánea	27	4,7	13,8
Bazo	17	2,9	8,7
Óseo	17	2,9	8,7
Intestino	11	1,9	5,6
Cavidad oral	10	1,7	5,1
Sistema nervioso central	9	1,6	4,6
Cavum, fosas nasales, senos paranasales	7	1,2	3,6
Órbita	7	1,2	3,6
Tiroides	5	0,9	2,6
Glándulas salivares	5	0,9	2,6
Partes blandas	4	0,7	2
Médula espinal	4	0,7	2
Pulmón	4	0,7	2
Timo	4	0,7	2
Médula ósea	2	0,3	1
Riñón	1	0,2	0,5
Testículo	1	0,2	0,5
Útero y ovarios	1	0,2	0,5

%^a: porcentaje referido al total de LNH.

%^b: porcentaje referido a los LNH extraganglionares.

◇ **Número de regiones ganglionares afectas:** La afectación de una región ganglionar fue la más frecuente (29,6%), seguida de 2 y 3 regiones. En 16 pacientes (2,8%) se desconocía. Los resultados se muestran en la tabla IV.18.

Tabla IV.18

Número de Regiones	0	1	2	3	4	5	6	7	>7
Pacientes	114	171	77	52	38	32	29	39	10
Porcentaje (%)	19,7	29,6	13,3	9	6,6	5,5	5	6,7	1,8

◇ **Localización de la masa mayor:** La afectación del LNH con mayor volumen fue la extraganglionar (34,9%), seguida de la afectación cervical (24%) y retroperitoneal (17,8%). Se muestra en la tabla IV.19.

Tabla IV.19

Localización	Pacientes	%
Extraganglionar	202	34,9
Retroperitoneal	103	17,8
Cervical izquierdo	67	11,6
Cervical derecho	44	7,6
Cervical	28	4,8
Inguinal izquierdo	22	3,8
Mesenterio	20	3,5
Inguinal derecho	19	3,3
Mediastino	13	2,2
Axilar izquierdo	10	1,7
Axilar derecho	9	1,6
Inguinal	8	1,4
Iliaco	6	1
Axilar	5	0,9
Supraclavicular izdo.	1	0,2
Supraclavicular dcho.	1	0,2

- ◇ **Tamaño de la masa mayor:** El tamaño más frecuente fue el de menos de 4 cm en 155 pacientes (26,8%), seguido con poca diferencia por el tamaño comprendido entre 4 y 9 cm en 152 pacientes (26,3%). En 99 pacientes (17,1%) el tamaño estuvo entre 10 y 19 cm y en 31 (5,4%) entre 20 y 30 cm. En 141 pacientes (24,4%) no se conocía la medida de la masa tumoral.

- ◇ **Enfermedad voluminosa “bulky”:** 143 pacientes (24,7%) presentaron masa bulky, 10 cm o más, 416 (72%) no tenían enfermedad bulky y en 18 pacientes (3,1%) se desconocía.

- ◇ **Afectación mediastínica:** 68 pacientes (11,8%) tenían afectación mediastínica, 492 (85,1%) no y en 17 (2,9%) no se disponía del dato.

- ◇ **Infiltración de la médula ósea:** 161 pacientes (27,9%) tenían infiltración del LNH en la médula ósea, 339 (58,7%) no, en 59 (10,2%) no se realizó biopsia ósea al diagnóstico y en 19 (3,3%) no se encontró información al respecto.

- ◇ **Histología según la WF con médula ósea afecta:** La histología más frecuente con infiltración de la médula ósea fue el bajo grado (81,7%), seguido por el grado intermedio (69,7%) y el alto grado (47,8%). El número de pacientes en cada grupo se muestra en la tabla IV.20.

Tabla IV.20

WF	Médula ósea		
	No	Si	Total
Bajo grado	14	76	93
Grado intermedio	17	53	76
Alto grado	22	22	46

◇ **Afectación extraganglionar en la enfermedad diseminada:** no se consideró la localización primaria extraganglionar, sino en el contexto del LNH diseminado. En 189 pacientes (32,7%) existía afectación extraganglionar, en 371 (64,2%) no, y en 18 pacientes (3,1%) no se pudo conocer este aspecto. Los órganos afectados con más frecuencia fueron bazo e hígado. Se muestran en la tabla IV.21. La afectación pleural fue en forma de derrame pleural, y la peritoneal en forma de ascitis o implantes. Otras localizaciones menos frecuentes fueron: piel (7 pacientes), pulmón (5), médula espinal (5), líquido cefalorraquídeo (4), pericardio (2), mama (1), ovario (1), páncreas (1), orofaringe (1), riñón (1) y sistema nervioso central (1).

Tabla IV.21

	<i>Pacientes</i>	<i>%</i>
Bazo	87	15,1
Hígado	75	13
Pleura	51	8,8
Sangre periférica	32	5,5
Peritoneo	24	4,2
Gastrointestinal	12	2,1
Otros	28	4,8

◇ **Método diagnóstico:** El más utilizado fue la realización de radiografía de tórax y TC de abdomen y pelvis en 211 pacientes (36,5%), seguido del estudio mediante TC torácica, abdominal y pélvica en 167 pacientes (28,9%). Se realizó, en 93 pacientes (16,1%) radiografía de tórax y ecografía abdominal y en 65 (11,2%) sólo radiografía de tórax. En 42 pacientes (7,3%) no se pudo obtener este dato.

◇ **Estadio Ann Arbor:** El más frecuente fue el estadio IV en 237 pacientes (41%), seguido por el estadio I en 107 pacientes (18,5%), estadio II en 93 (16,1%) y estadio III en 87 (15,1%). En 43 pacientes (7,4%) el estudio de extensión fue incompleto y no se pudo determinar el estadio. En 11 pacientes (1,9%) se desconocía. Los estadios con síntomas B fueron menos frecuentes (18,9%), entre ellos el más frecuente fue el estadio IV, según se muestra en la tabla IV.22:

Tabla IV.22

<i>Estadio</i>	<i>Síntomas</i>			
	A	%	B	%
I	103	17,8	3	0,5
II	81	14	12	2,1
III	73	12,6	14	2,4
IV	159	27,5	75	13
Incompleto	38	6,6	5	0,9

% : Los porcentajes se refieren al total de los LNH.

La incidencia media anual por 100.000 habitantes según el estadio se muestra en la tabla IV.23 y figura IV.9. El estadio IV es el de mayor incidencia y el que ha experimentado un mayor aumento.

Tabla IV.23

<i>Estadio</i>	<i>81-85</i>	<i>86-90</i>	<i>91-94</i>
I	1,2	1,26	1,9
II	0,95	1,33	1,33
III	1,3	1,06	1,1
IV	1,9	3,95	3,36

Incidencia media anual del LNH por 100.000 habitantes según el estadio

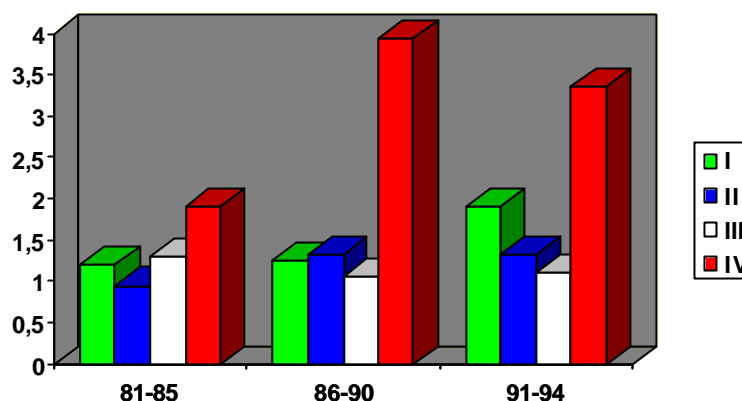


Figura IV.9

- ◇ **Síntomas B:** en 567 pacientes (98,1%) se conocía la presencia o no de síntomas B, los presentaron 110 pacientes (19%). El más frecuente fue la pérdida de peso en 68 pacientes (11,8%), seguido de la fiebre en 33 pacientes (5,7%) y por último la sudoración en 28 pacientes (4,8%).
- ◇ **Estadio IV y afectación de médula ósea:** De los 264 pacientes con estadio IV, 161 presentaban afectación de la médula ósea (68,8%).
- ◇ **Estado general (ECOG):** en 16 pacientes (2,8%) no se pudo determinar. El más frecuente fue ECOG 1 (76,3%) seguido de ECOG 2 (14,6%). Los datos se muestran en la tabla IV.24.

Tabla IV.24

<i>ECOG</i>	<i>Pacientes</i>	<i>%</i>
0	2	0,3
1	441	76,3
2	82	14,6
3	25	4,4
4	12	2,1

◇ **Caquexia** : 57 pacientes (9,9%) se describían como caquéticos, 500 (86,5%) no y en 21 (3,6%) no constaba en la historia.

◇ **Índice de masa corporal**: se pudo calcular en 431 pacientes (75%). La media y mediana fue de 25 kg/m², con un rango entre 16 y 47 kg/m².

◇ **Datos de laboratorio**:

⇒ **Velocidad de sedimentación globular en la 1ª hora**: Se conocía en 386 pacientes (67%). La media fue 39 mm, la mediana de 30 mm, con un rango comprendido entre 1 y 143 mm.

⇒ **Hemoglobina**: Se conocía en 452 pacientes (78%). La hemoglobina media fue de 12,5 g/dl y la mediana fue de 13 g/dl, con un rango entre 6 y 18 g/dl.

⇒ **Leucocitos** : Se conocía en 443 pacientes (77%). La cifra media de leucocitos fue de 12.270/mm³. La mediana fue de 7.500/mm³, con un rango comprendido entre 1.100 y 124.000/mm³.

⇒ **Linfocitos** : Se conocía en 433 pacientes (77%). La cifra media de linfocitos fue de 4.140/mm³. La mediana fue de 1.900/mm³, con un rango comprendido entre 200 y 4496.000/mm³.

⇒ **Neutrófilos** : Se conocía en 433 pacientes (77%). La cifra media de neutrófilos fue de 5.855/mm³. La mediana fue de 4.600/mm³, con un rango comprendido entre 100 y 124.000/mm³.

⇒ **Proteínas totales**: Se conocía en 286 pacientes (49%). La media y mediana fue de 7 g/dl, con un rango entre 3 y 11 g/dl.

⇒ **Albúmina**: Se conocía en 264 pacientes (46%). La media y mediana fue de 4 g/dl, con un rango entre 2 y 7 g/dl.

⇒ **b₂microglobulina** : Se conocía sólo en 64 pacientes (11%), por lo que no se analizó.

⇒ **Inmunoglobulina monoclonal**: Se conocía en 427 pacientes (74%). En 9 pacientes (1,5%) existía Ig monoclonal: 7 pacientes con IgG, 1 con IgM, y en otro no se especificó.

◇ **LDH** : Se establecieron dos grupos, elegimos el nivel de corte en 1 por el valor normal de LDH, ya que en estudios previos demostró ser casi igual al nivel de corte más predictivos (1,2 por el valor normal)¹²⁶. En 332 pacientes fue normal (57%), en 138 (24%) estaba elevada y en 108 pacientes (19%) se desconocía.

◇ **Tratamiento:** Las modalidades terapéuticas que se han empleado como tratamiento inicial del LNH fueron: quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía. Se valoró la cirugía como tratamiento cuando se había extirpado por completo o un gran volumen de la enfermedad, en el caso de biopsia no se valoró como tratamiento. En 9 pacientes (1,6%) no se disponían datos sobre el tratamiento. Las modalidades de tratamiento más frecuentes fueron la quimioterapia sola (61,6%), quimioterapia seguida de radioterapia (9,5%), cirugía seguida de quimioterapia (6,4%) y radioterapia sola (5,7%). Se muestran en tabla IV.25.

Tabla IV.25

<i>Tratamiento</i>	<i>Pacientes</i>	<i>%</i>
Quimioterapia sola	356	61,6
Quimioterapia seguida de radioterapia	55	9,5
Quimioterapia seguida de cirugía	3	0,5
Radioterapia sola	33	5,7
Radioterapia seguida de quimioterapia	11	1,9
Cirugía sola	12	2,1
Cirugía seguida de quimioterapia	37	6,4
Cirugía seguida de radioterapia	14	2,4
Cirugía seguida de quimio y radioterapia	19	3,3
Inmunoterapia sola	10	1,7
No tratamiento	19	3,3

◇ **Tipo de quimioterapia como tratamiento inicial:** En 14 pacientes (2,4%) no se disponía de este dato. No recibieron quimioterapia 84 pacientes (14,5%). Los esquemas de quimioterapia más utilizados fueron el CHOP (34,8%) seguido del CHOP-Bleomicina (CHOP-BLEO) (11,6%). La gran mayoría de los pacientes recibieron antraciclinas o derivados, sólo un (7,1%) recibieron CVP como tratamiento inicial. Se describen en la tabla IV.26 por orden de frecuencia:

Tabla IV.26

<i>Esquema quimioterápico</i>	<i>Pacientes</i>	<i>%</i>
CHOP	201	34,8
CHOP-BLEO	67	11,6
CVP	41	7,1
PROMACE-MOOP	31	5,4
PROMACE-CYTABOM	25	4,3
CEOP	23	4
CHOD-BLEO-PAMD	16	2,8
CNOP	13	2,2
ASAP/M-BACOD/MINE	12	2,1
CHOP/ESHAP	11	1,9
MACOP-B	10	1,7
Otros	28	4,8

◇ **Respuesta al tratamiento inicial:** la valoración de la respuesta se realizó según los criterios de la OMS. La respuesta al tratamiento se consideró desconocida si el paciente había fallecido antes de valorar la respuesta, por ejemplo, por toxicidad al tratamiento o si no constaba en la historia la valoración de la misma. La respuesta completa fue la más frecuente (53,5%), seguida de la respuesta parcial (22,7%). Se muestra en la tabla IV.27.

Tabla IV.27

<i>Tipo de respuesta</i>	<i>Pacientes</i>	<i>%</i>
Completa	309	53,5
Parcial	131	22,7
Estabilización	10	1,7
Progresión	70	12,1
Desconocida	48	8,3

◇ **Evolución** : En el seguimiento 161 pacientes (27,9%) no presentaron recidiva, 155 (26,8%) sí recayeron, 159 pacientes (27,5%) presentaron progresión, 12 (2,1%) permanecieron con enfermedad estable y en 82 (14,2%) no constaba el seguimiento en la historia. El número de recidivas en un mismo paciente fue: una única recidiva en 112 pacientes (19,4%), dos recaídas en 33 (5,7%), tres recidivas en 6 (1%) y cuatro en 2 pacientes (0,3%).

◇ **Localización de la recidiva**: La más frecuente fue la ganglionar. De los 155 pacientes que recayeron, 59 (38%) lo hicieron en el mismo territorio ganglionar y 49 pacientes (31,6%) en otro territorio ganglionar. En 18 pacientes (11,6%) las recidivas afectaron la misma zona visceral y en 29 pacientes (18,7%) en otras zonas viscerales.

◇ **Tratamiento de la recidiva**: El tratamiento más frecuente en la recidiva fue la quimioterapia en 112 pacientes (72,3%), seguido de la radioterapia en 28 pacientes (18%) y en 15 pacientes (9,7%) no se realizó tratamiento oncológico específico.

◇ **Histología de la recidiva según la WF:** En 68 pacientes se conocía la histología de la recidiva. En 30 pacientes la histología inicial según la WF fue de bajo grado, de los cuales 16 pacientes (53%) recidivaron como un linfoma de bajo grado y 14 pacientes (47%) sufrieron una transformación a una histología más agresiva. En 8 pacientes la recidiva fue en la médula ósea, la distribución de la infiltración fue nodular en la mayoría, 7 pacientes. En la tabla IV.28 se muestra la correlación entre la histología al diagnóstico y en la recidiva según la clasificación WF.

Tabla IV.28

WF recidiva	WF inicial											
	BG	A	B	C	GI	D	E	F	G	AG	H	I
BG	2	2	2	1								
A		1										
B			3	2								
C				3				2				
GI	1				1							
D	1											
E		1		1			2					
F		1		4	1	1	2	7	1		2	
G		1	1				1	1	3	1		1
AG											2	
H				1					1		2	
I												3
MO nodular	2			1			1		1			2
MO difuso				1								

BG: bajo grado. GI: grado intermedio. AG: alto grado. MO: médula ósea.

Estudio de la supervivencia. Análisis univariado de los factores pronósticos.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 3 años, con un rango entre 0 y 17 años.

Supervivencia global

La supervivencia global (SG) a los 17 años fue del 26%, con una supervivencia mediana de 58 meses (Figura IV.10).

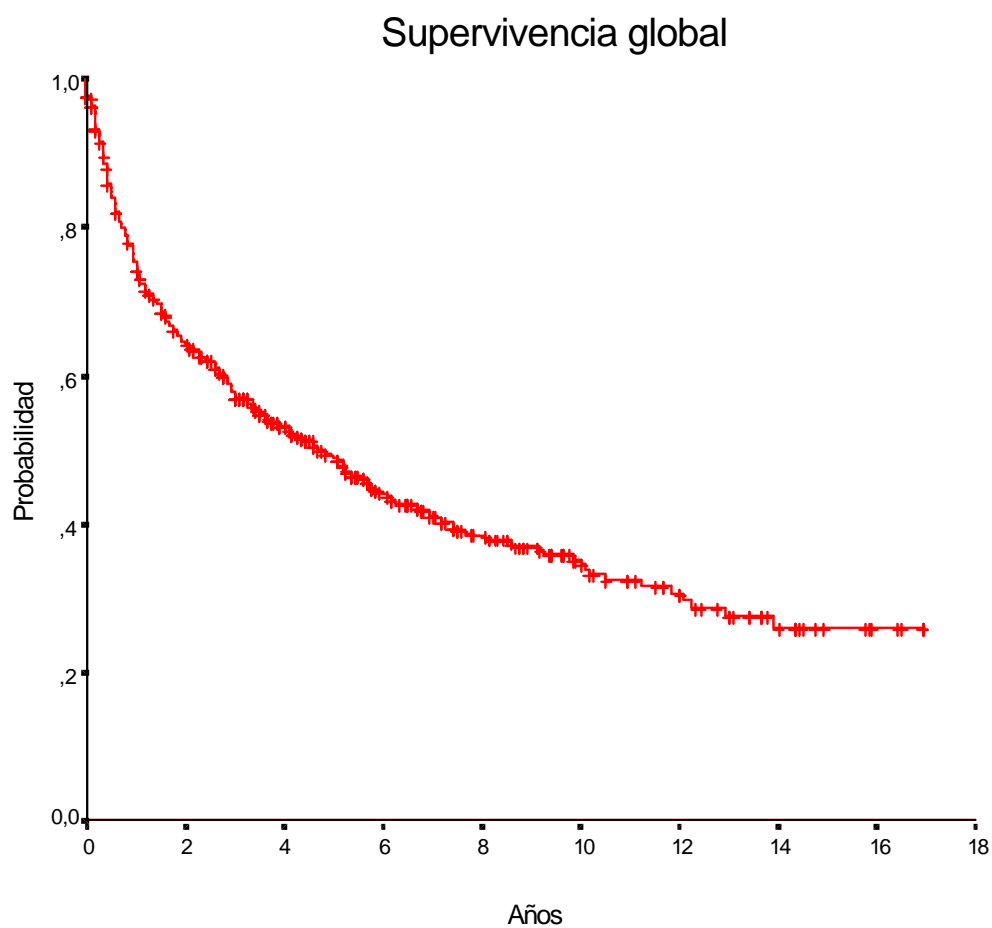


Figura IV.10

Las cruces (+) de los gráficos de las curvas de supervivencia hacen referencia a los pacientes que permanecen vivos o pacientes perdidos en ese momento.

Supervivencia específica

La supervivencia relativa o específica a 17 años fue del 32%, con una supervivencia mediana de 64 meses (Figura IV.11).

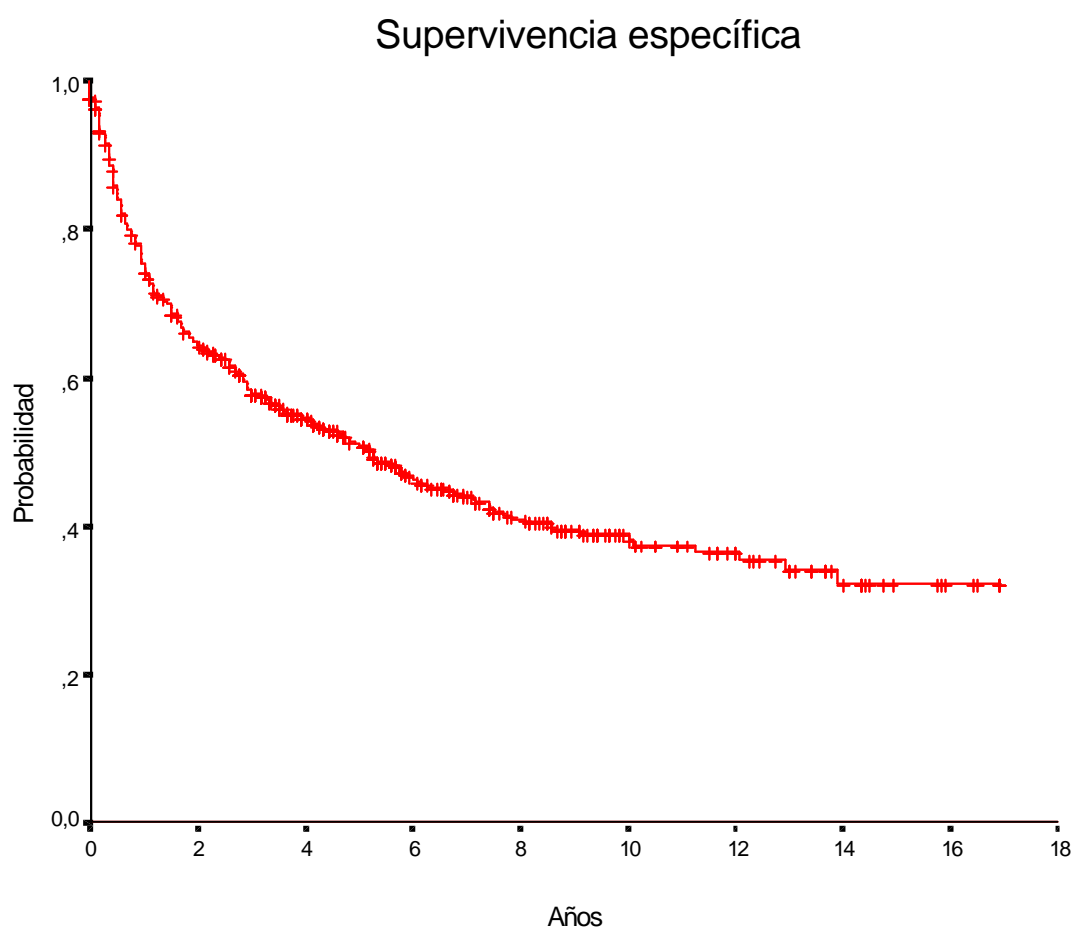


Figura IV.11

Supervivencia libre de enfermedad

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 16 años fue del 41%, con una supervivencia mediana de 72 meses.

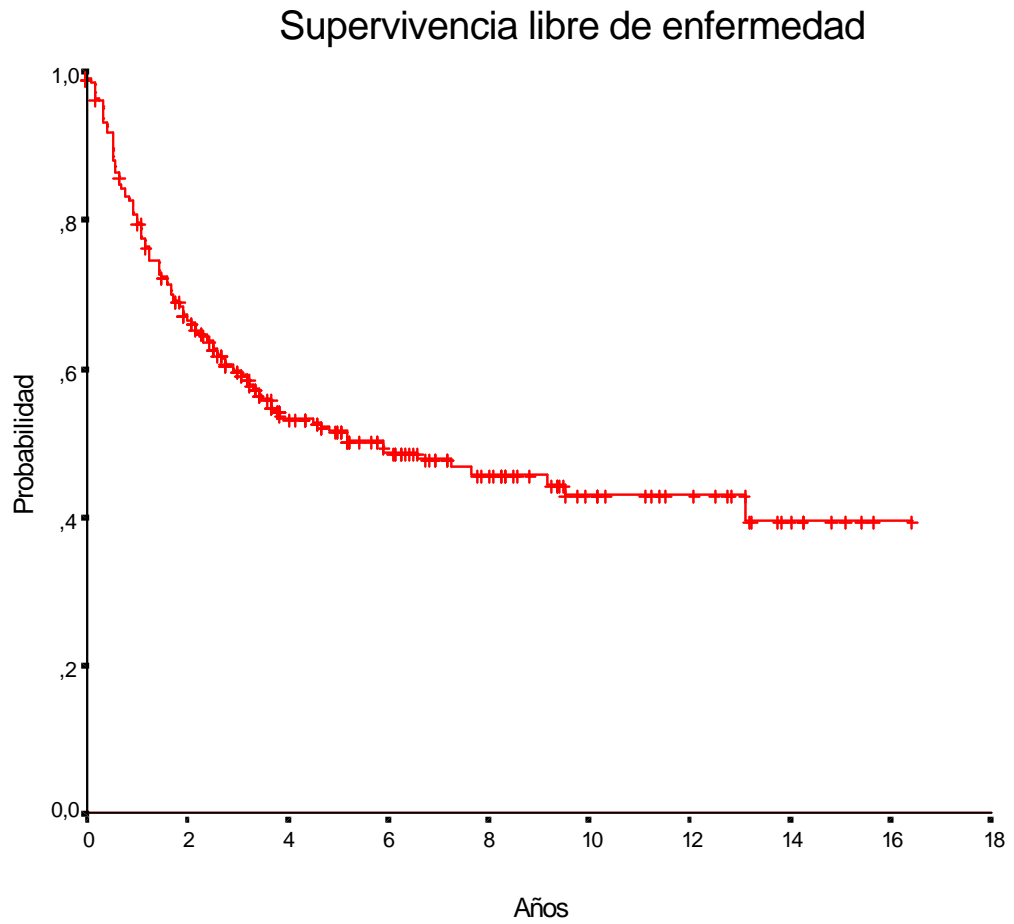


Figura IV.12

En la tabla IV.29 se muestran las supervivencias global, específica y libre de enfermedad para todo el grupo a los 5, 10 y 15 años, así como las supervivencias medianas.

Tabla IV.29

<i>Supervivencia</i>	<i>Mediana (meses)</i>	<i>A 5 años (%)</i>	<i>A 10 años (%)</i>	<i>A 15 años (%)</i>
Global	58	49	35	26
Específica	64	51	38	32
Libre de enfermedad	72	52	44	41

Supervivencia según el sexo

La supervivencia global a 15 años fue en los varones del 18% y en las mujeres del 36%. La mediana de supervivencia fue de 50 y 69 meses respectivamente. La comparación entre las supervivencias mostró diferencias significativas, $p= 0,0174$, con una mejor supervivencia en las mujeres (Figura IV.13).

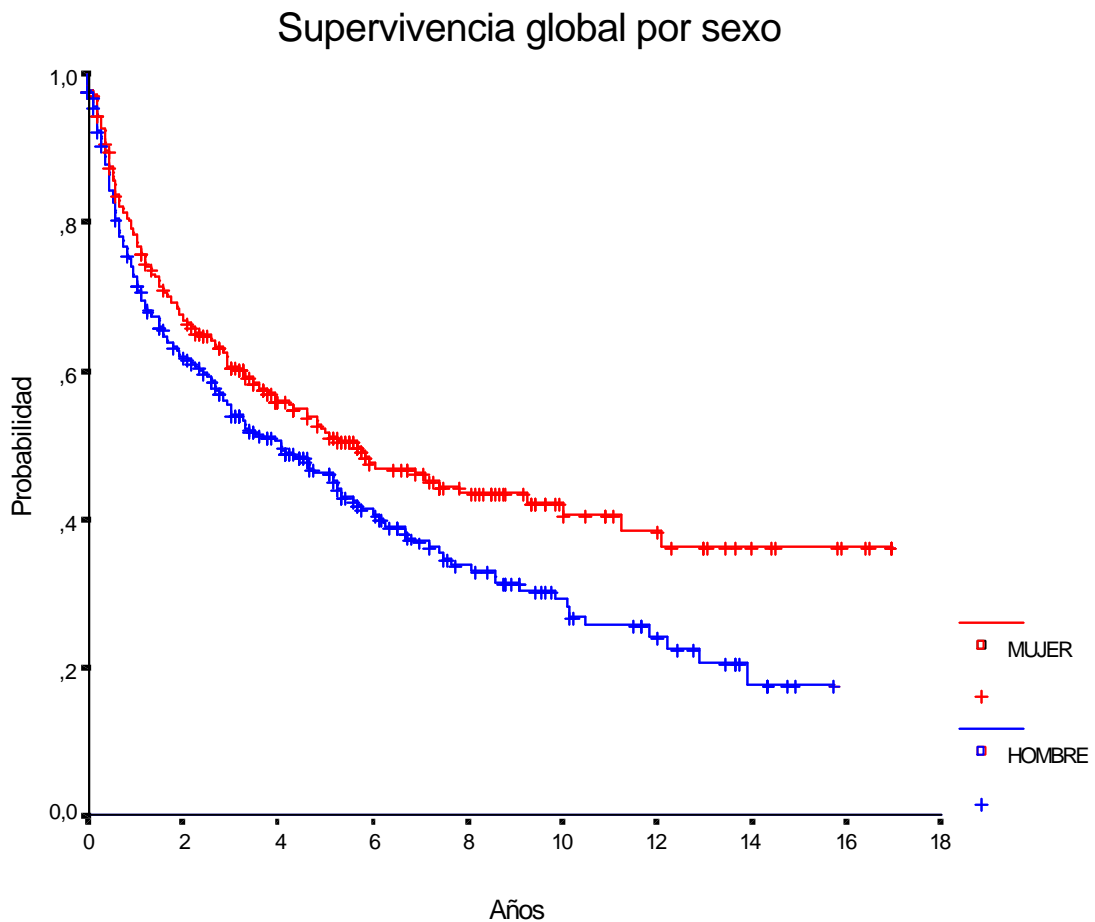


Figura IV.13

La supervivencia específica a los 15 años fue en los varones 25% y en las mujeres 40%, con una supervivencia mediana de 56 y 72 meses respectivamente. La comparación entre las supervivencias mostró diferencias significativas, $p=0,0368$, con una mejor supervivencia en las mujeres. La supervivencia específica a los 5 años fue en los varones del 49% y en las mujeres del 53% (Figura IV.14).

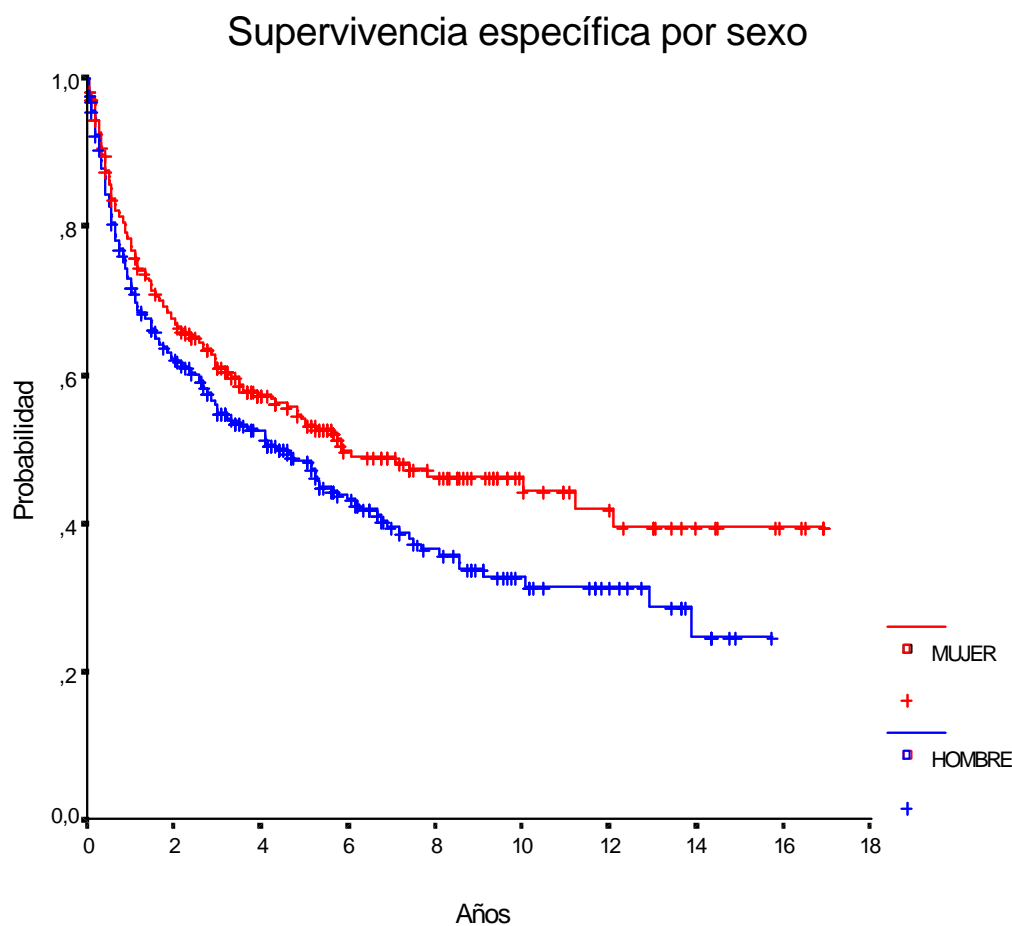


Figura IV.14

La supervivencia libre de enfermedad a los 15 años fue en los varones 38% y en las mujeres 44%. La supervivencia mediana fue de 72 meses y 57 meses respectivamente. La comparación entre las supervivencias no mostró diferencias significativas, $p= 0,9074$ (Figura IV.15).

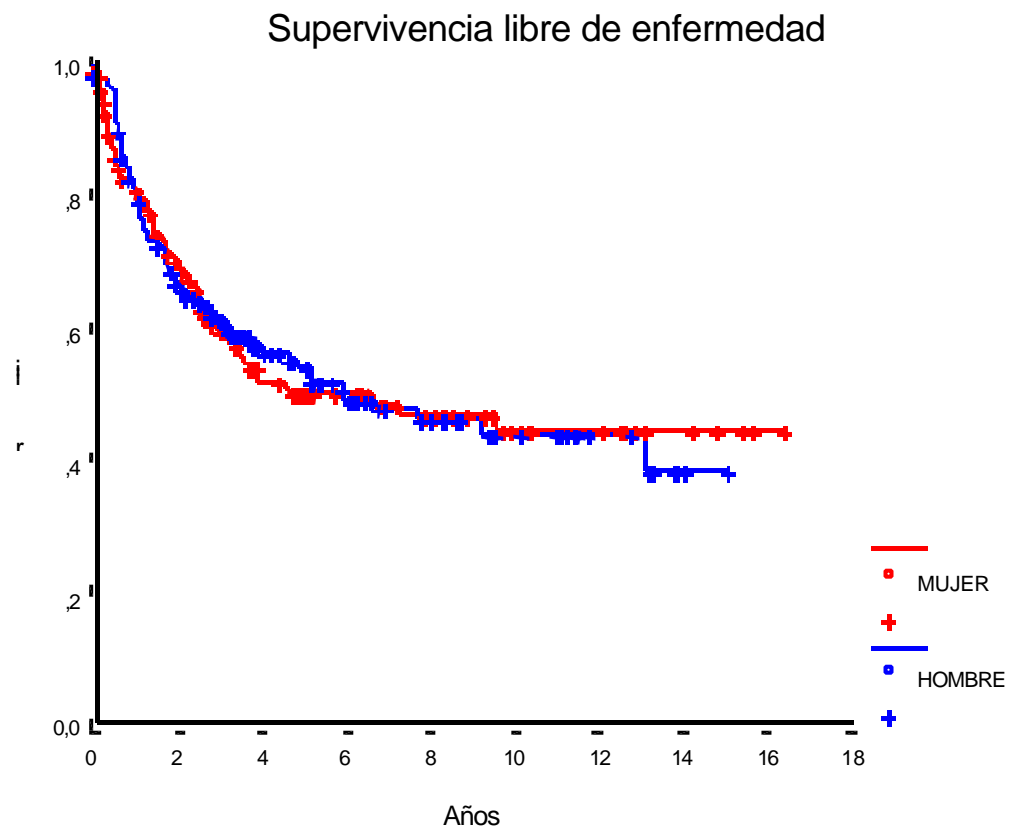


Figura IV.15

Supervivencia según la edad

La supervivencia según la edad se analizó distribuida en dos grupos, los pacientes de edad igual o menor de 60 años y los mayores de 60 años. La supervivencia global por edad a los 15 años fue para los menores de 60 años del 35% y para los mayores de 60 años del 16%. La supervivencia mediana fue de 86 y 36,5 meses respectivamente. La comparación entre las supervivencias mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$, con una peor supervivencia en los mayores de 60 años (Figura IV.16).

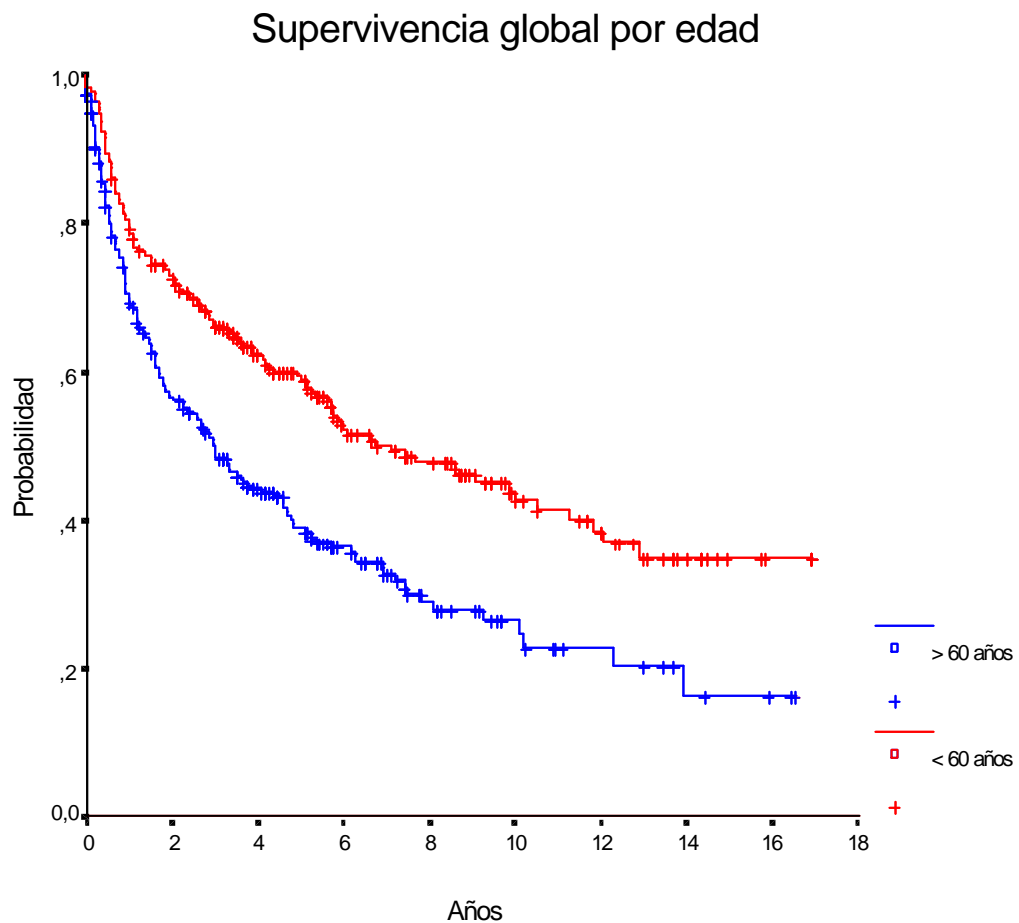


Figura IV.16

La supervivencia libre de enfermedad según la edad a 15 años fue del 44% en los pacientes menores de 60 años y del 33% en los mayores de 60 años. La supervivencia mediana fue de 93 y 72 meses respectivamente. La comparación de las supervivencias no mostró diferencias significativas, $p=0,4$.

La supervivencia global por edad según el sexo a 15 años fue para los varones menores de 60 años del 31% y para los mayores de 60 años 0%. La mediana de supervivencia fue de 82 y 31,5 meses respectivamente (Figura IV.17). En las mujeres, la supervivencia global a 15 años en las menores de 60 años fue del 39% y para las mayores de 60 años del 34%, con una supervivencia mediana de 90,3 y 55,8 meses respectivamente (Figura IV.18). La comparación de la supervivencia en los varones fue significativa, $p < 0,00001$, con una peor supervivencia en los mayores de 60 años. En las mujeres, la comparación de la supervivencia global por edad no fue significativa, $p = 0,059$.

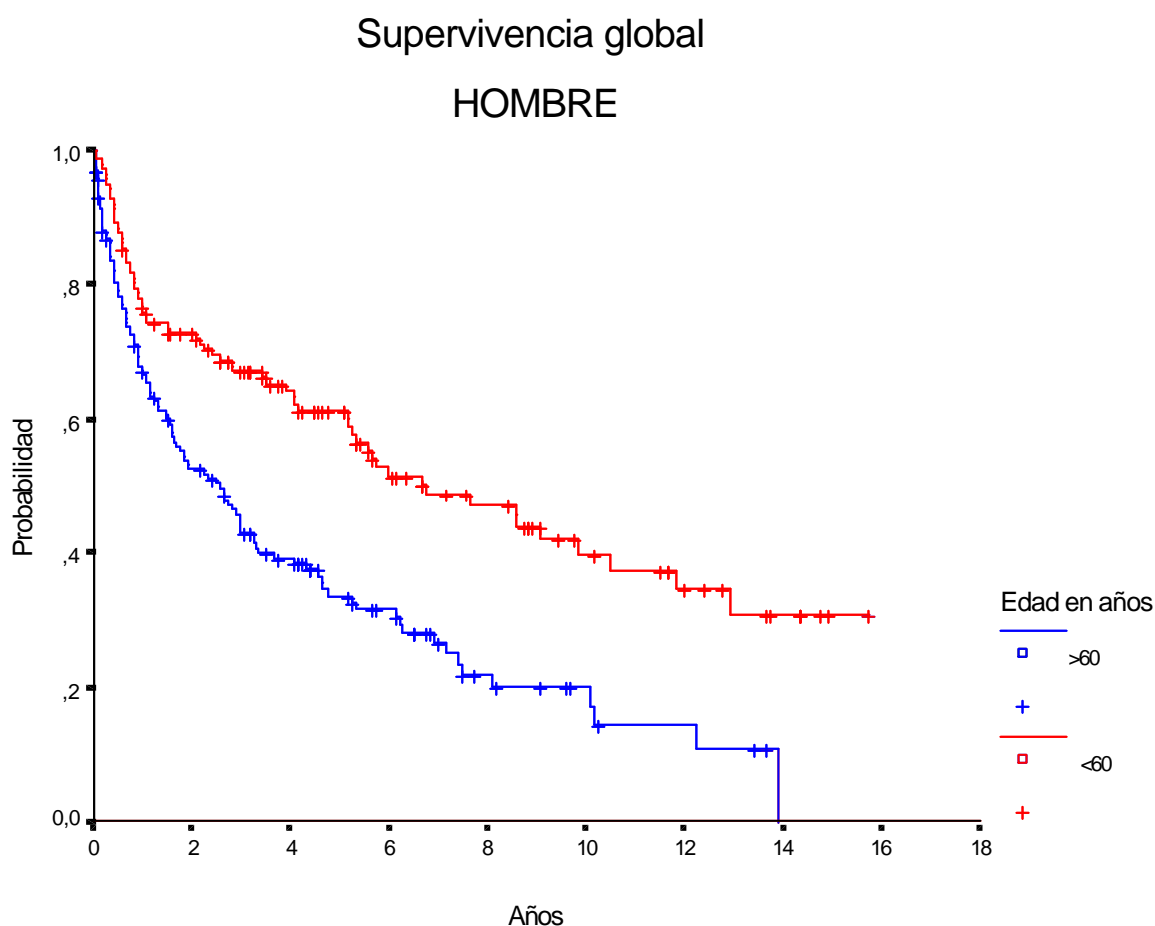


Figura IV.17

Supervivencia global

MUJER

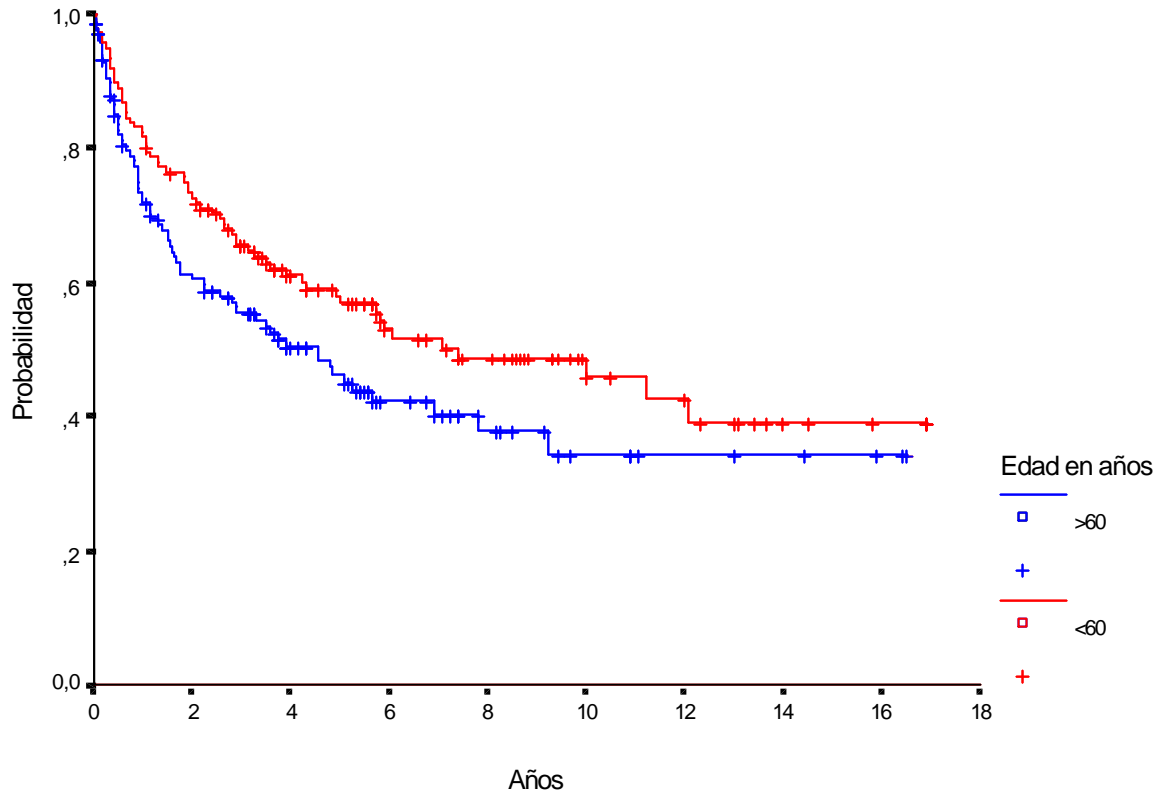


Figura IV.18

La supervivencia libre de enfermedad por edad según el sexo a 15 años fue para los varones menores de 60 años del 51% y para los mayores de 60 años 18%. La mediana de supervivencia no se ha alcanzado en los menores de 60 años y en los mayores es de 45 meses (Figura IV.19). En las mujeres, la supervivencia global a 15 años en las menores de 60 años fue del 39% y para las mayores de 60 años del 47%, con una supervivencia mediana de 43 y 88 meses respectivamente (Figura IV.20). La comparación de la supervivencia en los varones fue significativa, $p= 0,04$ a favor de los menores de 60 años. En las mujeres no fue significativa, $p=0,3$.

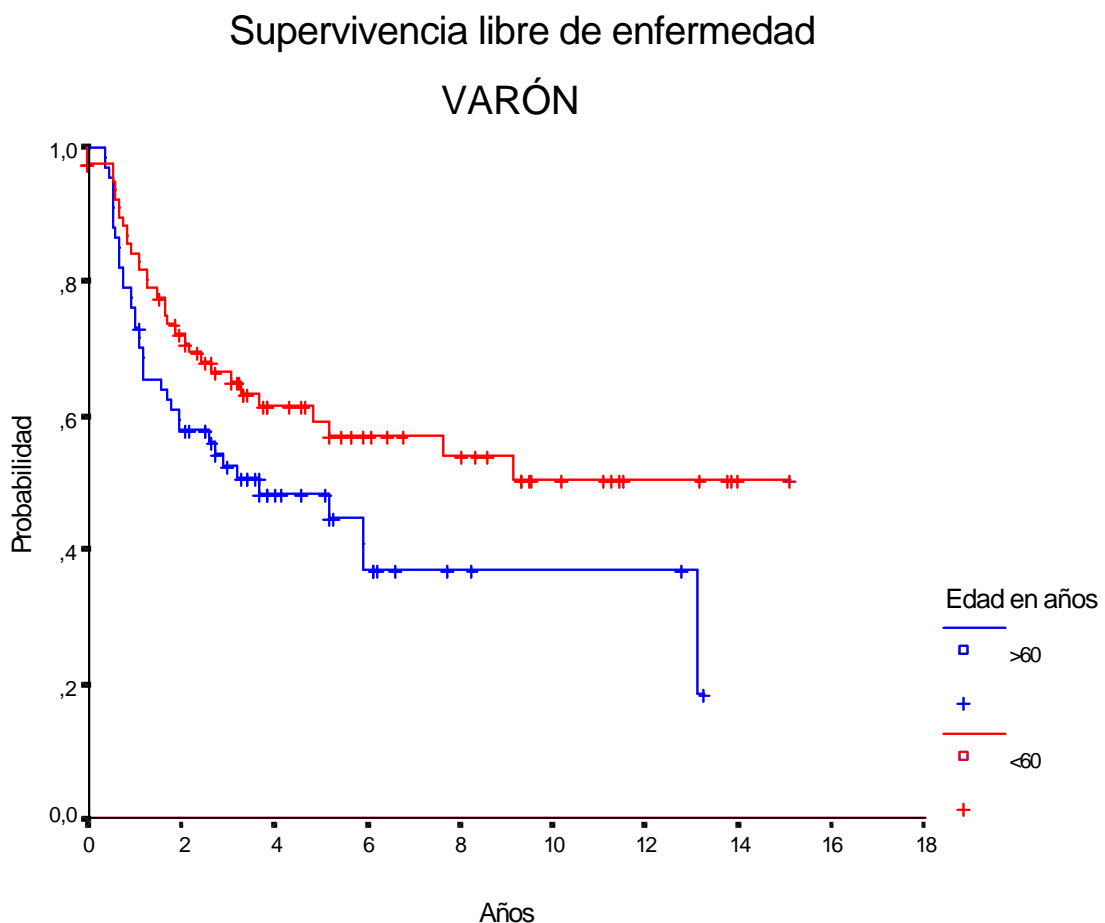


Figura IV.19

Supervivencia libre de enfermedad

MUJER

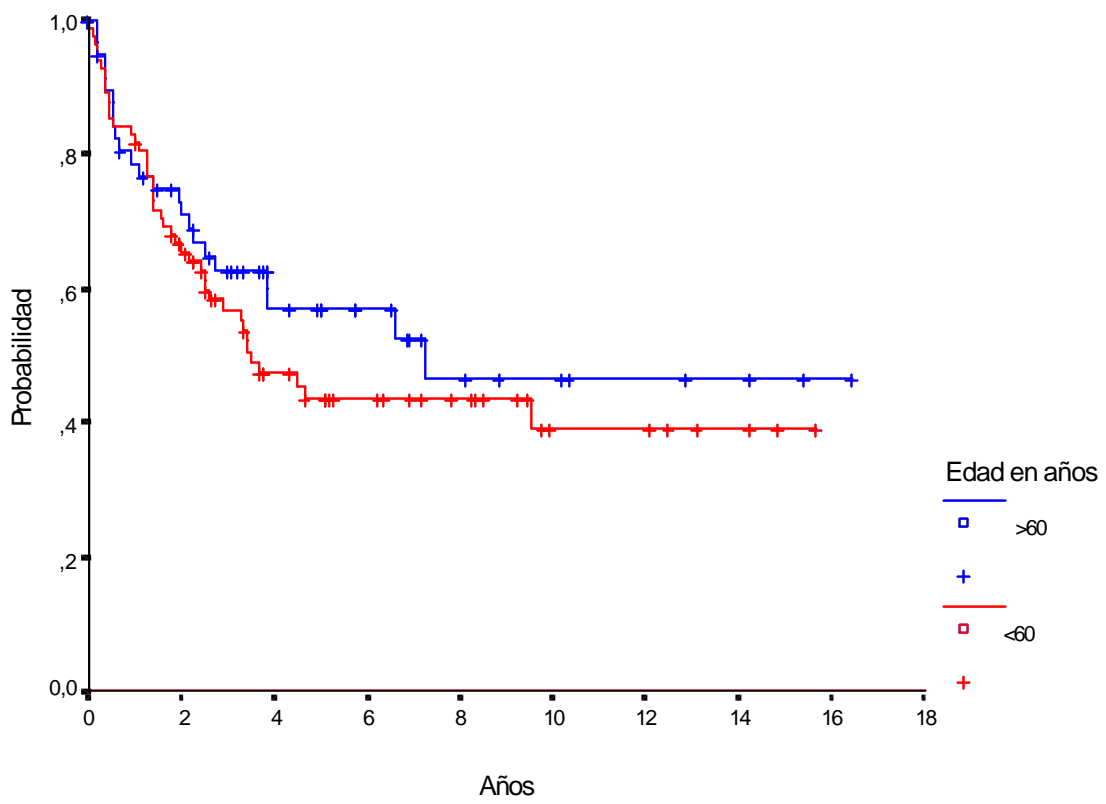


Figura IV.20

Supervivencia por estadios

La supervivencia global a 15 años fue para el estadio I, 52%; para el II, 23%; para el estadio III, 18% y para el IV, 22%. El estadio I no ha alcanzado la supervivencia mediana, en los estadios II, III y IV la mediana fue 63, 64 y 36 meses respectivamente (Figura IV.21). La comparación de las supervivencias entre todos los estadios mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$, con una mejor supervivencia en el estadio I. La comparación entre los estadios II, III y IV no mostró diferencias significativas, $p = 0,244$.

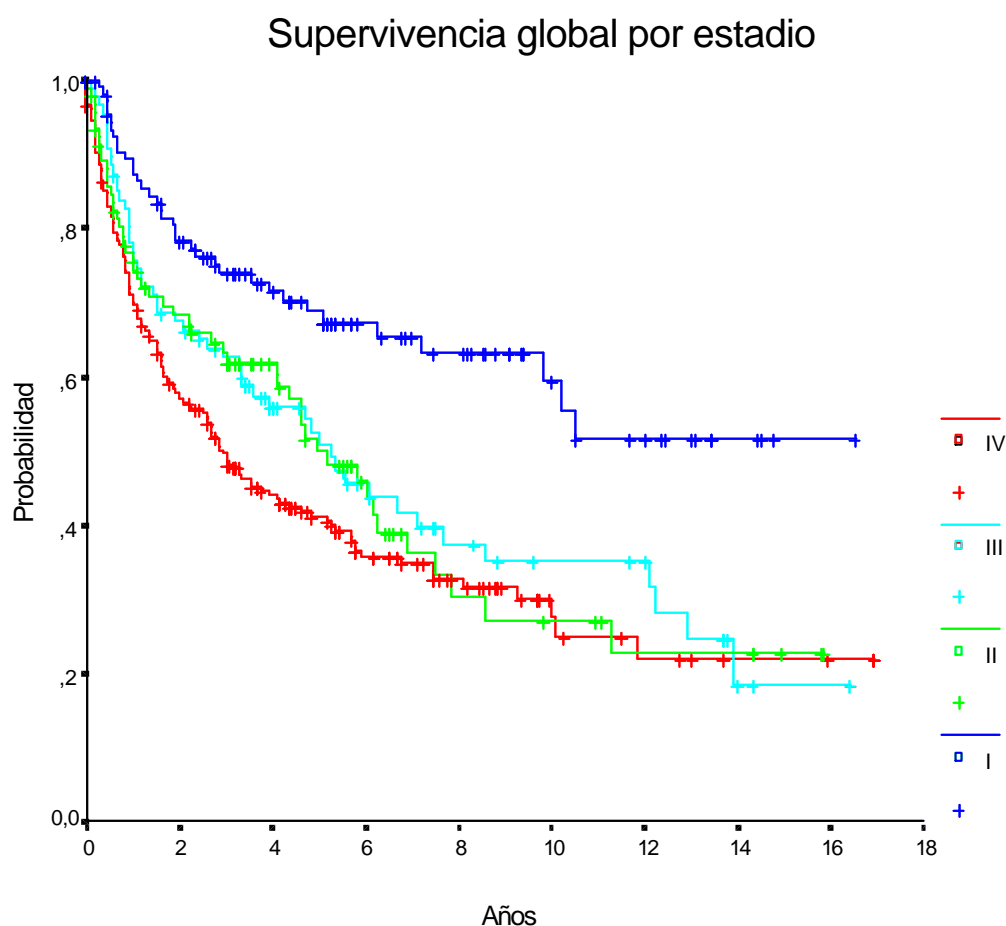


Figura IV.21

La supervivencia libre de enfermedad a 15 años según los estadios fue la siguiente: para el I, 67%; para el II, 39%; para el III, 28% y para el IV 37%. La supervivencia mediana fue para el estadio II 63 meses, 34 meses para el estadio III y 38 meses para el IV. El estadio I no ha alcanzado la supervivencia mediana (Figura IV.22). La comparación de las supervivencias entre todos los estadios mostró diferencias significativas, $p= 0,0007$, con una mejor supervivencia en el estadio I. El estadio III tiene una discreta peor supervivencia que el IV.

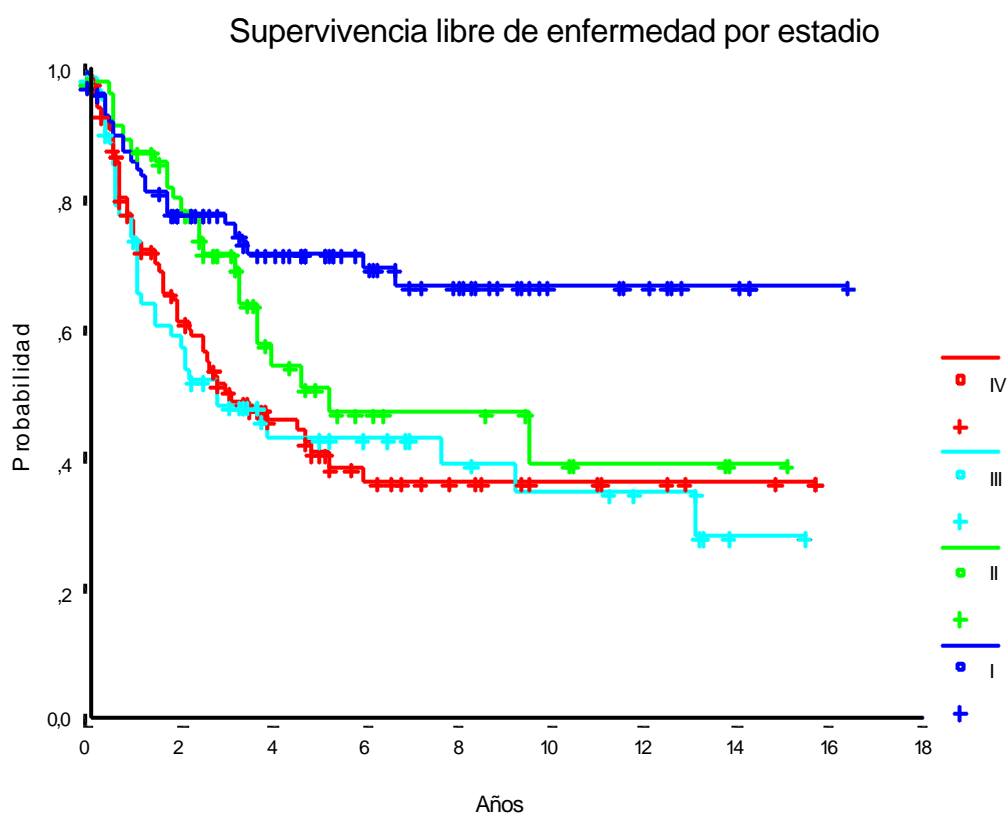


Figura IV.22

La supervivencia global a 15 años y la supervivencia mediana por estadios según el sexo se muestra en la tabla IV.30 (Figuras IV.23 y IV.24):

Tabla IV.30

ESTADIO	<i>HOMBRE</i>		<i>MUJER</i>	
	S.Global	S.Mediana (meses)	S.Global	S.Mediana (meses)
I	32%	120	70%	-
II	16%	50	23%	193
III	14%	81	21%	59
IV	-	36	28%	39

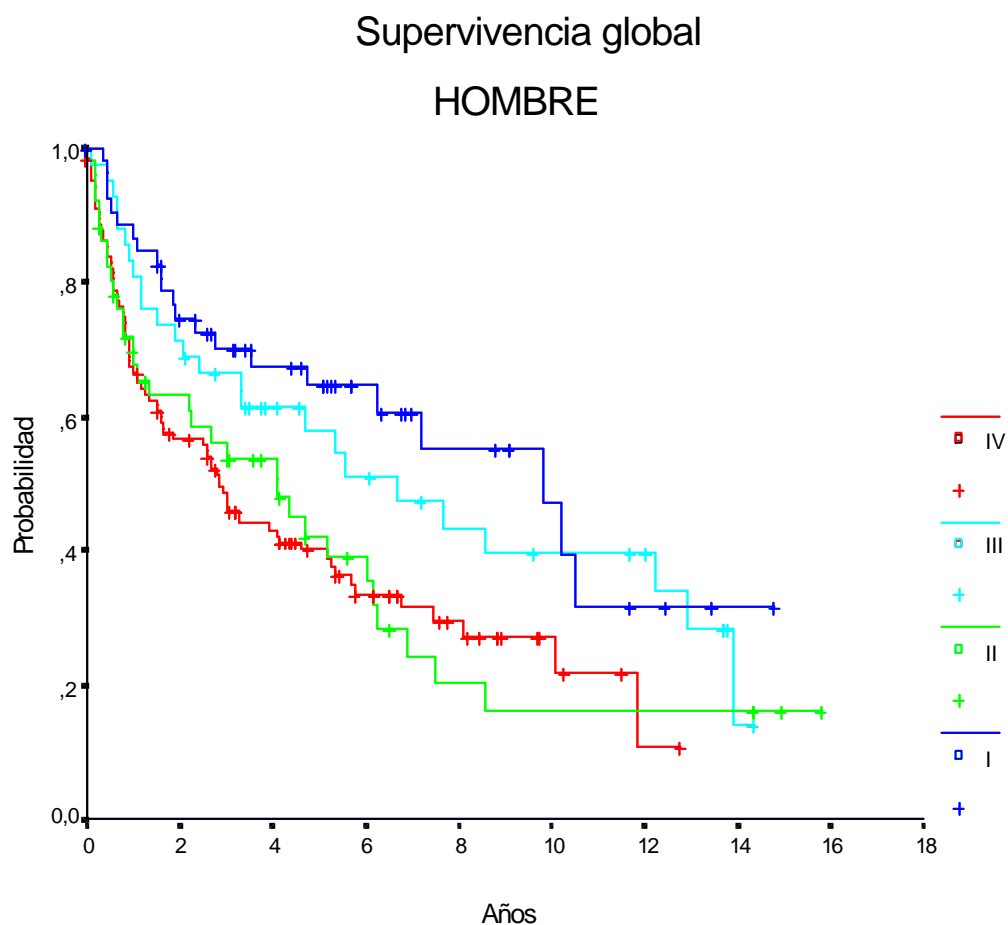


Figura IV.23

Supervivencia global por estadio

MUJER

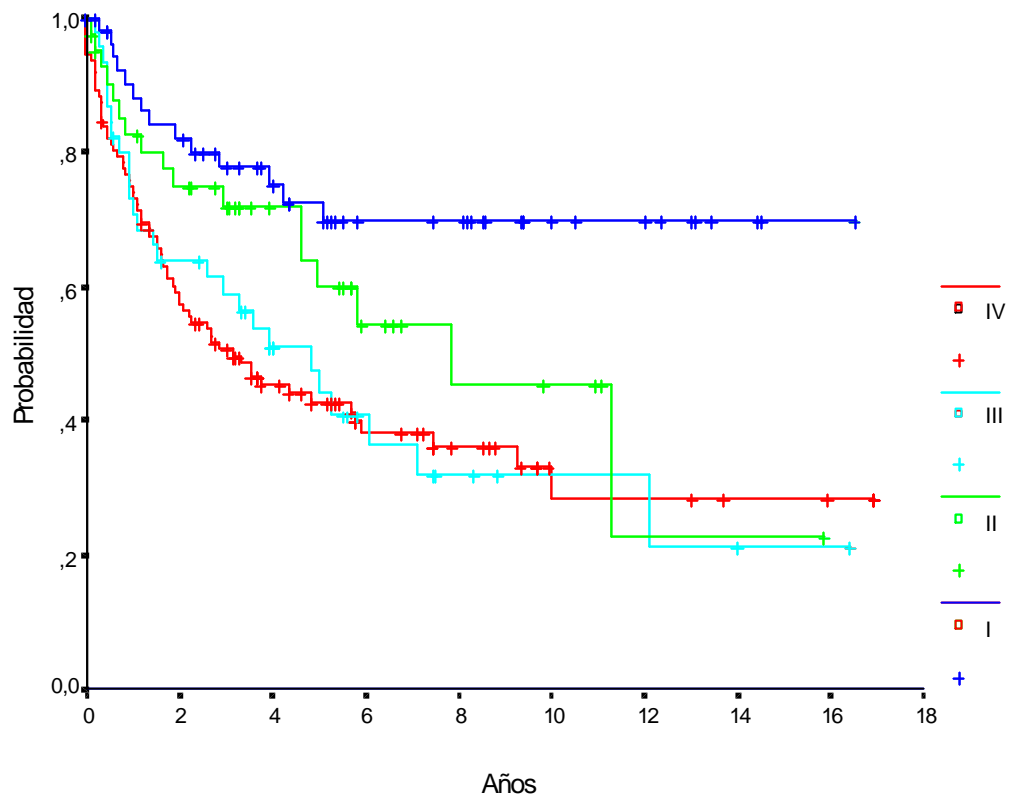


Figura IV.24

La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas para ambos sexos, los resultados fueron: en los hombres $p= 0,0025$ y en las mujeres $p= 0,0015$, con una mejor supervivencia para el estadio I.

La supervivencia libre de enfermedad a 10 años y la supervivencia mediana por estadios según el sexo se muestra en la tabla IV.31 (Figuras IV.25 y IV.26):

Tabla IV.31

ESTADIO	<i>HOMBRE</i>		<i>MUJER</i>	
	SLE	S.Mediana (meses)	SLE	S.Mediana (meses)
I	63%	-	72%	-
II	43%	63	29%	116
III	31%	45	38%	26
IV	36%	59	28%	30

Supervivencia libre de enfermedad
por estadios en varones

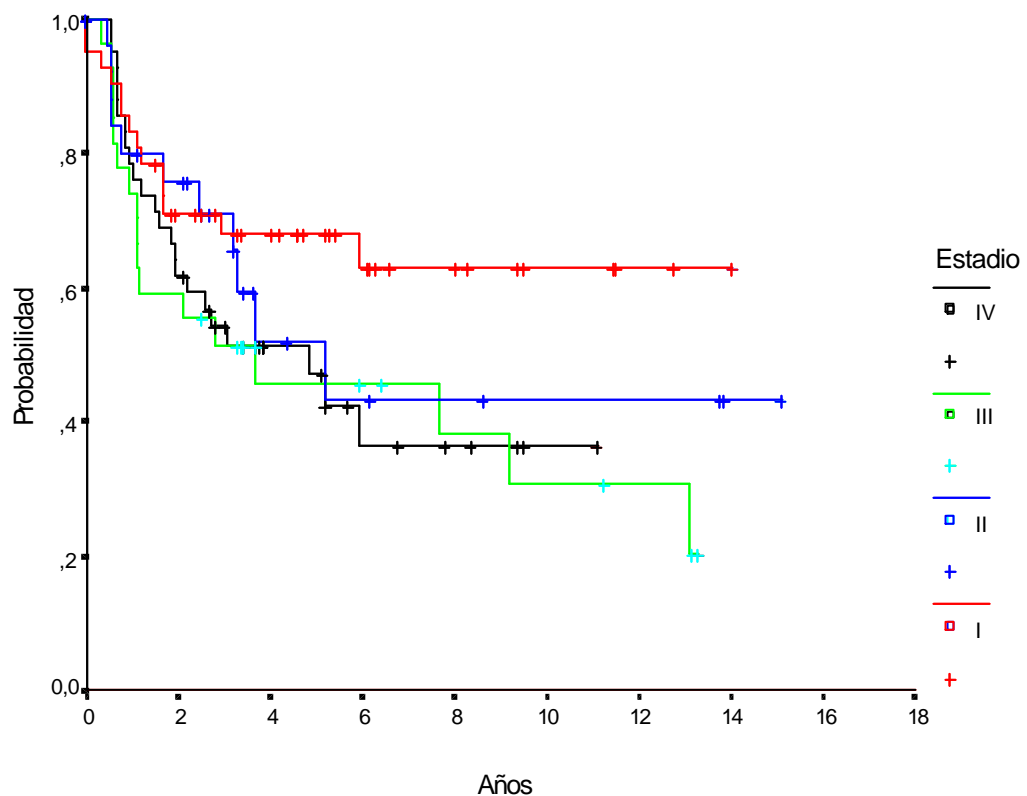


Figura IV.25

Supervivencia libre de enfermedad según el estadio en mujeres

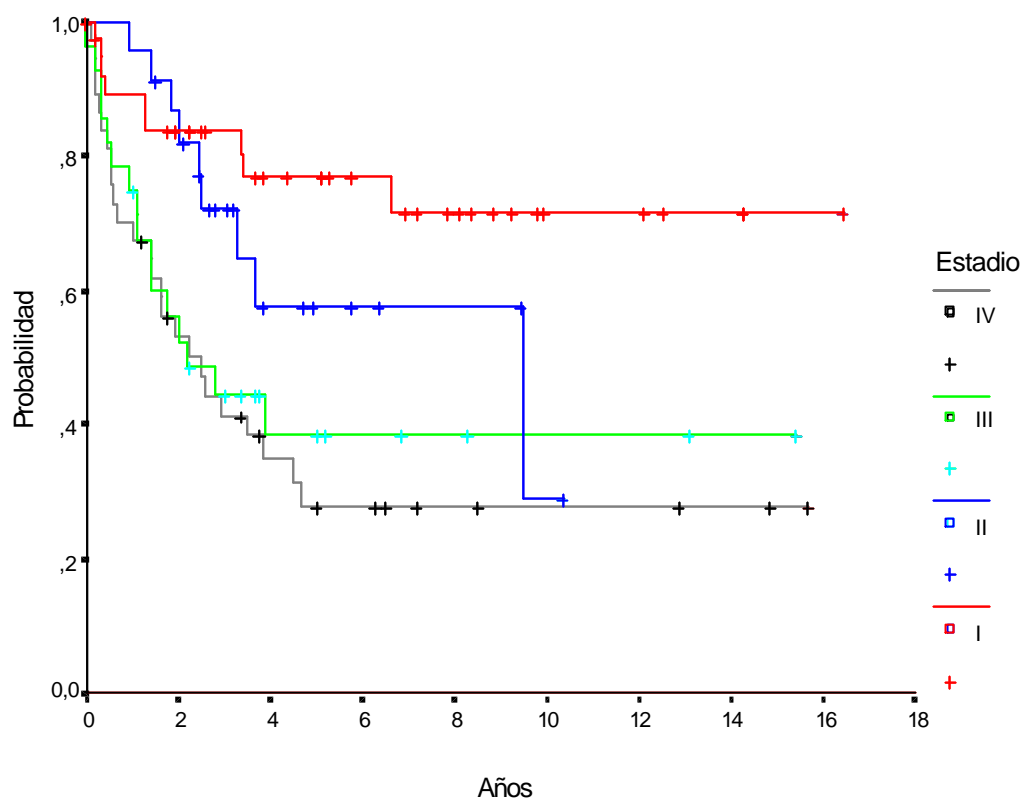


Figura IV.26

La comparación de las supervivencias según el estadio y sexo fue significativa, $p=0,0003$, con una mejor supervivencia para el estadio I en ambos sexos.

Supervivencia según la histología de acuerdo con la clasificación de la Formulación de Trabajo

La supervivencia global para los grados histológicos bajo, intermedio y alto de la WF fue a 5 años 63%, 48% y 31%; y a 15 años 24%, 28% y 23% respectivamente. La supervivencia mediana fue 87, 56 y 13 meses respectivamente (Figura IV.27). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$. La histología de bajo grado presentó una mejor supervivencia, pero a los 15 años fue inferior a la de grado intermedio.

La supervivencia mediana libre de enfermedad fue de 47 meses para los de bajo grado, 88 meses para los de grado intermedio y los de alto grado no han alcanzado la supervivencia mediana. La comparación de las supervivencias no mostró diferencias significativas, $p = 0,49$.

Supervivencia global por grados histológicos de la WF

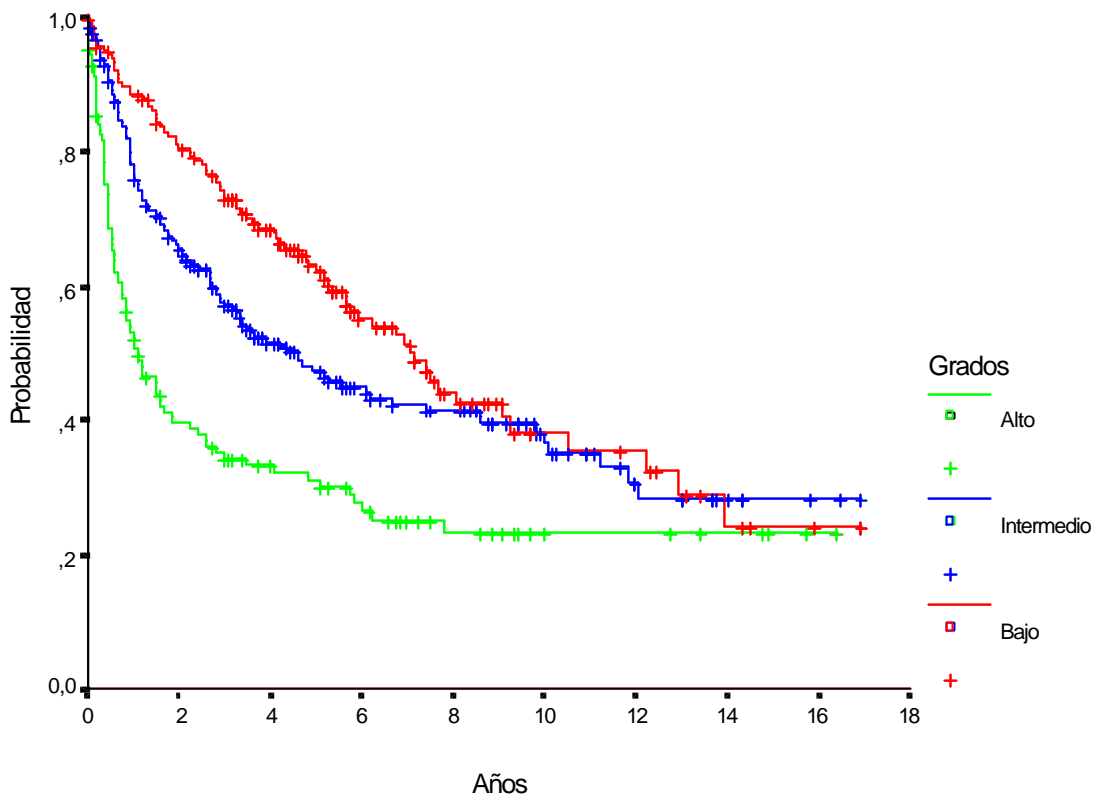


Figura IV.27

Supervivencia según la afectación extraganglionar

Se incluyeron como afectación extraganglionar los mismos órganos que en la clasificación del índice pronóstico internacional (IPI). Se estableció dos grupos: ninguna o un área extraganglionar afecta (grupo 0-1) y más de una (grupo >1).

La supervivencia global a 15 años según el número de áreas extraganglionares afectas fue en el grupo 0-1 del 29% y en el grupo >1 del 24%. La supervivencia mediana fue de 68 y 34,5 meses respectivamente (Figura IV.28). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p=0,001$, con mejor supervivencia para el grupo 0-1.

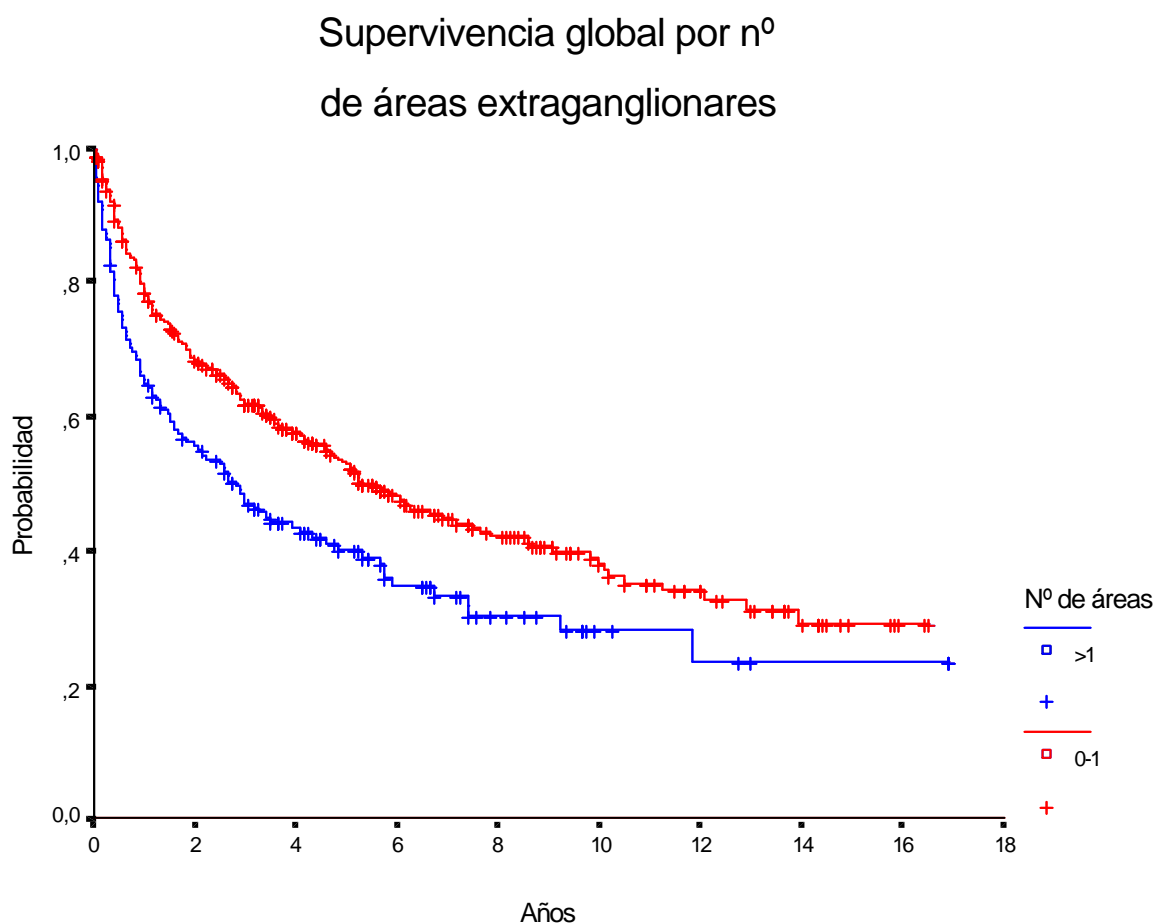


Figura IV.28

La supervivencia libre de enfermedad a 15 años según el número de áreas extraganglionares afectas fue del 40% cuando no había afectación extraganglionar o sólo había afectación de un órgano y del 39% si había más de un área. La supervivencia mediana fue 88 y 55 meses respectivamente (Figura IV.29). La comparación de supervivencias no mostró diferencias significativas, $p=0,352$.

Supervivencia libre de enfermedad por nº de áreas extraganglionares

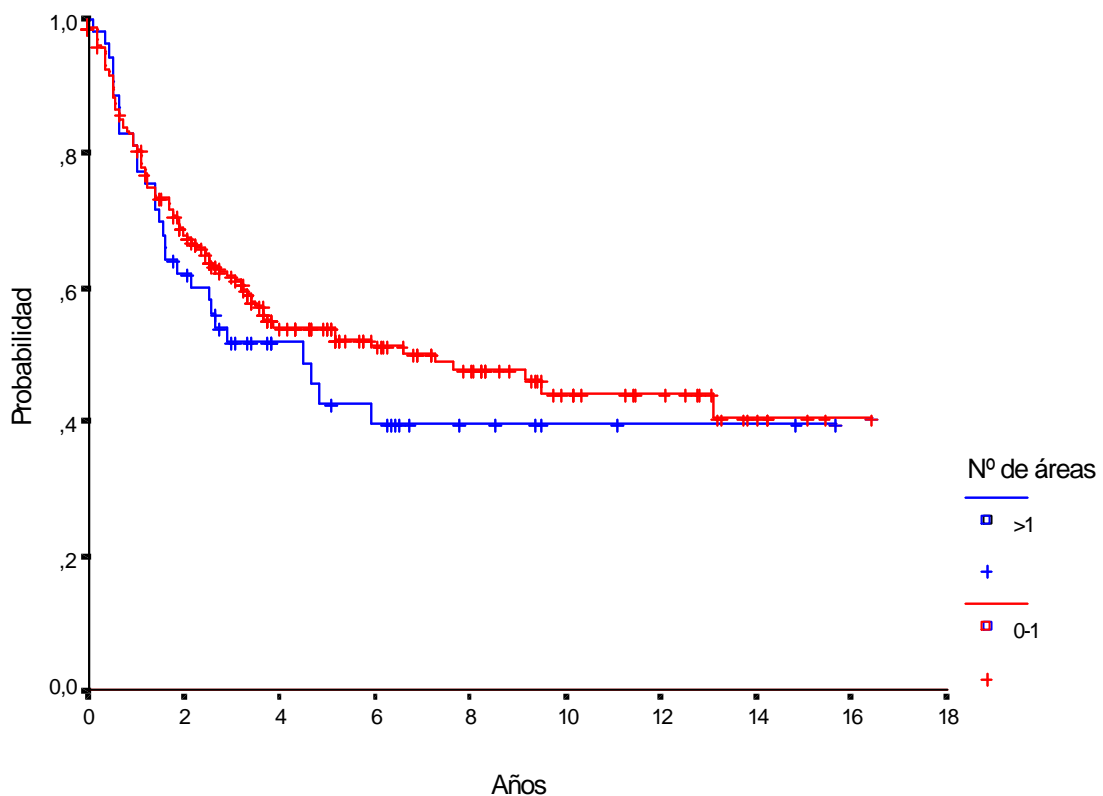


Figura IV.29

Supervivencia según el estado general (ECOG)

La supervivencia global a 15 años según el grado de ECOG fue del 30% en los pacientes con ECOG entre 0-1 y del 16% con ECOG entre 2-4. La supervivencia mediana fue de 72 y 10 meses respectivamente (Figura IV.30). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$, con una peor supervivencia para los pacientes con ECOG entre 2-4.

La supervivencia libre de enfermedad según el grado de ECOG no mostró diferencias significativas, $p = 0,48$. No obstante, sólo 25 de 119 pacientes (21%) del grupo con ECOG entre 2-4 habían alcanzado la remisión completa. La supervivencia mediana fue de 72 meses en el grupo de ECOG entre 0-1 y de 59 meses en el grupo con ECOG entre 2-4.

Supervivencia global por ECOG

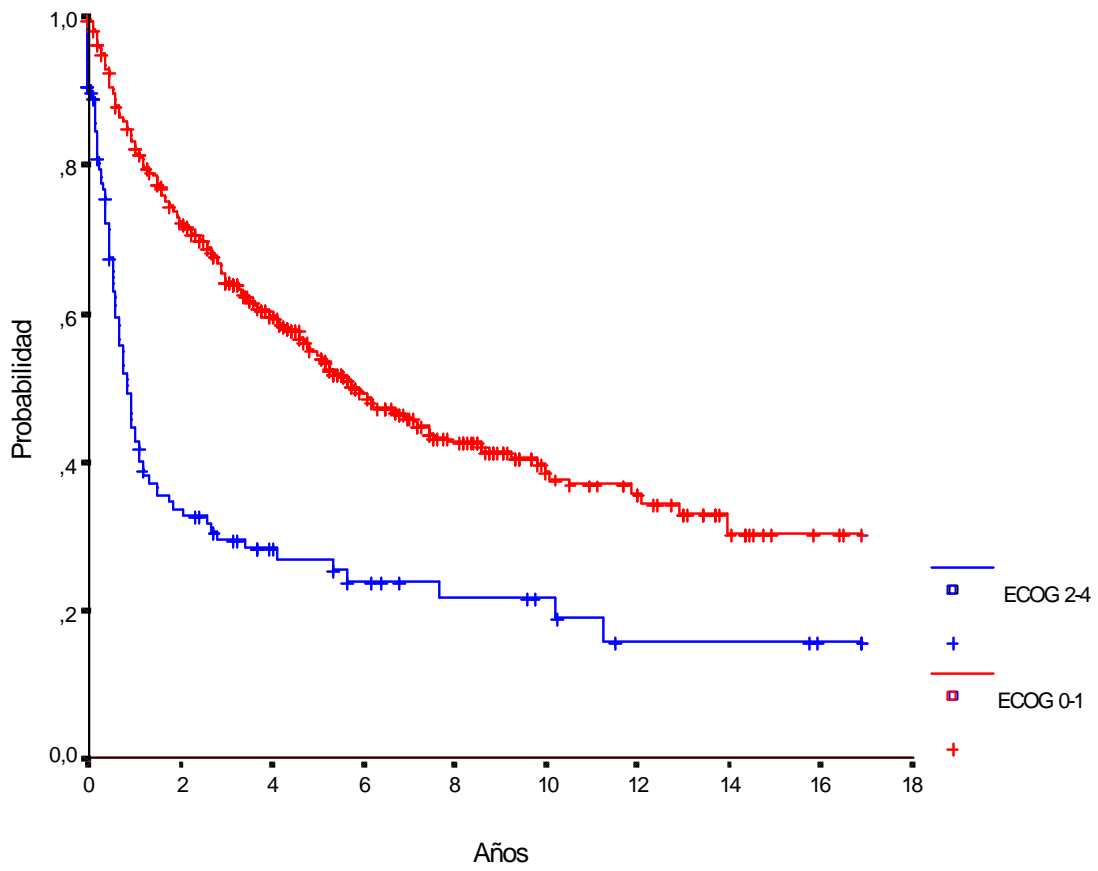


Figura IV. 30

Supervivencia según los niveles de LDH

La supervivencia global a 15 años fue en el grupo con LDH normal del 35% y en los de LDH elevada del 25%. La supervivencia mediana fue de 81 y 13 meses respectivamente (Figura IV.31). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$, a favor del grupo con LDH normal.

La supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue del 44% en el grupo de LDH normal y 47% en el de LDH elevada, con una supervivencia mediana de 72 y 80 meses respectivamente. Sólo 45 de los 138 pacientes (33%) con LDH elevada alcanzaron la remisión completa. La comparación de supervivencias no mostró diferencias significativas, $p=0,79$.

Supervivencia global según LDH

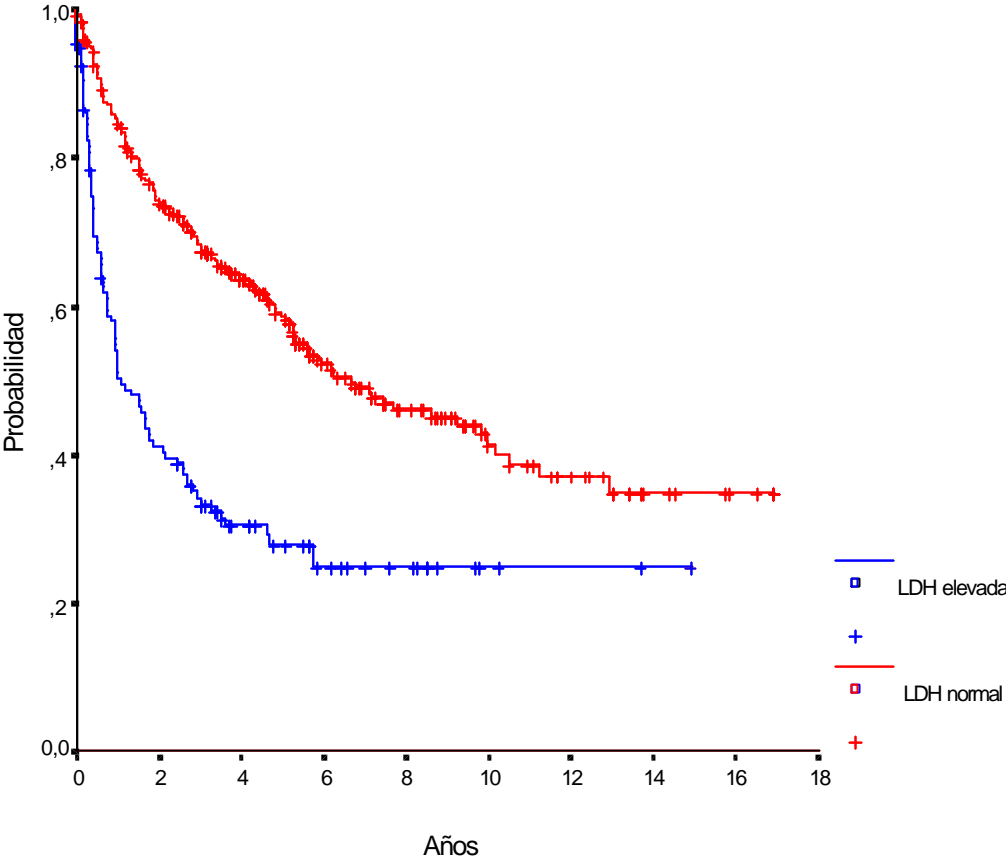


Figura IV.31

Supervivencia según el índice pronóstico internacional

La supervivencia global a 10 años según el índice pronóstico internacional fue para el grupo de bajo riesgo 49%, para el de riesgo intermedio-bajo 34%, para el de riesgo intermedio-alto 28% y para el grupo de alto riesgo 21%. La supervivencia mediana fue 122, 59, 37 y 9 meses respectivamente (Figura IV.32). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$. La mejor supervivencia fue para el grupo de bajo riesgo, seguido por el grupo de riesgo intermedio-bajo, intermedio-alto y alto.

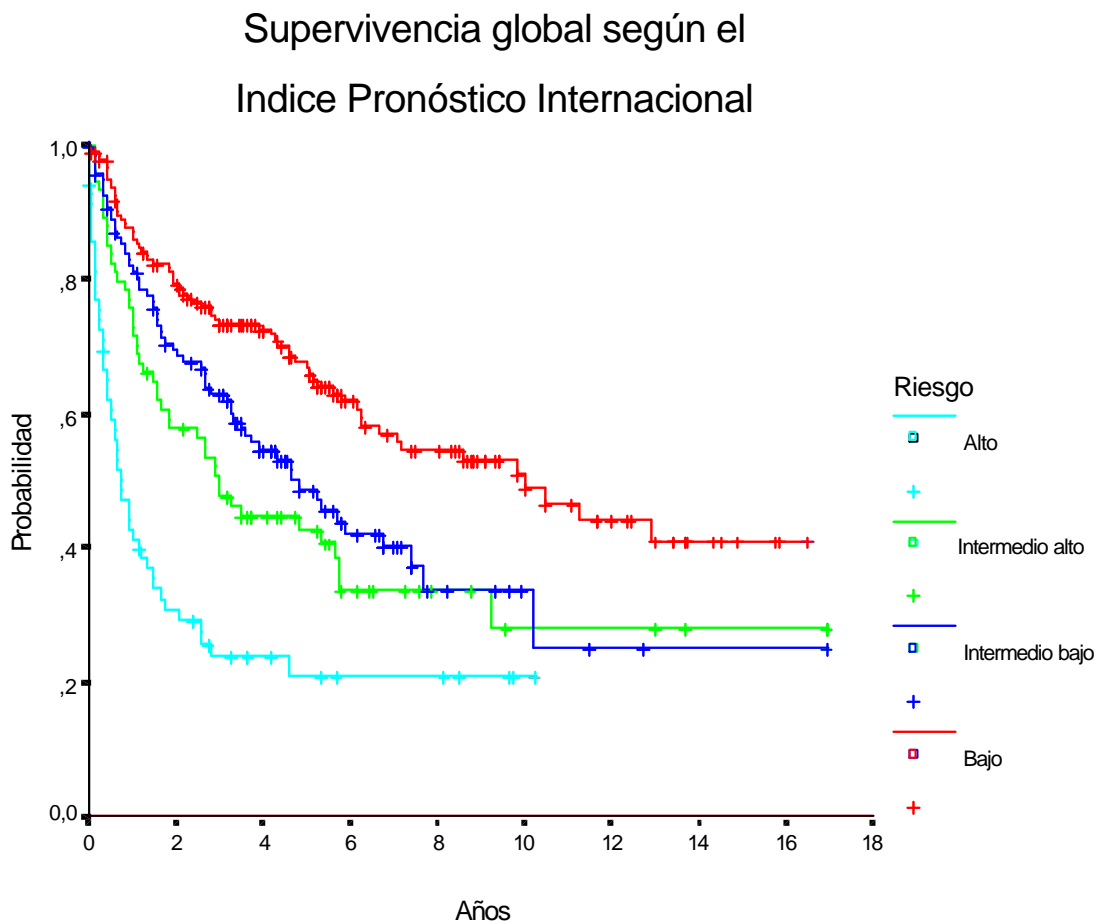


Figura IV.32

La supervivencia global a 5 años según el índice pronóstico internacional fue para el grupo de bajo riesgo 68%, para el de riesgo intermedio-bajo 49%, para el de riesgo intermedio-alto 43% y para el grupo de alto riesgo 21%.

La supervivencia libre de enfermedad a 10 años según el IPI fue: 52 % en el grupo de bajo riesgo, 29% en el de riesgo intermedio-bajo, 51% en el de riesgo intermedio-alto y 25% en el grupo de alto riesgo. Los grupos de bajo riesgo e intermedio-alto no han alcanzado la supervivencia mediana, en el de riesgo intermedio-bajo fue de 47 meses y en el alto de 19 meses (Figura IV.33). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p=0,02$. Durante los dos primeros años los grupos de bajo riesgo e intermedio-bajo presentan un descenso en la supervivencia similar, pero después de los dos años, el descenso se hace más pronunciado en los de intermedio-bajo. Al contrario, los de riesgo intermedio-alto tienen un descenso en la supervivencia muy pronunciado en los dos primeros años, semejante a los de alto riesgo, pero luego se estabiliza igualándose a los de bajo riesgo.

Supervivencia libre de enfermedad según el Índice Pronóstico Internacional

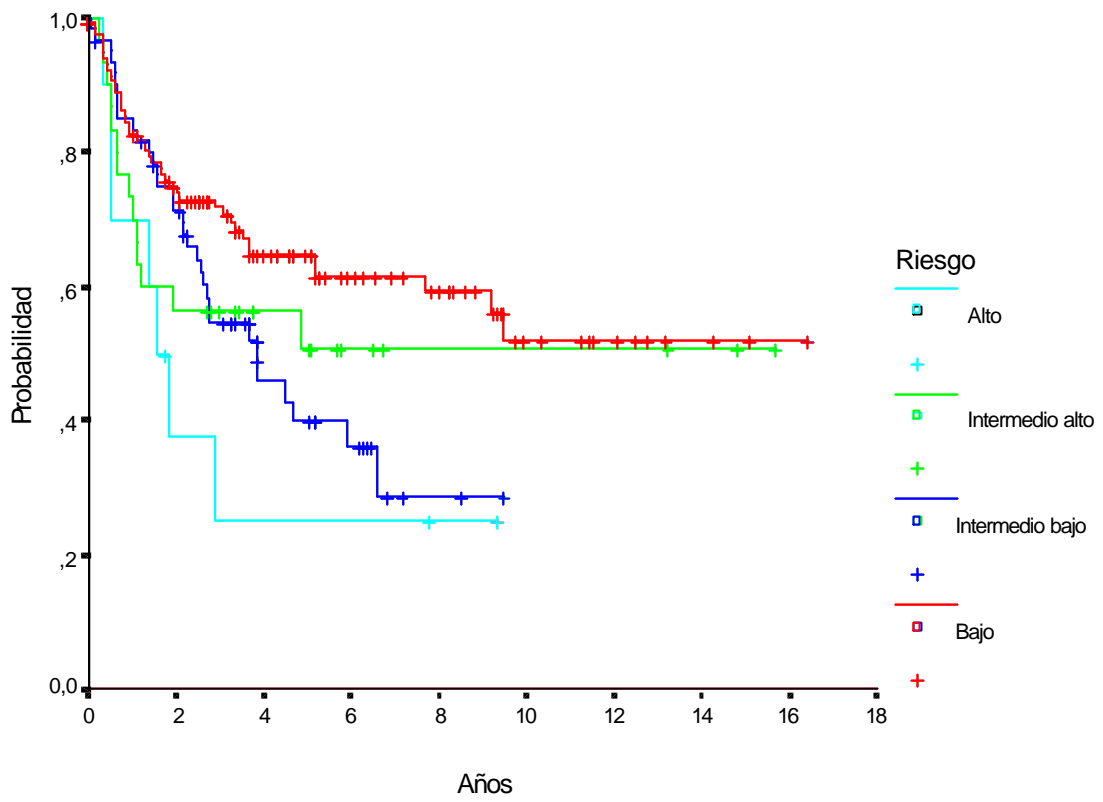


Figura IV.33

Supervivencia según la presencia de síntomas B

La supervivencia global a 10 años fue del 25%, tanto para los que poseían síntomas B como para los que no los tenían. La supervivencia mediana fue de 68 meses para los pacientes sin síntomas B y 14 meses para los pacientes con síntomas B (Figura IV.34). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p=0,0001$, con peor supervivencia para los pacientes con síntomas B.

La supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue del 40% en los pacientes sin síntomas B y 36% en los que tenían síntomas B. La supervivencia mediana fue de 63 y 80 meses respectivamente. La comparación de las supervivencias no mostró diferencias significativas $p=0,943$. Sólo 29 de 110 pacientes (26%) con síntomas B habían alcanzado la remisión completa.

Supervivencia global

Síntomas B

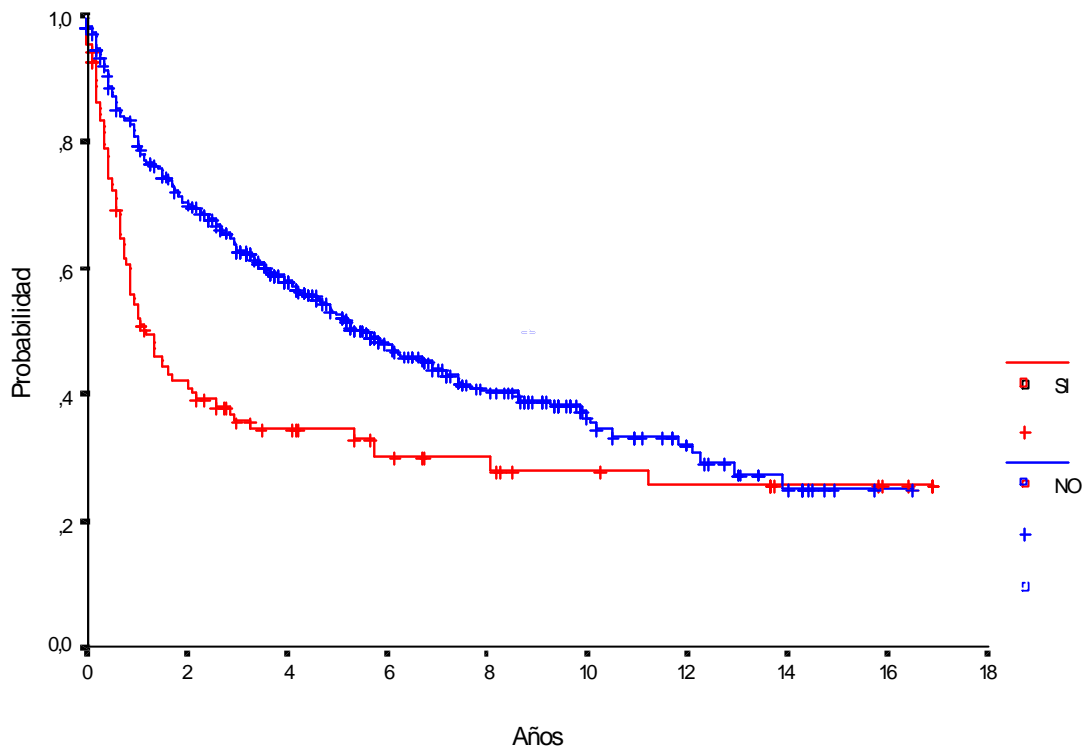


Figura IV.34

Supervivencia según el número de áreas ganglionares afectas

Se establecieron dos grupos, con dos o menos de dos áreas ganglionares afectas (0-2) y con más de dos áreas ganglionares afectas (>2). La supervivencia global a los 15 años en el grupo menor o igual a dos fue del 35% y en el grupo de más de dos áreas del 16%. La supervivencia mediana fue de 72 y 41 meses respectivamente (Figura IV.35). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p=0,01$, con mejor supervivencia en los pacientes con menor número de áreas ganglionares afectas.

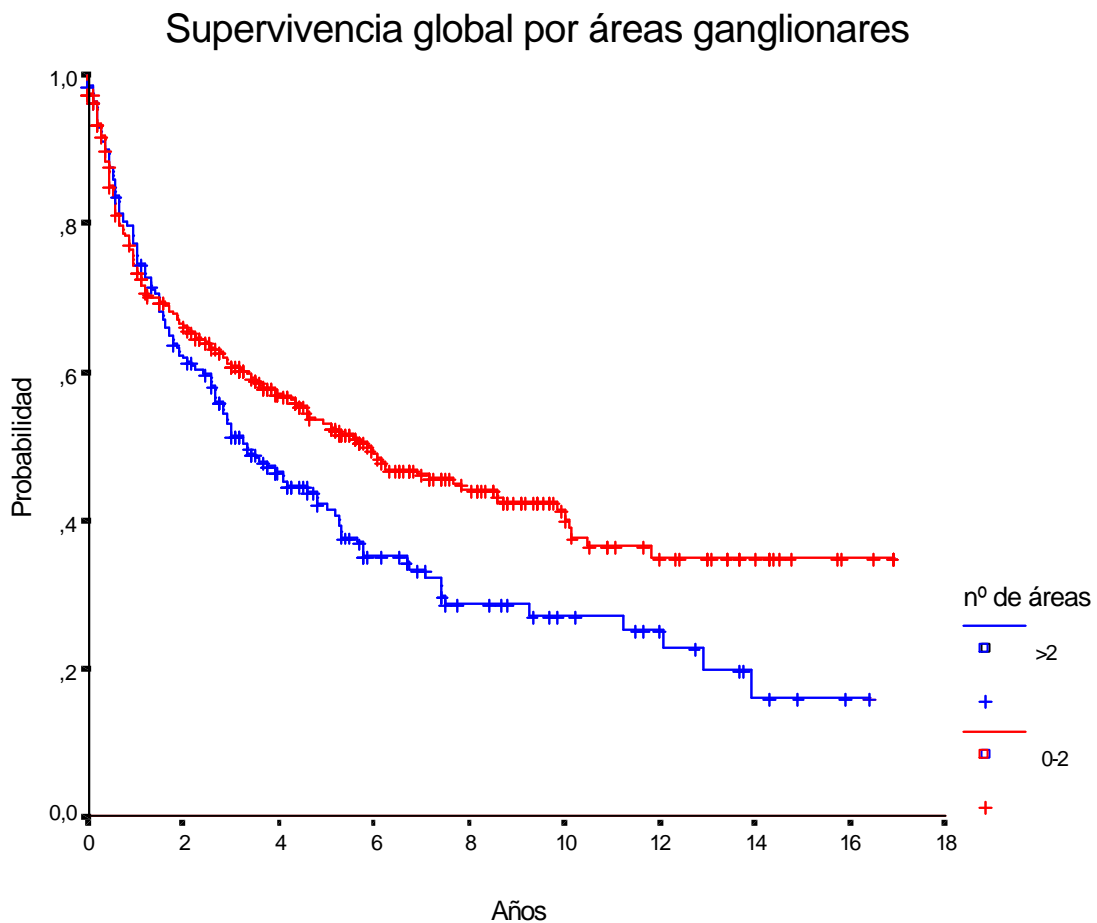


Figura IV.35

La supervivencia libre de enfermedad a 15 años fue del 58% en el grupo de dos o menos áreas y 13% en los de más de dos áreas ganglionares afectas. El primer grupo no ha alcanzado la supervivencia mediana, para el segundo fue de 23 meses (Figura IV.36). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$, a favor de los de menor número de áreas ganglionares afectas.

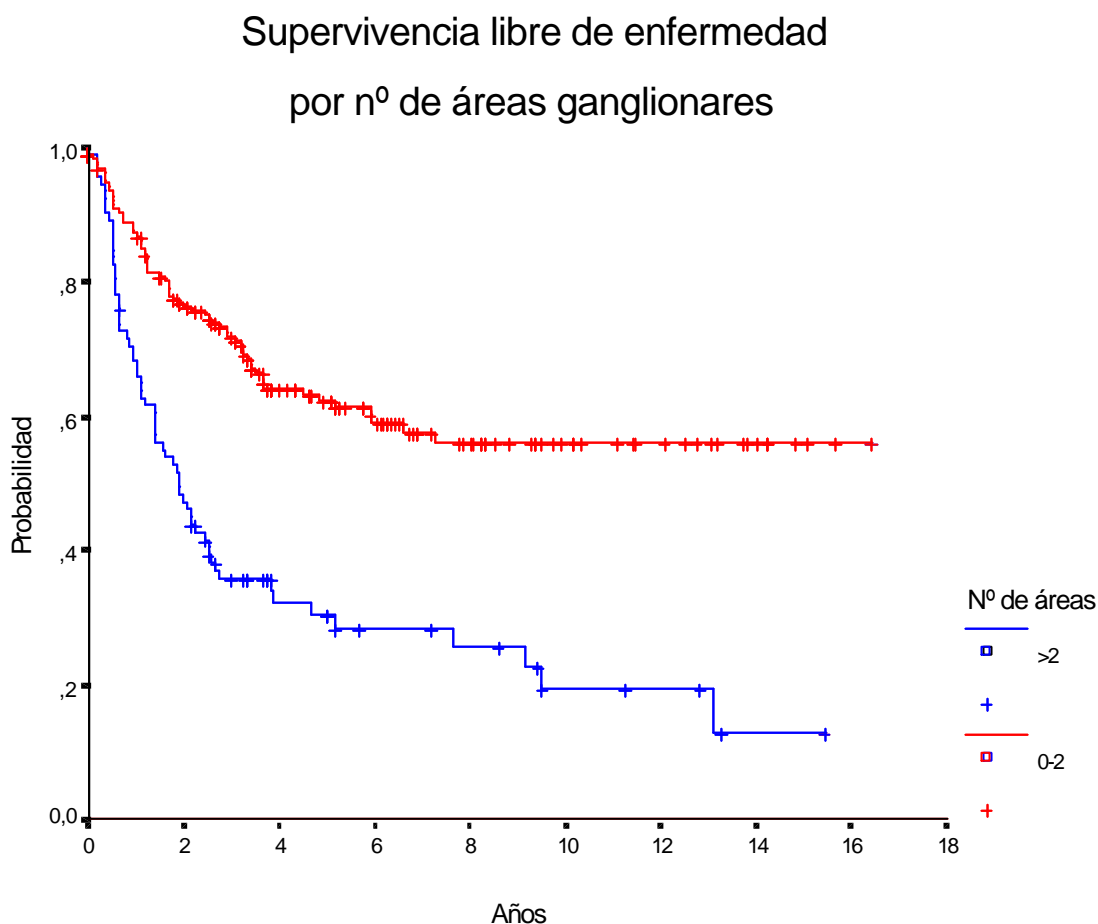


Figura IV.36

Supervivencia según afectación bulky

La supervivencia global a 15 años fue del 30% en los pacientes sin afectación bulky y del 20% en los que presentaron enfermedad bulky. La supervivencia mediana fue de 72 y 27 meses respectivamente (Figura IV.37). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$, con peor supervivencia en los pacientes con enfermedad bulky.

La supervivencia libre de enfermedad a 15 años fue del 42 y 43% en los pacientes con y sin afectación bulky, con una supervivencia mediana de 88 y 72 meses respectivamente, sin observarse diferencias significativas, $p=0,8$.

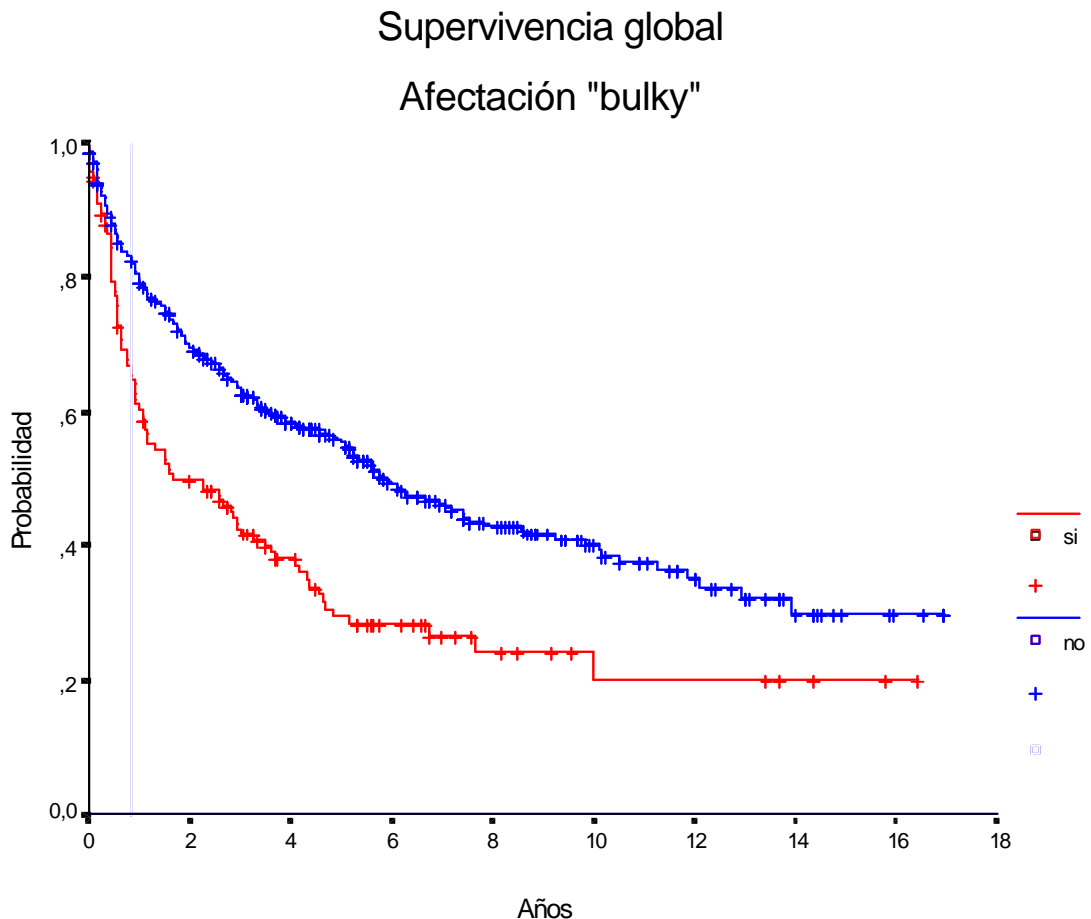


Figura IV.37

Supervivencia según el tamaño de la masa mayor

Para el estudio de la supervivencia según el tamaño tumoral de la masa mayor se distribuyeron los pacientes en 4 grupos: menor de 4 cm, entre 4 y 9 cm, entre 10 y 19 cm, y 20 cm o más. La supervivencia global a 5 años fue de 60% para los menores de 4 cm, 47% entre 4 y 9 cm, 31% entre 10 y 19 cm y 17% en los de 20 cm o más. La supervivencia mediana fue de 81, 48, 31 y 10 meses respectivamente (Figura IV.38). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$, con mejor supervivencia en los pacientes con masa tumoral de menor tamaño.

La supervivencia libre de enfermedad no mostró diferencias significativas, $p = 0,5$.

Supervivencia global según el tamaño

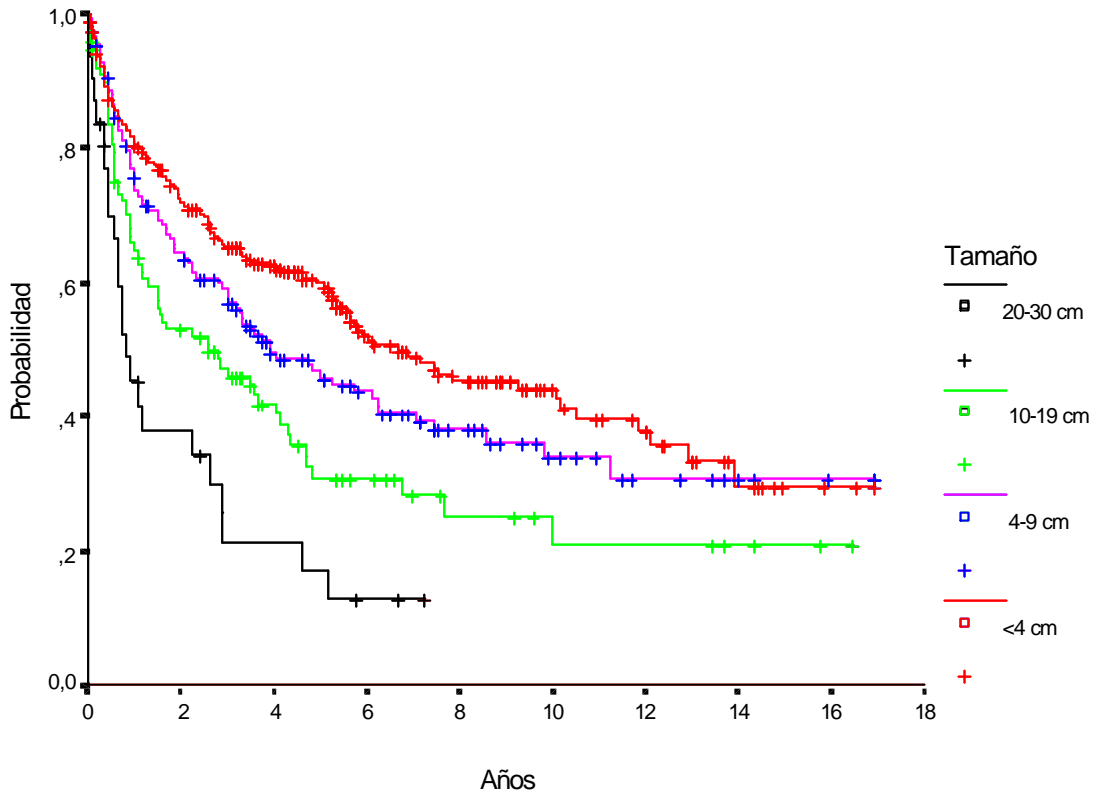


Figura IV.38

Supervivencia según la localización de la masa mayor

La supervivencia global a 10 años fue de 26% para la localización cervical, 62% para la axilar, 40% para la inguino-pélvica, 32% en la afectación retroperitoneal, 14% en el mesenterio, 52% en el mediastino y 42% en la localización extraganglionar. La supervivencia mediana fue 58 meses para la localización cervical, 65 meses en la inguino-pélvica, 36 meses en la afectación retroperitoneal, 13 meses en la mesentérica, y 76 meses en la afectación extraganglionar. Las localizaciones axilares y mediastínicas no han alcanzado la supervivencia mediana (Figura IV.39). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p=0,0012$, la peor supervivencia la presentaron los de localización mesentérica. El mayor número de casos lo constituían los pacientes con afectación cervical, retroperitoneal y extraganglionar, entre ellos la comparación de las supervivencias no fue significativa, $p=0,07$.

Supervivencia global según la mayor afectación

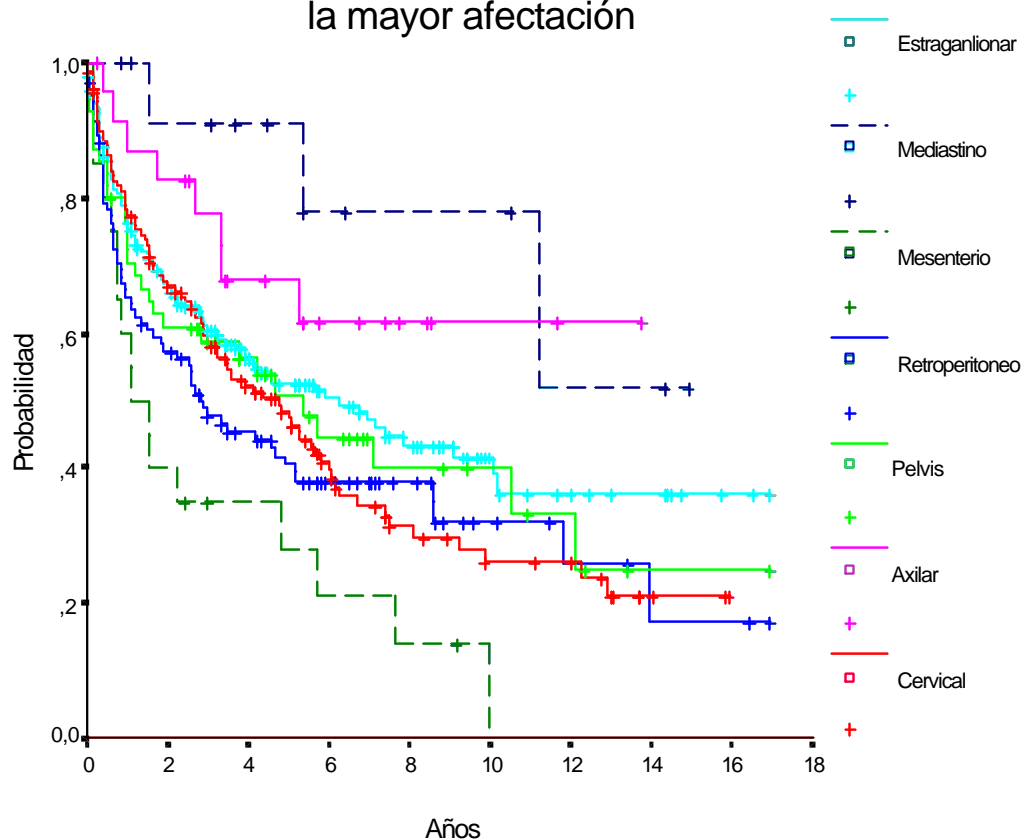


Figura IV.39

La supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue de 35% para la localización cervical, 21% para la axilar, 41% para la inguino-pélvica, 54% en la afectación retroperitoneal, y 55% para la extraganglionar. En las localizaciones mesentérica y mediastínica hubo pocos pacientes, 7 y 9 respectivamente. La supervivencia mediana fue en las localizaciones cervical, axilar, inguino-pélvica, retroperitoneal y mesenterio de 39, 63, 24, 159, y 45 meses, respectivamente. Las afectaciones mediastínica y extraganglionar no han alcanzado la supervivencia mediana. La comparación de las supervivencias no mostró diferencias significativas, $p=0,12$, la mejor supervivencia la presentaron los de localización mediastínica, extraganglionar y retroperitoneal.

Supervivencia según el lado de la localización de la masa mayor ganglionar

La supervivencia global a 10 años fue de 46% para la localización ganglionar del lado derecho y 26% para el lado izquierdo. La supervivencia mediana fue de 113 meses en el derecho y 44 meses en el izquierdo (Figura IV.40). La comparación de las supervivencias fue significativa, $p=0,0072$, con mejor supervivencia en los de localización ganglionar del lado derecho.

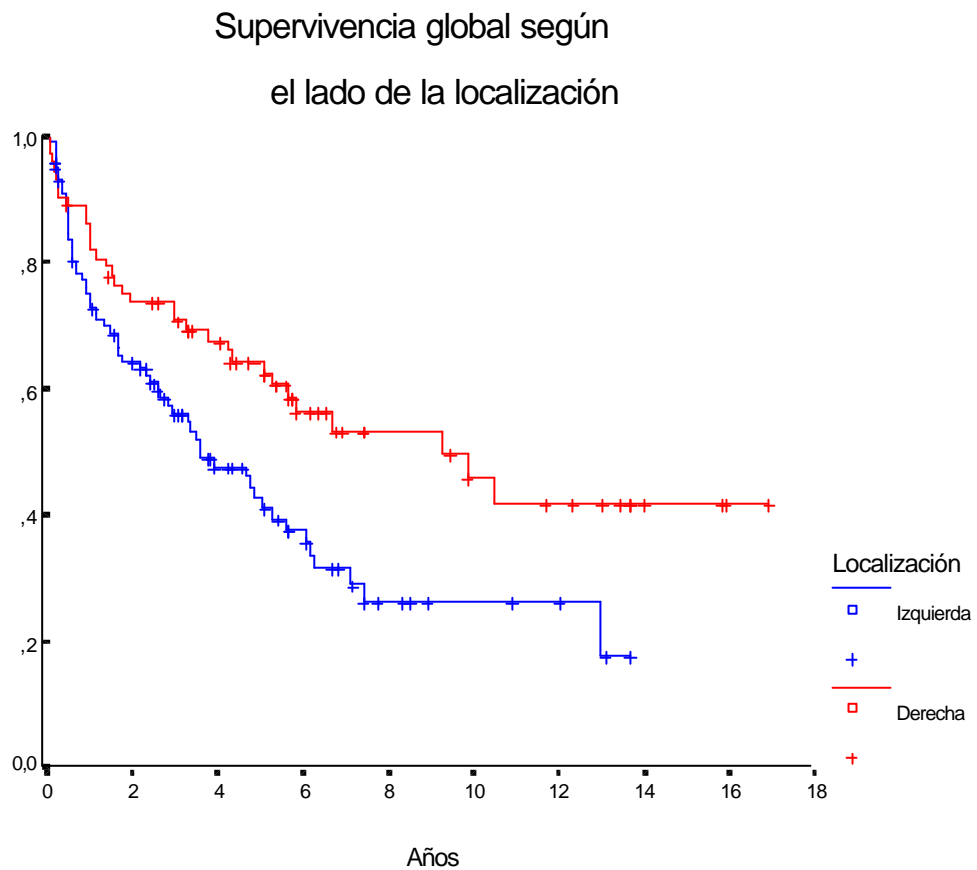


Figura IV.40

La supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue de 58% para la localización ganglionar del lado derecho y 13% para el lado izquierdo. La localización derecha no ha alcanzado la supervivencia mediana, en el lado izquierdo fue de 25 meses (Figura IV.41). La comparación de las supervivencias fue significativa, $p=0,0033$, con mejor supervivencia para los de localización ganglionar del lado derecho.

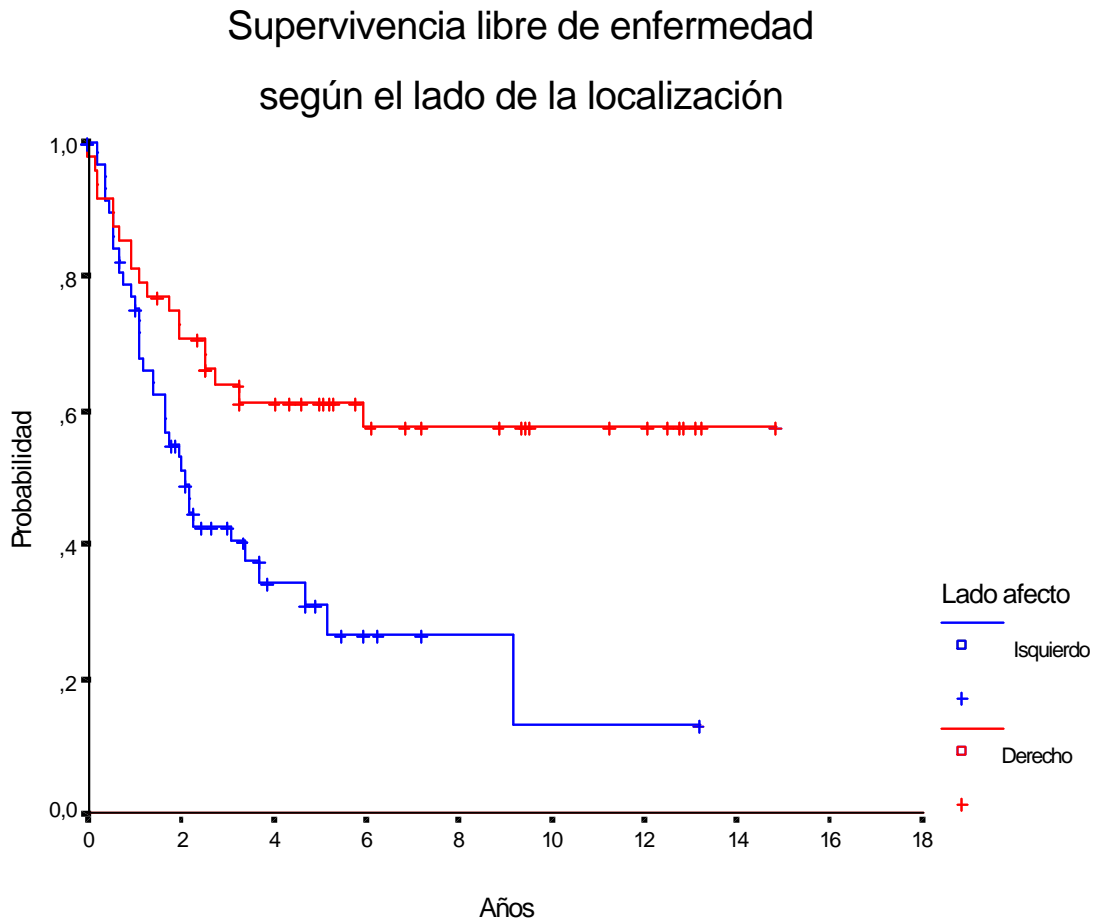


Figura IV.41

Supervivencia según la afectación mediastínica

La supervivencia global a 15 años fue de 28% en los pacientes sin afectación mediastínica y de 19% en los que sí la presentaban. La supervivencia mediana fue de 63 y 35 meses respectivamente (Figura IV.42). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p=0,038$, con peor supervivencia para los que presentaban afectación mediastínica.

La supervivencia libre de enfermedad a 15 años fue de 45% en los pacientes sin afectación mediastínica y de 30% en los que sí la presentaban. La supervivencia mediana fue de 72 y 45 meses respectivamente. La comparación de las supervivencias no mostró diferencias significativas, $p=0,6$. Sólo alcanzaron remisión completa 26 de 68 pacientes (38%) con afectación del mediastino.

Supervivencia global
Afectación mediastínica

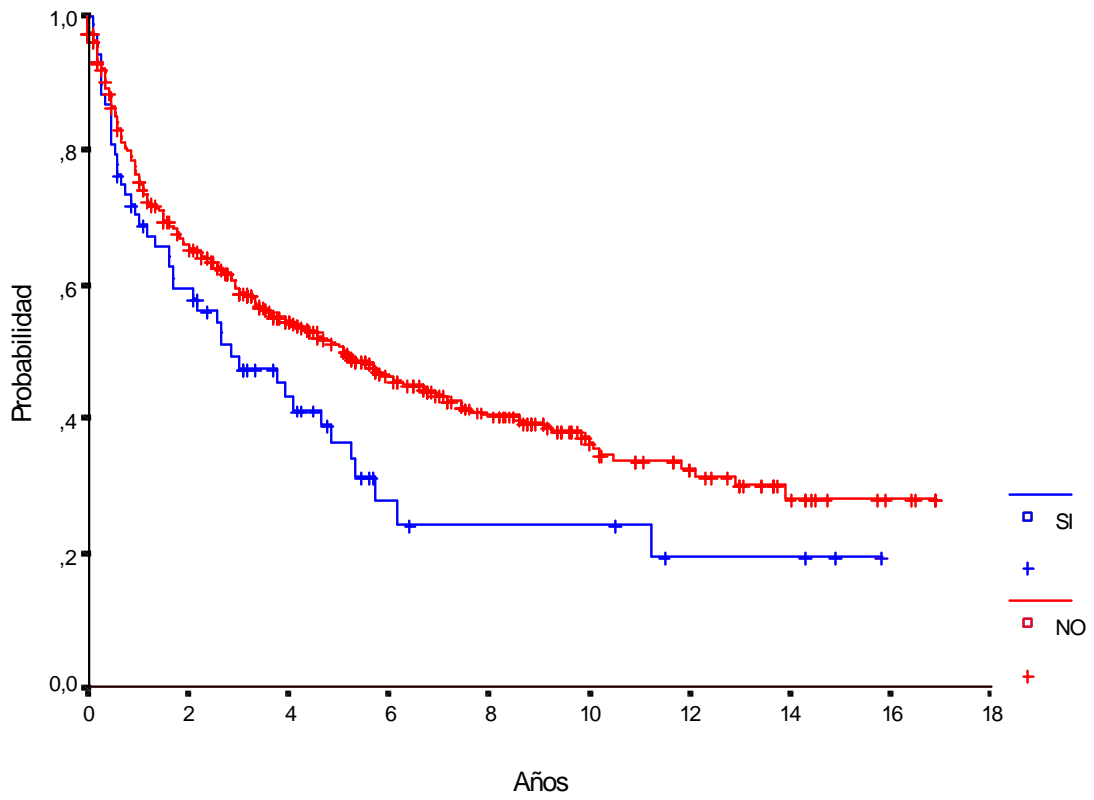


Figura IV.42

Supervivencia según la afectación de la médula ósea

La supervivencia global a 10 años fue de 39% en los pacientes que presentaban médula ósea afecta, 30% en los que no estaba afecta y 34% en los pacientes en los que no fue evaluada. La supervivencia mediana fue de 71, 40 y 36 meses respectivamente (Figura IV.43). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p=0,04$, con mejor supervivencia en los que no presentaban infiltración de la médula ósea. La comparación entre los pacientes con y sin médula ósea afecta, eliminando los pacientes en los que no fue evaluada, no mostró diferencias significativas, $p=0,085$.

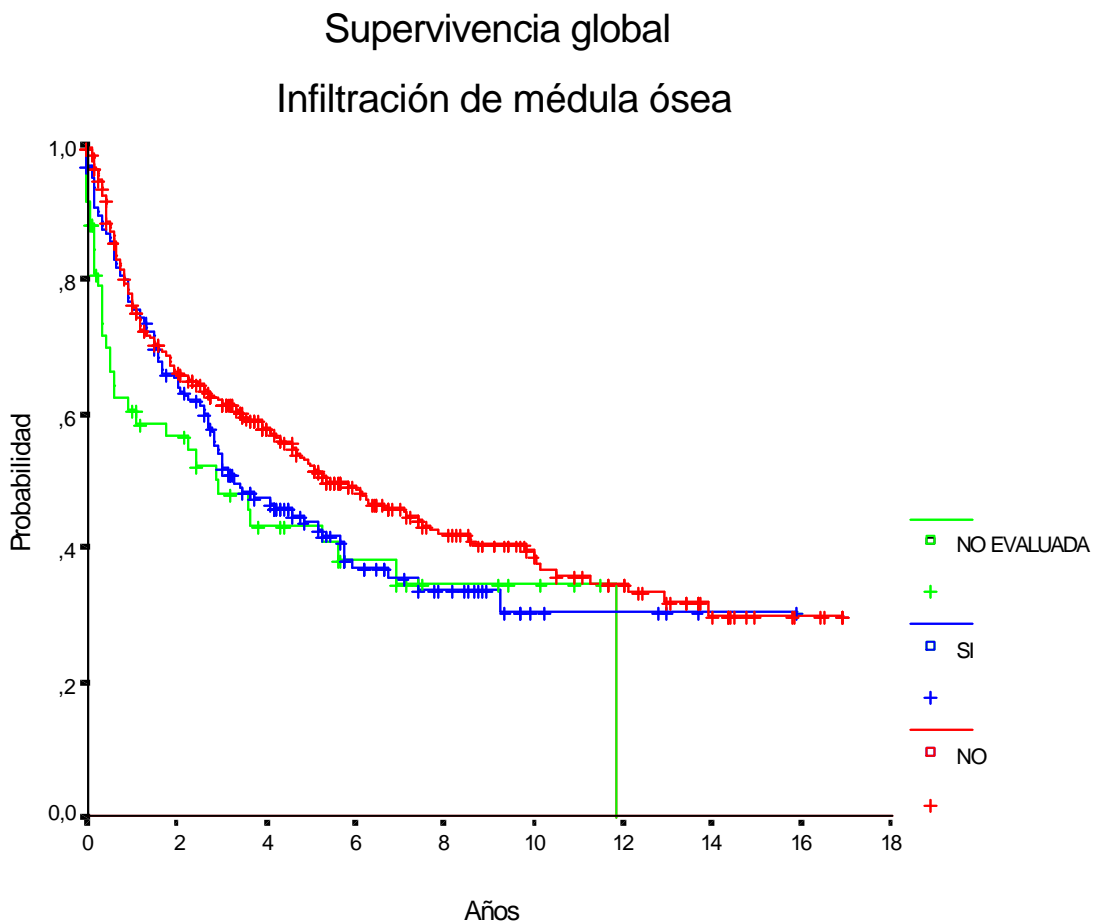


Figura IV.43

La supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue de 48% en los pacientes sin infiltración de médula ósea, 25% en los que presentaban afectación y 38% en los que no fue evaluada. La supervivencia mediana fue de 116, 31 y 88 meses respectivamente (Figura IV.44). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p=0,01$, con mejor supervivencia en los que no presentaban infiltración de médula ósea. Eliminando los pacientes en los que la médula ósea no fue evaluada seguía siendo significativa, $p=0,0027$. Alcanzaron la remisión completa 51 de 160 pacientes (32%) con afectación de médula ósea y 24 de 59 pacientes (41%) en los que no fue evaluada.

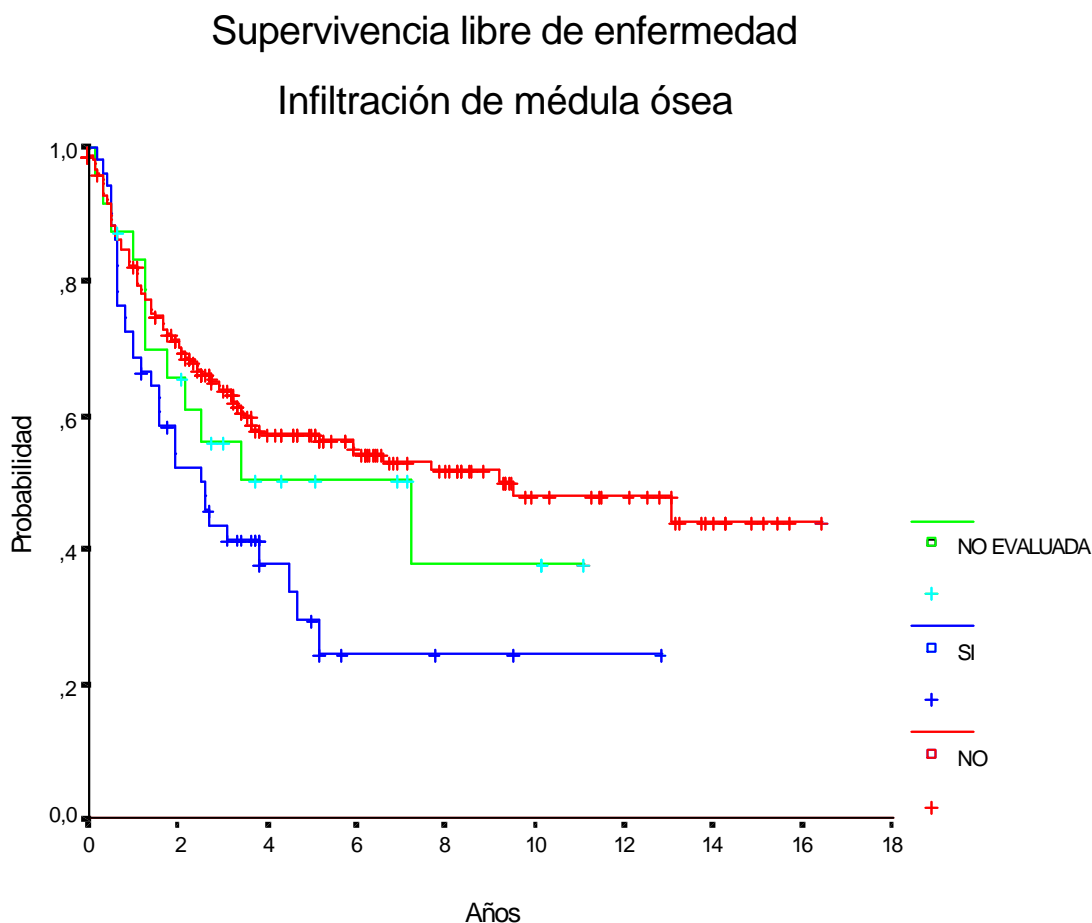


Figura IV.44

Supervivencia según el tipo de órganos afectados en la enfermedad diseminada

*** Bazo :**

- * La supervivencia global no mostró diferencias significativas, $p=0,28$. La supervivencia mediana fue de 63 meses en los pacientes que no presentaban afectación esplénica y 40 meses en los que sí la presentaban.
- * La supervivencia libre de enfermedad tampoco mostró diferencias significativas, $p=0,73$. Con una supervivencia mediana de 72 meses en cada grupo. Sólo 25 pacientes de los 87 con afectación esplénica (29%) alcanzaron la remisión completa.

*** Hígado :**

- * La supervivencia global no mostró diferencias significativas, $p=0,62$. La supervivencia mediana fue de 60 meses en los que no presentaban afectación hepática y 43 meses en los que sí la presentaban.
- * La supervivencia libre de enfermedad tampoco mostró diferencias significativas, $p=0,69$. La supervivencia mediana fue de 72 meses en los que no presentaban afectación hepática y 57 meses en los que sí la presentaban. Sólo 28 pacientes de 75 (37%) alcanzaron la remisión completa.

* **Tracto gastrointestinal:**

- * La supervivencia global no mostró diferencias significativas, $p=0,7$. La supervivencia mediana fue de 58 meses en los que no presentaban afectación gastrointestinal y 43 meses en los que sí la presentaban.
- * La supervivencia libre de enfermedad tampoco mostró diferencias significativas, $p=0,68$. Sólo 5 pacientes de 12 (42%) con afectación del tracto gastrointestinal alcanzaron la remisión completa.

* **Pleura :**

- * La supervivencia global a 15 años fue del 27% en los pacientes sin afectación pleural y 28% en los que sí estaba afecta. La supervivencia mediana fue de 64 y 14 meses respectivamente. La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p=0,001$, con peor supervivencia en los pacientes que presentaban afectación pleural.
- * La supervivencia libre de enfermedad no mostró diferencias significativas, $p=0,62$. Sólo 11 pacientes de 51 (22%) con afectación pleural alcanzaron la remisión completa.

Supervivencia global

Afectación pleural

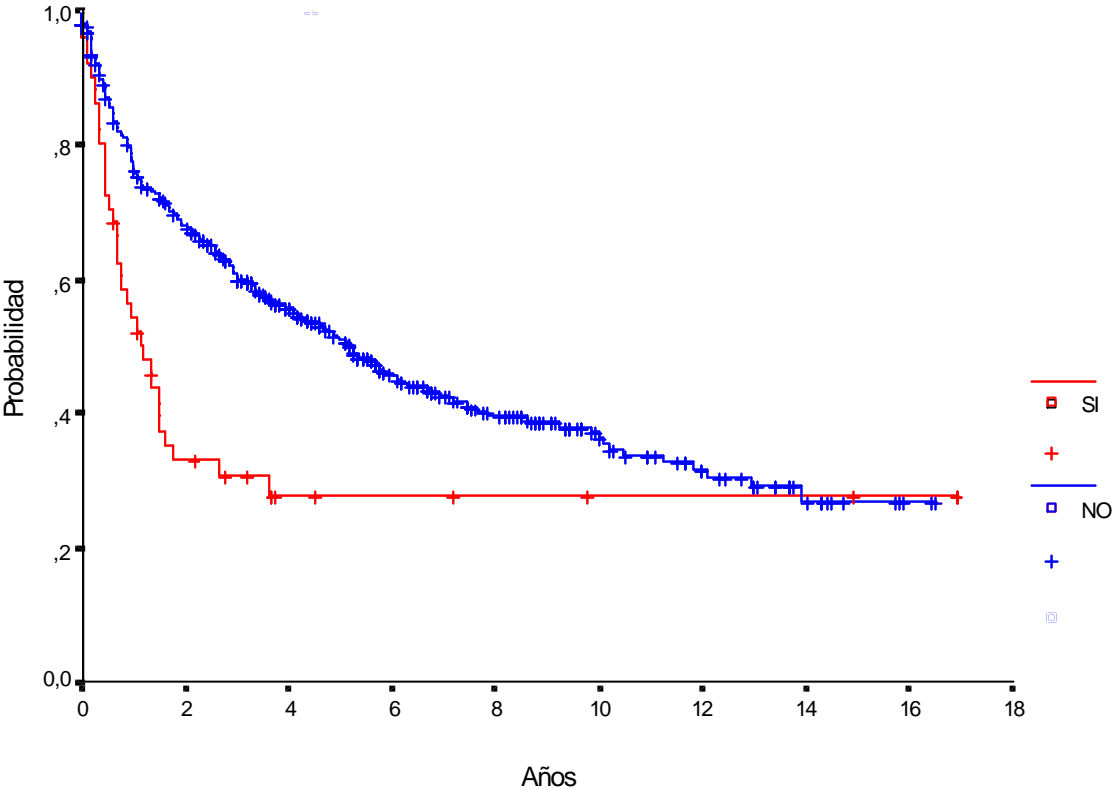


Figura IV.45

* **Peritoneo:**

* La supervivencia global a 7 años fue de 42% en los pacientes sin afectación peritoneal y de 21% en los que sí la presentaban. La supervivencia mediana fue de 62 y 5 meses respectivamente (Figura IV.46). La comparación de las supervivencias mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$, con una mejor supervivencia en los pacientes sin afectación peritoneal.

* La supervivencia libre de enfermedad no mostró diferencias significativas, $p = 0,69$. Sólo 7 pacientes de 24 (29%) con afectación peritoneal alcanzaron la remisión completa.

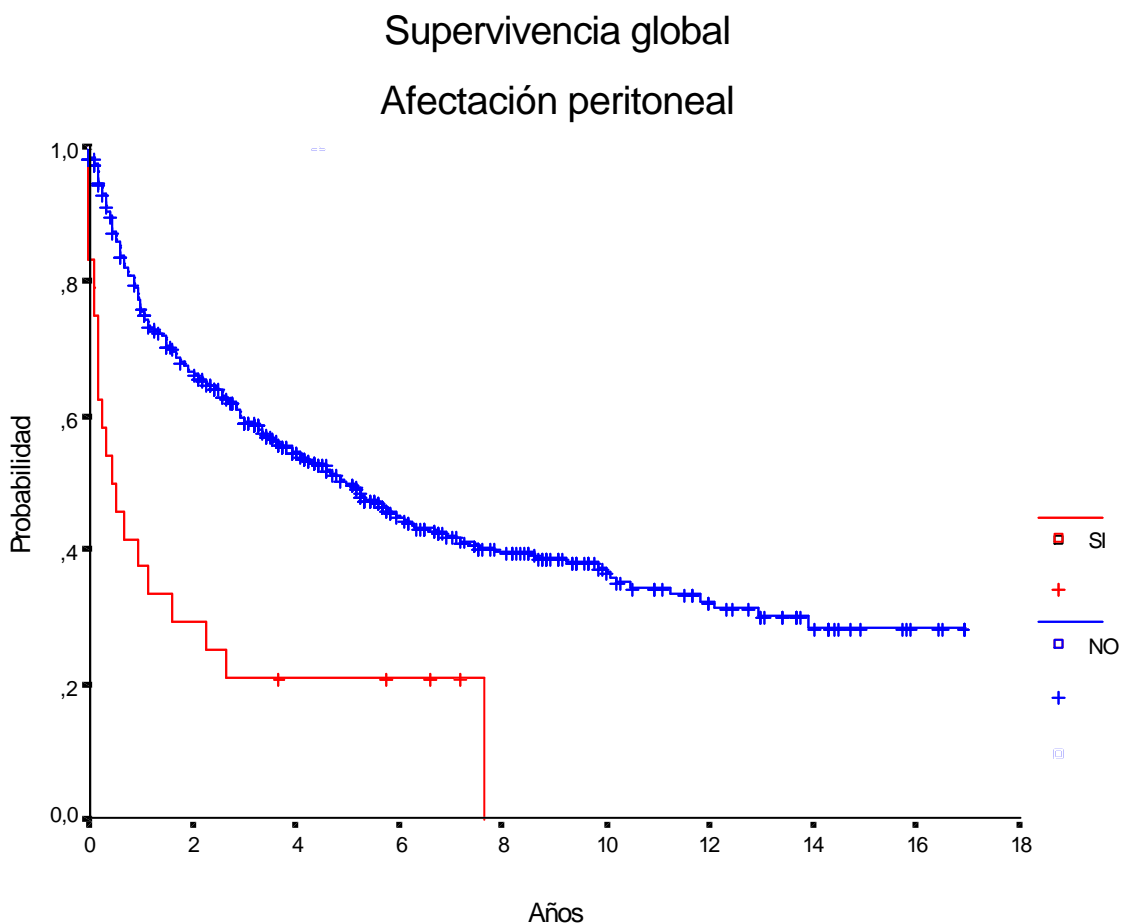


Figura IV.46

* **Sangre periférica:**

* La supervivencia global no mostró diferencias significativas, $p=0,3$. La supervivencia mediana fue de 59 meses en los pacientes sin afectación de sangre periférica y de 34 meses en los que sí la presentaban.

* La supervivencia libre de enfermedad sí mostró diferencias significativas, $p=0,007$. La supervivencia mediana fue de 72 y 8 meses respectivamente. Sólo 7 de 32 pacientes (22%) leucemizados alcanzaron la remisión completa, todos recayeron.

* **Otros :** En la tabla IV.32 se muestra la afectación de otros órganos en la enfermedad diseminada, con su supervivencia mediana.

Tabla IV.32

Órganos	Nº de pacientes	S. Mediana (meses)
Hueso	15	21
Piel	7	7
Pulmón	5	48
Médula espinal	5	11
Líquido cefalorraquídeo	4	6
Pericardio	2	2
Sistema nervioso central	1	90
Mama	1	41
Riñón	1	37
Ovario	1	27
Orofaringe	1	7
Páncreas*	1	-

*El paciente con afectación pancreática no ha alcanzado la supervivencia mediana.

Supervivencia según el tipo de primer síntoma

La supervivencia global mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$. La supervivencia global a 8 años (SG) y la supervivencia mediana (SM) se muestra en la tabla IV.33. Los pacientes con mejor supervivencia fueron los de hallazgo incidental y los que se presentaron en forma de tumoración (Figura IV.47).

Tabla IV.33

<i>Tipo de síntoma</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>SG a 8 años (%)</i>	<i>SM (meses)</i>
Incidental	16	64	-
Tumoración	290	40	70
Compresión medular	9	22	11
Dolor abdominal	121	34	27
Síntomas B	21	19	14
Otros	92	42	48

Supervivencia global Tipo de primer síntoma

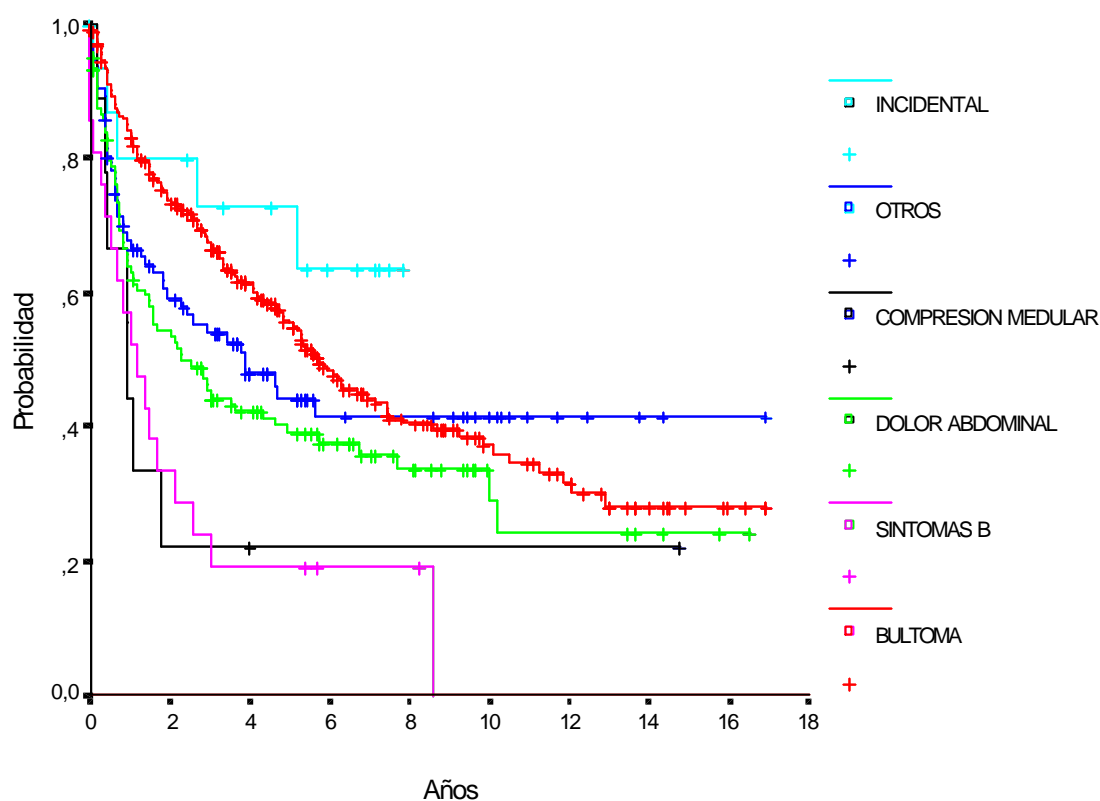


Figura IV.47

La supervivencia libre de enfermedad no mostró diferencias significativas, $p=0,1$. La supervivencia libre de enfermedad a 8 años (SLE) y la supervivencia mediana (SM) se muestra en la tabla IV.34.

Tabla IV.34

Tipo de síntoma	Nº de pacientes	SLE a 8 años (%)	SM (meses)
Otros	45	62	-
Dolor abdominal	48	49	72
Tumoración	169	44	57
Incidental	10	25	20
Síntomas B	3	-	29
Compresión medular	2	-	5

Supervivencia según el tipo de tratamiento inicial

La supervivencia global a 15 años en los pacientes tratados con quimioterapia fue de 21%, con radioterapia fue de 23% y con el tratamiento combinado fue de 36%. La supervivencia mediana fue de 50, 42 y 137 meses respectivamente (Figura IV.48). La comparación de la supervivencia entre los tres tipos de tratamiento mostró diferencias significativas, $p=0,0003$, con una mejor supervivencia en el tratamiento combinado. La comparación de las supervivencias entre los pacientes tratados con quimioterapia o con radioterapia no mostró diferencias significativas, $p=0,8$.

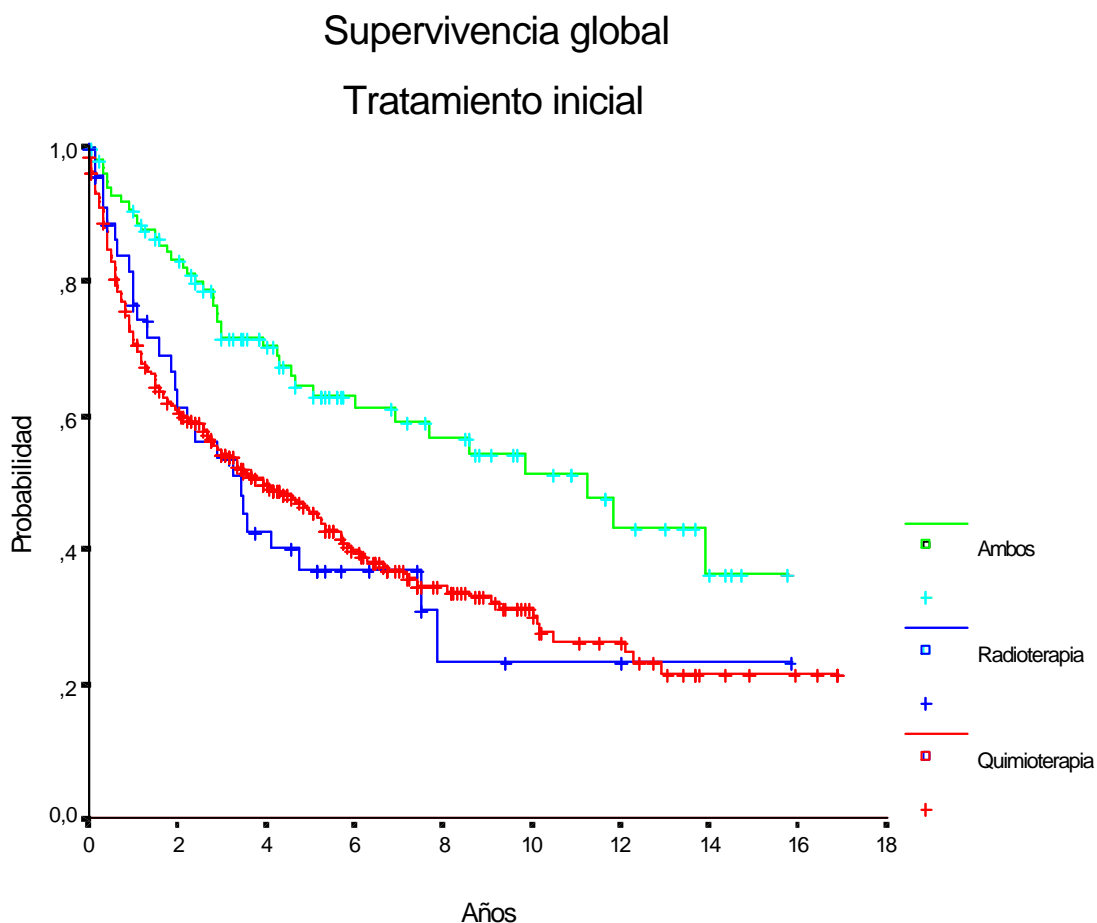


Figura IV.48

La supervivencia libre de enfermedad a 7 años en los pacientes tratados con quimioterapia fue del 40%, con radioterapia fue del 27% y con el tratamiento combinado fue del 77%. La supervivencia mediana fue de 47 meses en el grupo de quimioterapia, 24 meses en el grupo de radioterapia y en el grupo del tratamiento combinado no se ha alcanzado la mediana de la supervivencia (Figura IV.49). La comparación de la supervivencia entre los tres tipos de tratamiento mostró diferencias significativas, $p < 0,0001$, con una mejor supervivencia para el tratamiento combinado. La comparación de las supervivencias entre los pacientes tratados con quimioterapia o con radioterapia no mostró diferencias significativas, $p = 0,06$.

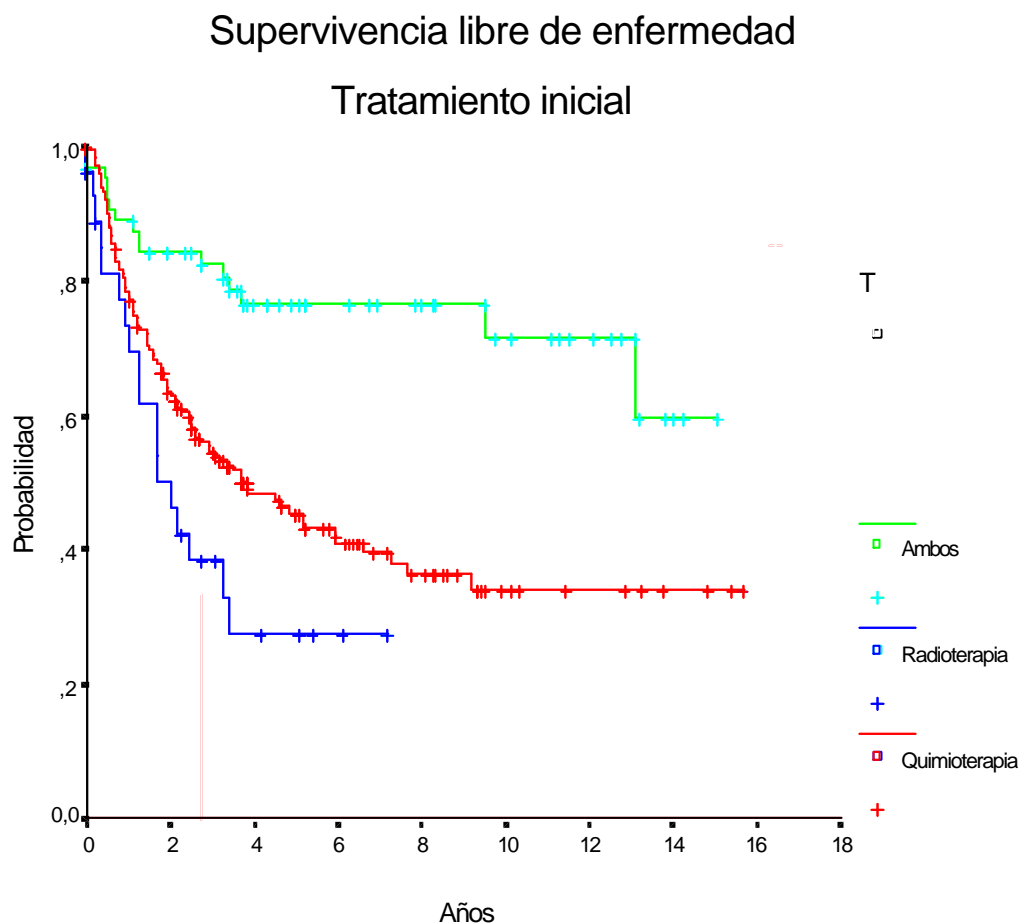


Figura IV.49

Supervivencia según el tipo de quimioterapia

La supervivencia global según el tipo de quimioterapia no mostró diferencias significativas, $p=0,08$ (Figura IV.50). Los resultados se muestran en la tabla IV.35.

Tabla IV.35

Quimioterapia	Nº de pacientes	SG a 15 años (%)	SM (meses)
CHOP	201	24	63
CHOP-BLEO	66	27	40
CVP	40	12	40
Otras	170	32*	70

*SG a 13 años

Supervivencia global según el tipo de quimioterapia

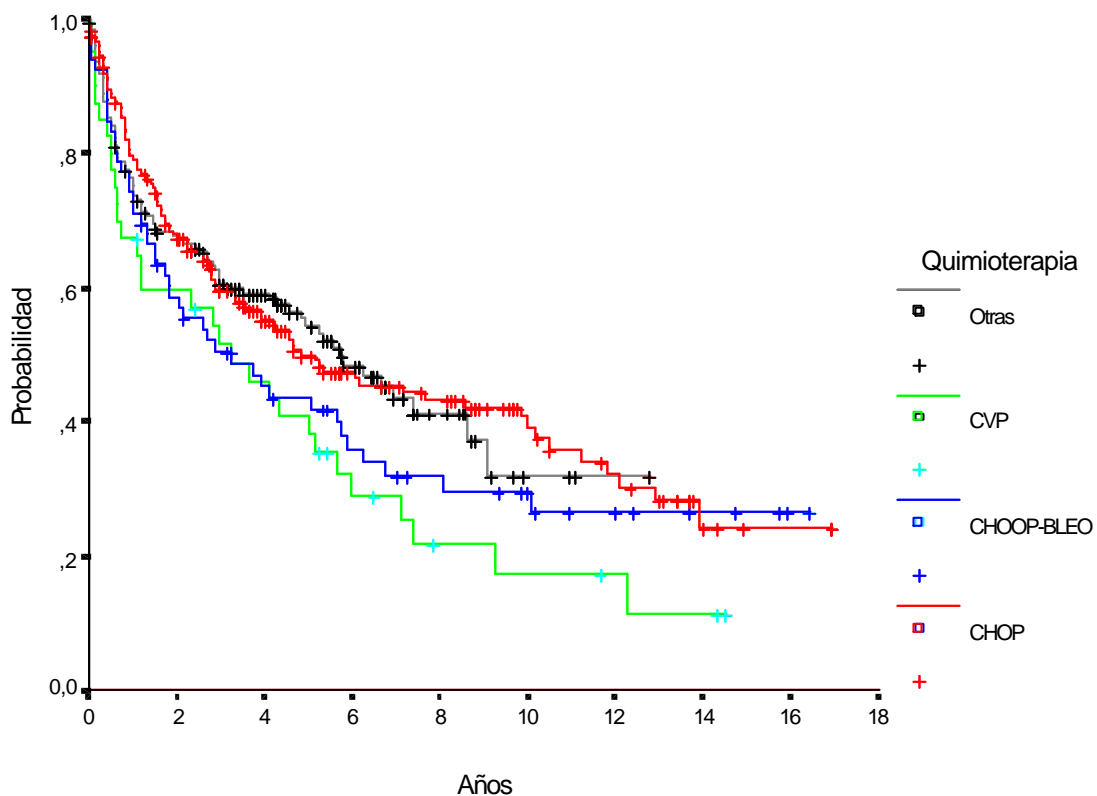


Figura IV.50

La supervivencia libre de enfermedad según el tipo de quimioterapia no mostró diferencias significativas, $p=0,4$ (Figura IV.51). Los resultados se muestran en la tabla IV.36.

Tabla IV.36

Quimioterapia	RC (%)*	SG a 15 años (%)	SM (meses)
CHOP	55	37	112
CHOP-BLEO	52	54	-
CVP	35	31	29
Otros	52	39**	72

*Porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión completa

**SG a 10 años.

Supervivencia libre de enfermedad
según el tipo de quimioterapia

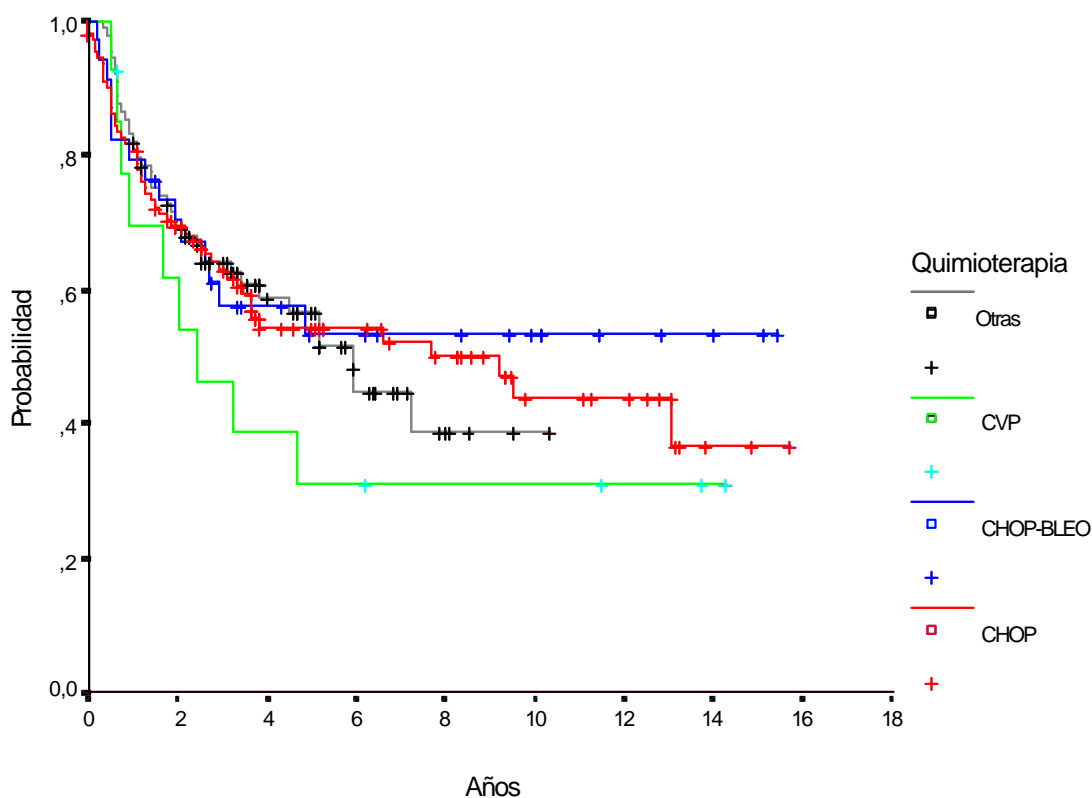


Figura IV.51

Supervivencia según el tipo de respuesta al tratamiento

La supervivencia global según la respuesta al tratamiento mostró diferencias significativas, $p < 0,00001$, la mejor supervivencia fue para los pacientes que alcanzaron la remisión completa (Figura IV.52). La supervivencia global a 10 años así como la supervivencia mediana se muestran en la tabla IV.37.

Tabla IV.37

Respuesta	Nº de pacientes	SG 10 años (%)	SM (meses)
Completa (RC)	307	53	137
Parcial (RP)	133	16	25
Estable (EE)	10	20	14
Progresión (P)	70	2	5

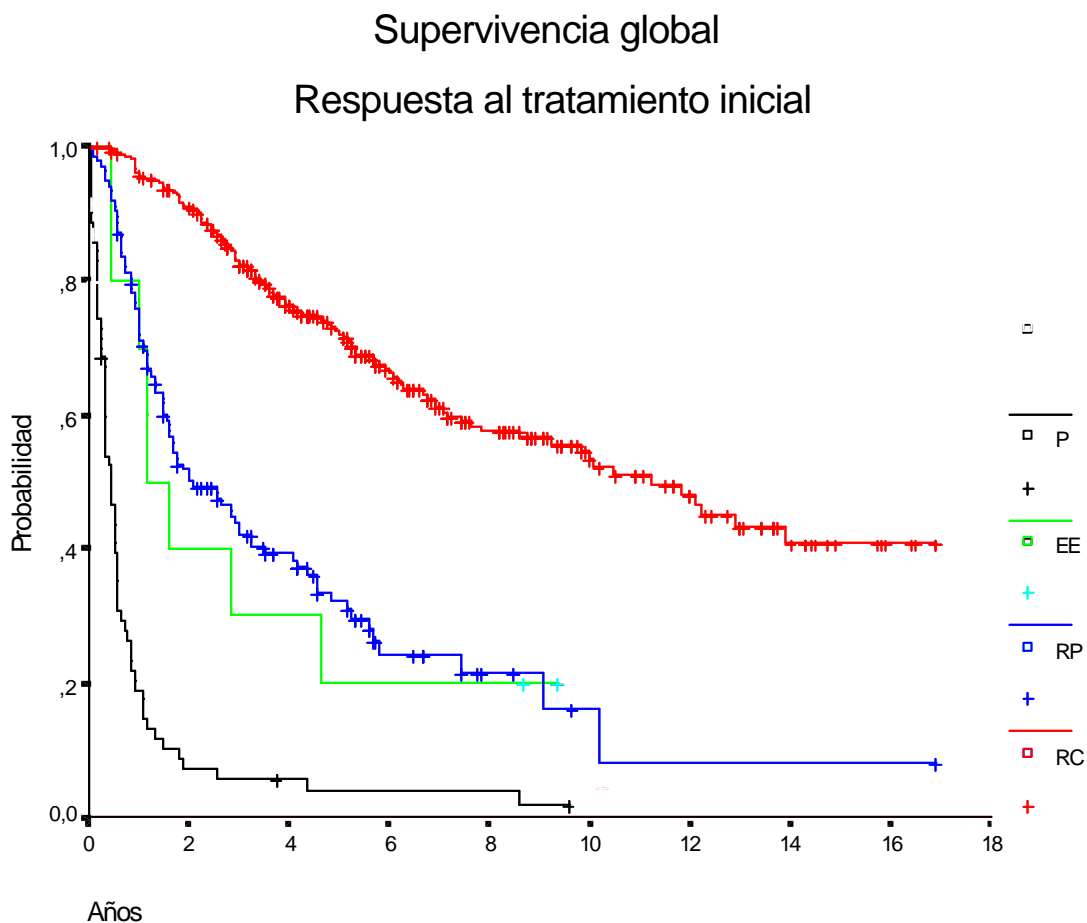


Figura IV.52

Supervivencia según el período de tiempo del diagnóstico

La supervivencia global a 5 años según los períodos de tiempo en los que se diagnosticaron los casos de linfoma fue: en el período 1981-85 de 49%, en el período 1986-90 de 45% y en el período de 1991-94 de 55%. La supervivencia mediana fue de 57 meses en el período 1981-85, 48 meses en el período 1986-90, y el último período no ha alcanzado la supervivencia mediana (Figura IV.53). La comparación de las supervivencias no mostró diferencias significativas, $p=0,1$.

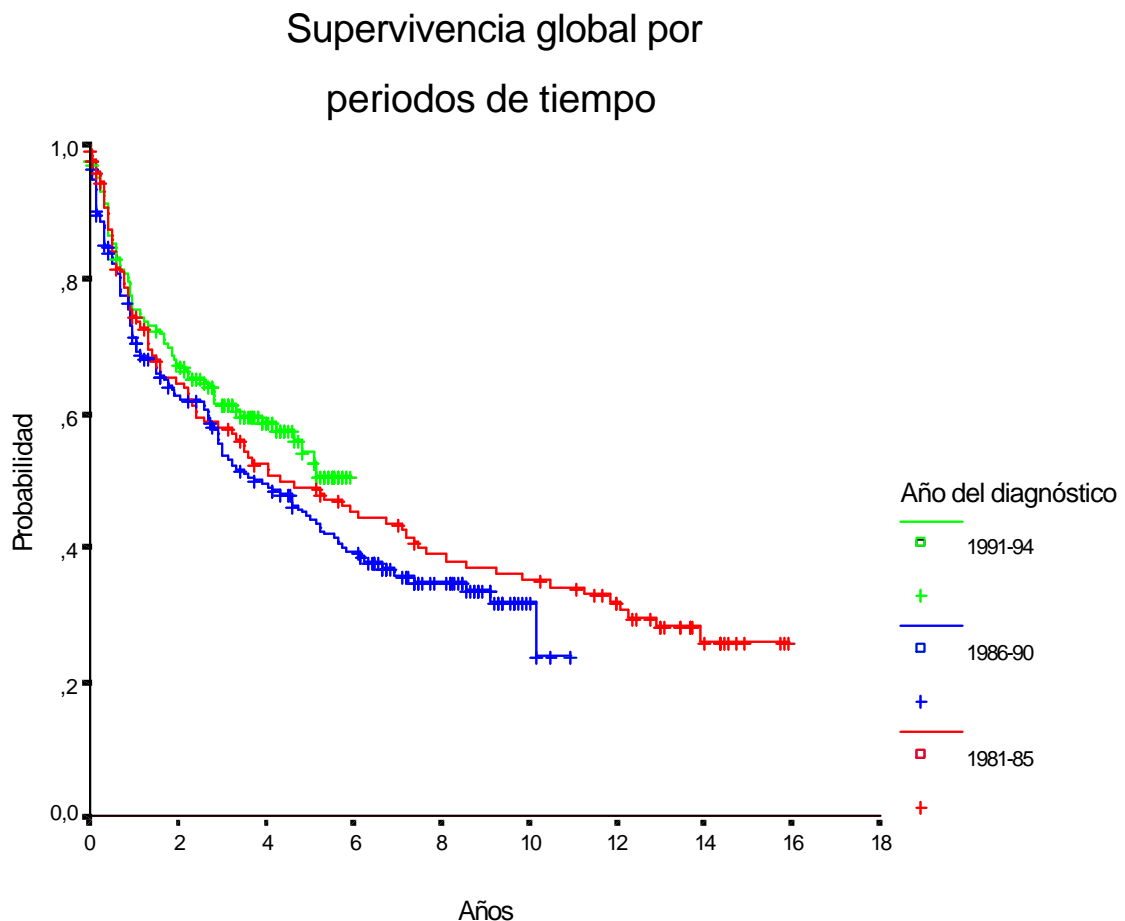


Figura IV.53

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años según los períodos de tiempo en los que se diagnosticaron los casos de linfoma fue: en el período 1981-85 del 52%, en el período 1986-90 del 46% y en el período de 1991-94 del 61%. La supervivencia mediana fue de 111 meses en el período 1981-85, 47 meses en el período 1986-90, y el último período no ha alcanzado la supervivencia mediana (Figura IV.54). La comparación de las supervivencias no mostró diferencias significativas, $p=0,2$.

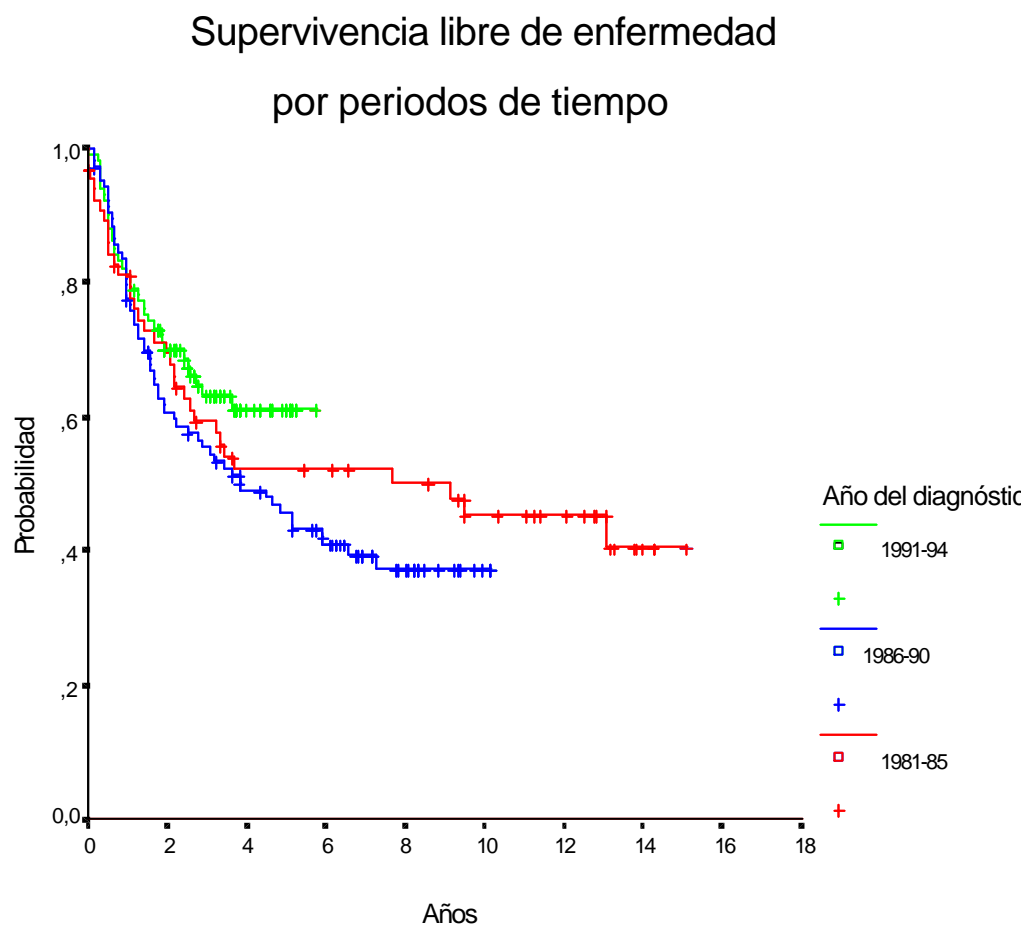


Figura IV.54

Las variables estudiadas en el análisis univariado para la supervivencia global y libre de enfermedad, con su nivel de significación se muestran en la tabla IV.38.

En la tabla IV.39 se muestran las variables con factor pronóstico en el análisis univariado para la supervivencia global, con el número de pacientes en los que se disponía de información, la supervivencia mediana y el nivel de significación.

En la tabla IV.40 se muestran las variables con factor pronóstico en el análisis univariado para la supervivencia libre de enfermedad, con el número de pacientes en los que se disponía de información, la supervivencia mediana y el nivel de significación.

Tabla IV.38. Análisis univariado

<i>Factores pronósticos</i>	<i>SG (p)</i>	<i>SLE (p)</i>
Sexo	0,0174	NS
Edad ≤60 vs >60	< 0,00001	NS
Estadio	< 0,00001	0,0007
Histología según la WF	< 0,00001	NS
Nº áreas extraganglionares 0-1 vs >1	0,001	NS
ECOG 0-1 vs >1	<0,00001	NS
LDH normal vs elevada	< 0,00001	NS
Índice pronóstico internacional	<0,00001	0,02
Síntomas B	0,0001	NS
Nº áreas ganglionares 0-2 vs >2	0,01	<0,00001
Afectación bulky	<0,00001	NS
Tamaño de la masa mayor	<0,00001	NS
Localización de la masa mayor	0,0012	NS
Lado de la afectación	0,0072	0,0033
Afectación mediastínica	0,0382	NS
Médula ósea*	NS	0,01
Bazo*	NS	NS
Hígado*	NS	NS
Tracto gastrointestinal*	NS	NS
Pleura*	0,001	NS
Peritoneo*	<0,00001	NS
Sangre periférica*	NS	0,007
Tipo primer síntoma	<0,00001	NS
Tratamiento inicial	0,0003	<0,0001
Tipo de quimioterapia	NS	NS
Respuesta al tratamiento	<0,00001	-
Períodos de tiempo	NS	NS

*Afectación en la enfermedad diseminada.

NS: no significativo

Tabla IV.39. Supervivencia global

<i>F. Pronósticos</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>SM (meses)</i>	<i>p</i>
Sexo			0,0174
Hombre	298	50	
Mujer	275	69	
Edad			<0,00001
≤60	273	86	
>60	300	37	
Estadio			<0,00001
I	107	-	
II	93	63	
III	87	64	
IV	236	36	
Histología WF			<0,00001
Bajo	169	87	
Inter.	216	56	
Alto	128	13	
Nºáreas extragang.			0,001
0-1	398	68	
>1	168	35	
ECOG			<0,00001
0-1	443	72	
>1	119	10	
LDH			<0,00001
normal	332	81	
elevada	138	13	
IPI			<0,00001
Bajo	174	122	
Int-bajo	119	59	
Int-alto	74	37	
Alto	70	9	
Síntomas B			0,0001
No	455	68	
Si	110	14	
Nºáreas ganglionares			0,01
0-2	362	72	
>2	200	41	
Bulky			<0,00001
No	416	72	
Si	143	27	
T masa mayor			<0,00001
<4 cm	274	81	
4-9 cm	152	48	
10-19	99	31	
>20 cm	31	10	

Tabla IV.39 (Continuación)

<i>F. Pronósticos</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>SM (meses)</i>	<i>p</i>
Loc. masa mayor			0,0012
Cervical	141	58	
Axilar	24	-	
Ing-pelvis	55	65	
Retrop.	103	36	
Mesenterio	20	13	
Mediastino	13	-	
Extragang.	201	76	
Lado afectación			0,0072
Derecho	73	113	
Izquierdo	100	44	
Mediastino			0,0382
No	492	63	
Si	68	35	
Pleura			0,001
No	509	64	
Si	51	14	
Peritoneo			<0,00001
No	536	62	
Si	24	5	
Primer síntoma			<0,00001
Incidental	16	-	
Tumoración	290	70	
Dolor abd.	120	27	
Síntomas B	21	14	
Comp.med.	9	11	
Otros	92	48	
Tto. Inicial			0,0003
Quimiot.	379	50	
Radiot.	47	42	
Ambos	100	137	
Respuesta al tto			<0,00001
Completa	307	137	
Parcial	133	25	
Estable	10	14	
Progresión	70	5	

Tabla IV.40. Supervivencia libre de enfermedad

<i>F. Pronósticos</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>SM (meses)</i>	<i>p</i>
Estadio			0,0007
I	88	-	
II	58	63	
III	63	34	
IV	99	38	
IPI			0,02
Bajo	118	-	
Int-bajo	61	47	
Int-alto	30	-	
Alto	10	19	
Nº áreas gang.			<0,00001
0-2	192	-	
>2	92	23	
Lado afecto			0,0033
Dcho.	48	-	
Izdo.	59	25	
Médula ósea			0,01
No	207	116	
Si	51	31	
Sangre periférica			0,007
No	277	72	
Si	7	8	
Trat. Inicial			<0,00001
Quimioterapia	182	47	
Radioterapia	28	24	
Ambos	65	-	

Análisis multivariado de los factores pronósticos para la supervivencia global

Las variables categóricas con factor pronóstico en el análisis univariado para la supervivencia global y las variables cuantitativas fueron sometidas a un análisis de regresión. Se introdujeron aquellas variables en las que se disponía de información para el 75% de los pacientes. Las variables categóricas analizadas fueron: sexo, edad, estadio, histología según la WF, número de áreas extraganglionares afectas, ECOG, LDH, síntomas B, número de áreas ganglionares afectas, tamaño de la masa mayor, localización de la masa mayor, tipo de primer síntoma y tipo de tratamiento inicial. Las agrupaciones en cada variable fueron las mismas que en el análisis univariante. Las variables cuantitativas introducidas fueron las cifras de hemoglobina, linfocitos y neutrófilos al diagnóstico.

En un primer modelo se agruparon las variables: edad, estadio, número de áreas extraganglionares afectas, ECOG y LDH según el IPI. El análisis se realizó en 311 pacientes (54%). Las variables con factor pronóstico en el análisis multivariante fueron la histología según la WF, el IPI, la localización de la masa mayor y la afectación mediastínica. En la tabla IV.41 se muestra el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y el nivel de significación (p) de cada una de las variables con valor pronóstico.

Tabla IV.41

<i>Variable</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
<i>Histología WF</i>			<0'00001
Intermedio vs bajo	1,64	1,08-2,49	
Alto vs bajo	2,95	1,92-4,53	
<i>IPI</i>			<0'00001
Intermedio-bajo vs bajo	1,56	1,02-2,41	
Intermedio-alto vs bajo	2,05	1,27-3,29	
Alto vs bajo	4,95	3,15-7,78	
<i>Localización masa mayor</i>			0,0002
Axilar vs cervical	0,30	0,09-0,99	
Inguino-pélvica vs cervical	0,79	0,46-1,36	
Retroperitoneal vs cervical	1,11	0,70-1,76	
Mesentérica vs cervical	2,04	1,04-4,01	
Mediastínica vs cervical	0,13	0,03-0,56	
Extraganglionar vs cervical	0,72	0,47-1,11	
<i>Afectación mediastínica</i>	1,99	1,29-3,07	0,0036

RR: Riesgo relativo

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

En un segundo modelo de regresión se introdujeron las variables que forman parte del IPI: edad, estadio, número de áreas extraganglionares afectas, estado ECOG, y nivel de LDH; junto con la histología según la WF, la localización de la masa mayor y la afectación mediastínica. La variable estadio se agrupó en dos: estadio I frente a los estadios II, III y IV. El análisis se realizó en 430 pacientes (74%). Las variables con valor pronóstico en el análisis multivariante fueron la histología según la WF, la edad, el estadio, el estado general (ECOG), el nivel de LDH, la localización de la masa mayor y la afectación mediastínica. Se estudiaron las posibles interacciones entre las variables, ninguna de ellas fue significativa. Las interacciones estudiadas fueron las siguientes: sexo y estadio ($p=0,64$), sexo y edad ($p=0,32$), edad y estado ECOG ($p=0,96$), histología WF y edad ($p=0,48$), histología WF y nivel de LDH ($p=0,12$), histología WF y localización de la masa mayor ($p=0,65$), y la histología WF y afectación mediastínica ($p=0,71$). El modelo final se estimó excluyendo los términos de interacción (Tabla IV.42).

Tabla IV.42

<i>Variable</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
Histología WF			<0,0001
Intermedio vs bajo	1,42	1,00-2,00	0,0496
Alto vs bajo	2,58	1,77-3,76	<0,00001
Edad >60 vs ≤60 años	1,77	1,35-2,32	<0,00001
Estadio II-IV vs I	1,83	1,20-2,79	0,0048
ECOG ≤2 vs >2	1,96	1,42-2,69	<0,00001
LDH elevada vs normal	1,67	1,24-2,25	0,0007
Localización masa mayor			0,0026
Axilar vs cervical	0,47	0,20-1,11	0,0837
Inguino-pélvica vs cervical	0,84	0,52-1,36	0,4899
Retroperitoneal vs cervical	1,07	0,72-1,59	0,7266
Mesentérica vs cervical	2,00	1,09-3,69	0,0257
Mediastínica vs cervical	0,16	0,05-0,54	0,0031
Extraganglionar vs cervical	0,84	0,58-1,22	0,3562
Afectación mediastínica	1,57	1,06-2,33	0,0242

RR: Riesgo relativo

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

Las variables con valor pronóstico en el análisis multivariante fueron las siguientes:

- **Edad:** Los pacientes mayores de 60 años presentan peor pronóstico, se multiplica por 1,8 el riesgo de fallecer.
- **Estado ECOG:** Los pacientes con un mal estado general, según la ECOG mayor o igual a 2, tienen peor supervivencia, se multiplica por 1,96 el riesgo de fallecer.

- **Histología según la WF:** La histología de bajo grado es la que presenta una mejor supervivencia. En los linfomas de grado intermedio el riesgo de fallecer se multiplica por 1,4 con respecto a los de bajo grado. Los linfomas de alto grado son los de peor pronóstico, el riesgo de fallecer se multiplica por 2,5 con respecto a los de bajo grado.
- **Nivel de LDH:** La elevación de la LDH confiere un peor pronóstico, el riesgo de fallecer se multiplica por 1,67.
- **Localización de la masa mayor:** La localización de peor pronóstico fue la mesentérica, el riesgo de fallecer se multiplica por 2 respecto a la localización cervical. En las localizaciones retroperitoneal, inguinopélvica, axilar y extraganglionar no se observaron diferencias frente a la afectación cervical. La localización de mejor pronóstico fue la mediastínica, aunque sólo 13 pacientes la presentaban.
- **Afectación mediastínica:** La afectación del mediastino tiene una peor supervivencia, el riesgo de fallecer se multiplica por 1,57.

Análisis multivariado de los factores pronósticos para la supervivencia libre de enfermedad

Las variables categóricas con factor pronóstico en el análisis univariado para la supervivencia libre de enfermedad y las variables cuantitativas fueron sometidas a un análisis de regresión. Se introdujeron aquellas en las que se disponía de información para el 75% de los pacientes. Las variables categóricas analizadas fueron: estadio, número de áreas ganglionares afectas, infiltración de la médula ósea, leucemización y tipo de tratamiento inicial. Los grupos de cada variable son los mismos que en el análisis univariante. Las variables cuantitativas introducidas fueron las cifras de hemoglobina, linfocitos y neutrófilos al diagnóstico.

El análisis se realizó en 278 pacientes de 309 que habían alcanzado la remisión completa (90%). Las variables con factor pronóstico en el análisis multivariante fueron el número de áreas ganglionares afectas y el tipo de tratamiento inicial. Las posibles interacciones estudiadas no fueron significativas. Éstas fueron: sexo y edad ($p=0,26$), sexo y estadio ($p=0,58$), número de áreas ganglionares y tratamiento inicial ($p=0,3$) por lo que el modelo final se estimó excluyendo el término de interacción (Tabla IV.43).

Tabla IV.43

<i>Variable</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Número de áreas ganglionares >2 vs £2	2,51	1,72-3,64	<0,00001
Tratamiento inicial			<0,00001
Radioterapia vs tratamiento combinado	5,44	2,65-11,15	<0,00001
Quimioterapia vs tratamiento combinado	2,42	1,36-4,33	0,0028
Cirugía vs tratamiento combinado	0,63	0,08-4,86	0,66
Inmunoterapia vs tratamiento combinado	4,52	1,25-16,25	0,0211

RR: Riesgo relativo

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

Las variables con valor pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad fueron:

- **Número de áreas ganglionares afectas:** La afectación de más de dos áreas ganglionares confiere un peor pronóstico, multiplica por 2,5 el riesgo de presentar una recaída o fallecer.
- **Tipo de tratamiento inicial:** El tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia es el que presenta menor riesgo de recidiva. El tratamiento con quimioterapia frente al tratamiento combinado multiplica por 2,4 el riesgo de fallecer o presentar una recaída. El tratamiento con radioterapia frente al tratamiento combinado multiplica este riesgo por 5,4. La inmunoterapia multiplica el riesgo por 4,5 frente al tratamiento combinado. El tratamiento quirúrgico no fue significativo.

Estudio histopatológico

Se revisó la histopatología de 305 pacientes (53%). El diagnóstico según la R.E.A.L. se muestra en la tabla IV.44.

Tabla IV.44

<i>R.E.A.L.</i>	<i>Pacientes</i>	<i>%</i>
Linfocítico. Linfoplasmocitoide	26	8,5
Folicular I	40	13,1
Folicular II	36	11,8
Folicular III	28	9,2
Marginal. MALT	24	7,8
Difuso de células grandes B	84	27,5
Células del Manto	24	7,8
Linfoblásticos (Prec. B y T)	16	5,2
Burkitt	5	1,6
T periférico	22	7,2

En las figuras IV.55-76 se muestran los distintos tipos histológicos.

Se analizó la supervivencia según los diferentes tipos, así como el valor de la histología frente al resto de factores pronósticos.

┌

Figura IV.55. Linfoma linfocítico con afectación esplénica (HE x 100).

└

┌

Figura IV.56. Linfoma linfocítico. Las células de mayor tamaño son parainmunoblastos (HE x 400)

└

┌

┌
Figura IV.57. Linfoma linfoplasmocitoide. Se observan cuerpos de Russell (HE x 400).

┌

┌
Figura IV.58. Linfoma linfoplasmocitoide. Se observan cuerpos de Russell PAS positivos (PAS x 400).

┌

┌

Figura IV.59. Linfoma centrofolicular grado I. Proliferación linfoide con patrón de crecimiento folicular o nodular (HE x 100).

┌

┌

Figura IV.60. Linfoma centrofolicular grado I. En el nódulo linfoide predominan las células pequeñas hendidas o centrocitos (HE x 400).

┌

Figura IV.61. Linfoma centrofolicular grado II. Población mixta de centrocitos y centroblastos (Giemsa x 100).

┌

Figura IV.62. Linfoma centrofolicular grado III. Las células predominantes en el nódulo son centroblastos (HE x 200).

┌

┌

Figura IV.63. Linfoma MALT gástrico. Infiltrado linfomatoso de la mucosa gástrica con lesiones linfoepiteliales (HE x 200).

┌

┌

Figura IV.64. Linfoma MALT. Afectación ganglionar. La población linfoide tumoral se dispone en la zona marginal del folículo linfoide (Giemsa x 200).

┌

└

Figura IV.65. Linfoma de células del manto. Proliferación difusa de centrocitos (HE x 400).

┌

Figura IV.66. Linfoma difuso de células grandes B (HE x 100).

└

┌

Figura IV.67. Linfoma difuso de células grandes B con predominio del componente inmunoblástico (Giemsa x 400).

└

┌

┌
Figura IV.68. Linfoma difuso de células grandes B. Afectación cutánea (Giemsa x 400).

┌

┌
Figura IV.69. Linfoma difuso de células grandes B, CD20 positivo (PAP X 400).

┌

Figura IV.70. Linfoma Burkitt. Patrón en cielo estrellado (HE x 100)

└

┌

Figura IV.71. Linfoma Burkitt. Se observan numerosas mitosis entre la población linfoide tumoral (Giemsa x 400).

└

┌

└

Figura IV.72. Linfoma linfoblástico. Población linfoide de mediano tamaño con alto índice mitótico (Giemsa x 400).

┌

Figura IV.73. Linfoma T periférico de células medianas (HE x 400)

└

┌

Figura IV.74. Linfoma T periférico de células medianas. CD43 positivo (PAP x 200).

└

┌

┌
Figura IV.75. Linfoma T periférico con predominio de células grandes (HE x 400).

┌

┌
Figura IV.76. Linfoma T periférico de células grandes. CD43 positivo (PAP x 400).

**Supervivencia según la histología de acuerdo con la clasificación
R.E.A.L.**

La supervivencia global a 5 y 10 años y la supervivencia mediana se muestran en la tabla IV.45.

Tabla IV.45. Supervivencia global

<i>R.E.A.L.</i>	<i>Mediana (meses)</i>	<i>A 5 años (%)</i>	<i>A 10 años (%)</i>
Linfocítico.	68	57	23
Linfoplasmocitoide			
Folicular (todos)	93	61	47
Folicular I	-	69	58
Folicular II	157	56	52
Folicular III	56	46	14
Marginal. MALT	69	58	32
Difuso de c. grandes B	31	38	33
Manto	56	50	-
Linfoblásticos	7	29	29
T periférico	23	41	21

Se compararon las supervivencias de los dos grupos más numerosos, folicular y difuso. La comparación entre los linfomas foliculares, sin agruparlos por grados, y los linfomas difusos fue significativa, $p=0,0025$, con una mejor supervivencia de los foliculares. La comparación de las supervivencias entre los linfomas foliculares según los grados citológicos I, II, III y los linfomas difusos también mostró diferencias significativas, $p=0,0076$. El grupo con una mejor supervivencia fue el folicular I (Figura IV.77). La comparación entre los foliculares I, II y III no fue significativa, $p=0,1138$. Se observó una peor supervivencia en los foliculares grado III. La comparación entre los grados I y II frente al III no fue significativa, $p=0,0631$.

Supervivencia global en LNH foliculares y difusos

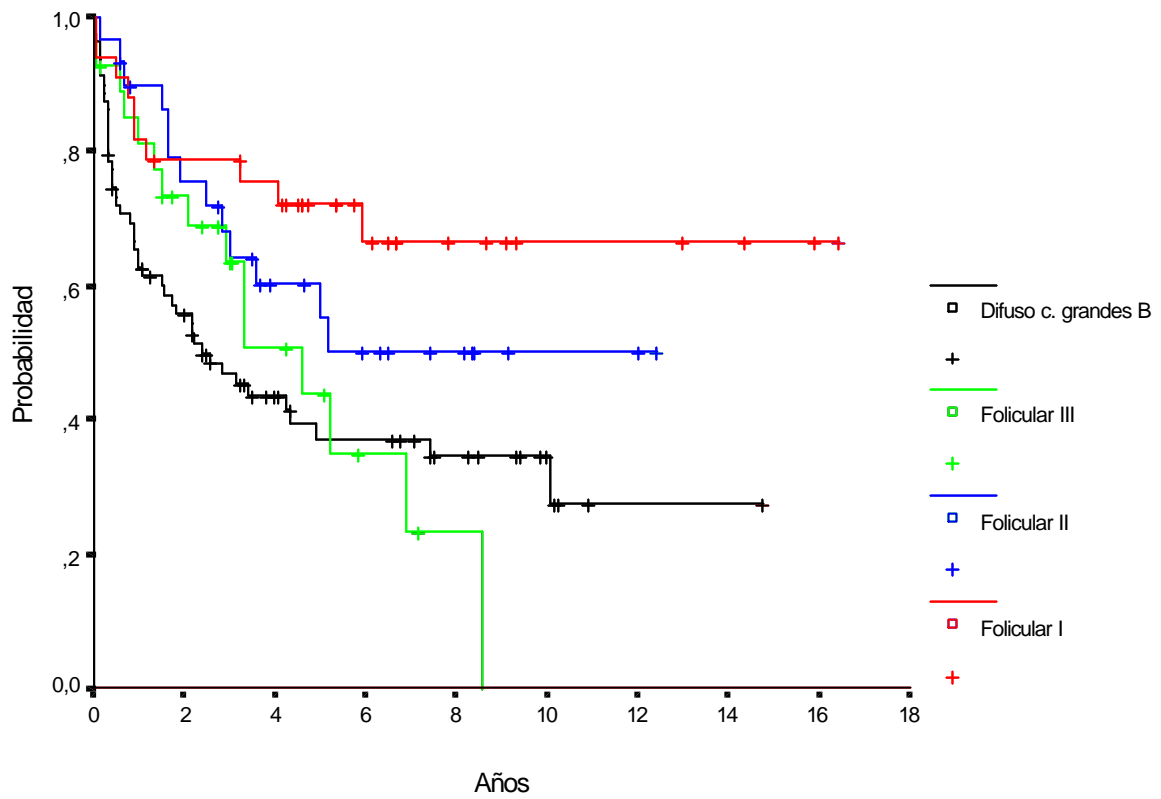


Figura IV.77

Agrupamos los linfomas según su supervivencia global a 5 años en dos grupos: $> 50\%$ y $\leq 50\%$.

En el primer grupo, con una supervivencia a 5 años mayor del 50%, se encuentran los linfomas linfocítico, linfoplasmocitoide, folicular y marginal (Figura IV.78). La comparación de las supervivencias en este grupo no fue significativa, $p=0,3092$.

En el segundo grupo, con una supervivencia global a 5 años menor o igual al 50%, se encuentran los linfomas difusos de células grandes B, del manto, linfoblásticos y T periféricos (Figura IV.79). La comparación de las supervivencias en este grupo no mostró diferencias significativas, $p=0,6121$.

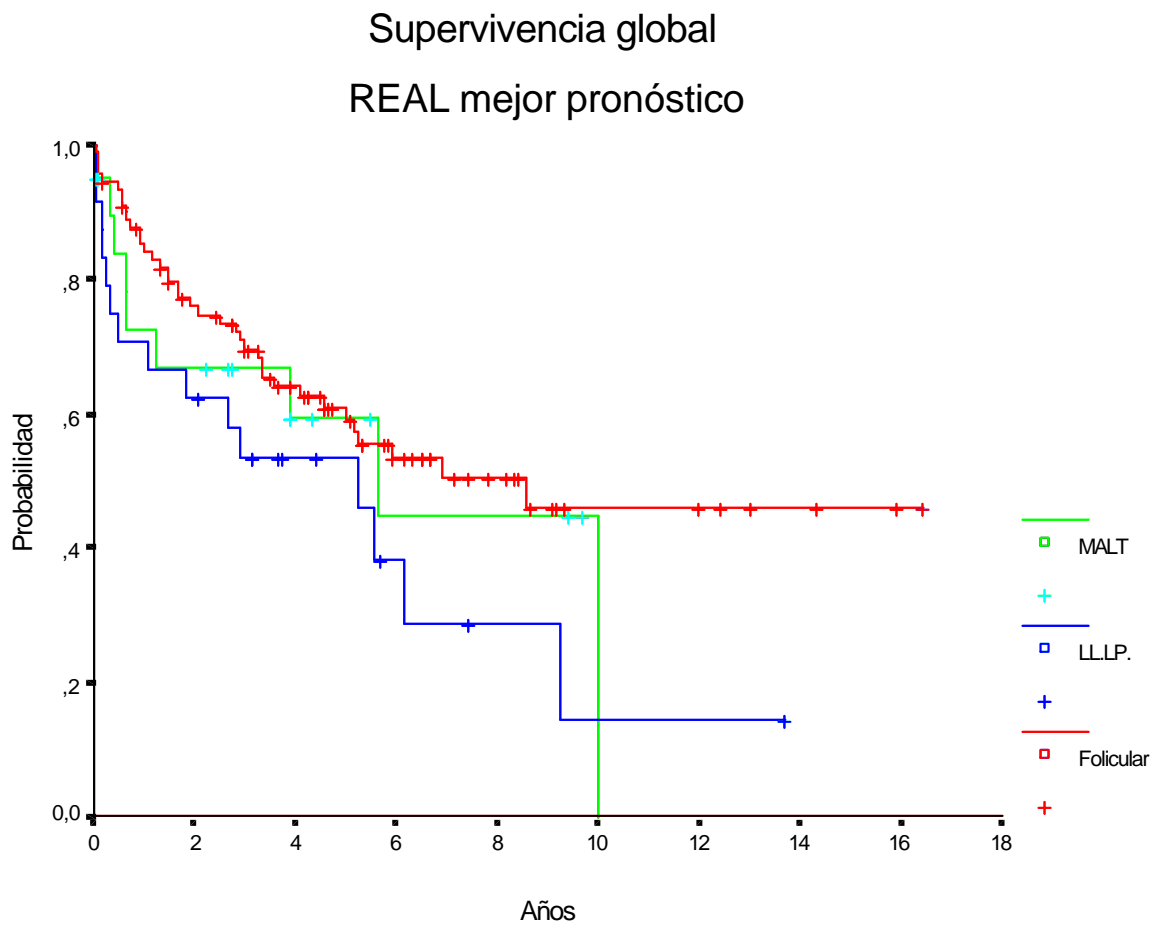


Figura IV.78

Supervivencia global
REAL peor pronóstico

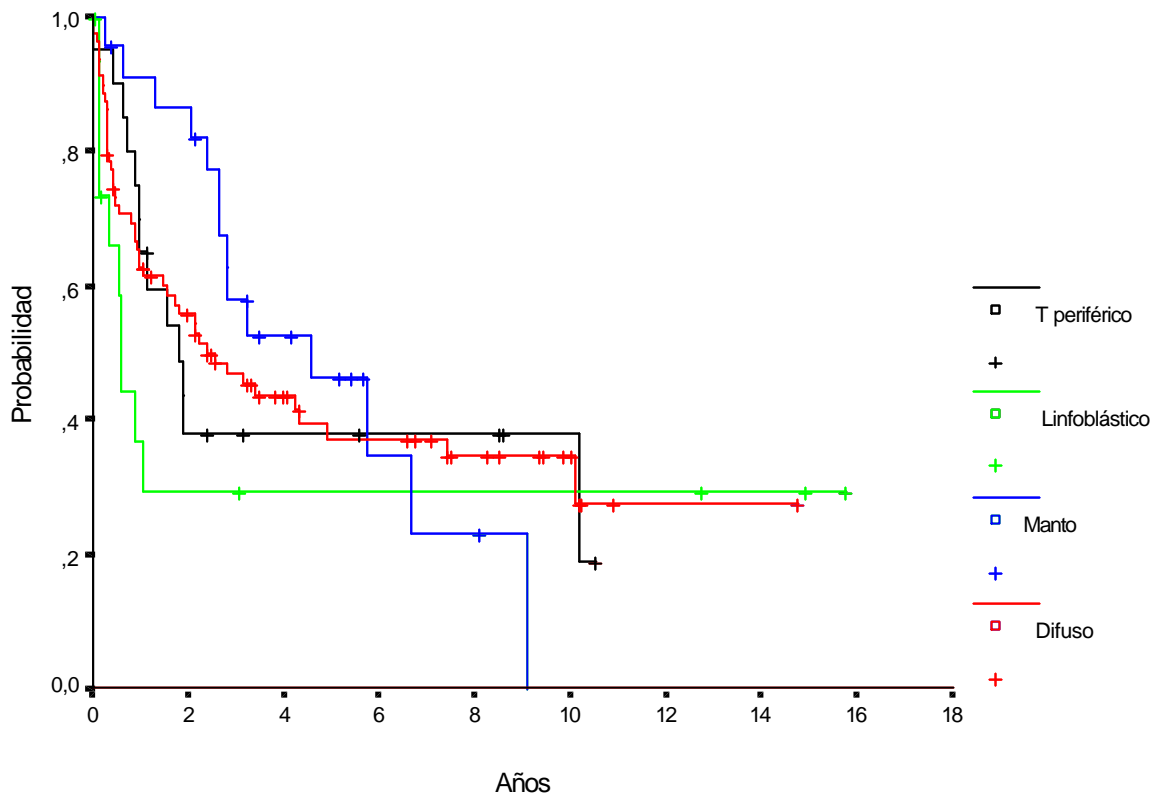


Figura IV.79

La supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años y la supervivencia mediana se muestran en la tabla IV.46.

Tabla IV.46. Supervivencia libre de enfermedad

<i>R.E.A.L.</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Mediana (meses)</i>	<i>A 5 años (%)</i>	<i>A 10 años (%)</i>
Linfocítico.	13	21	28	28
Linfoplasmocitoide				
Folicular (todos)	49	45	47	28
Folicular I	9	72	67	44
Folicular II	17	157	57	31
Folicular III	13	23	24	-
Marginal. MALT	13	43	37	37
Difuso de c. grandes B	41	72	53	43
Células del manto	8	8	-	-
Linfoblásticos	7	-	57	57
T periférico	8	-	63	63

La comparación entre la supervivencia libre de enfermedad de los linfomas linfocítico, linfoplasmocitoide, folicular y marginal no fue significativa, $p=0,5155$.

La comparación entre la supervivencia libre de enfermedad de los linfomas difuso, del manto, linfoblástico y T periférico mostró diferencias significativas, $p=0,0122$, pero el número de casos en todos los grupos, excepto en los difusos, hace este análisis poco valorable.

Se realizó un análisis multivariado con la histología según la R.E.A.L. y las mismas variables que en el total de los linfomas. Las variables con valor pronóstico fueron las mismas, exceptuando la histología según la R.E.A.L. que no fue significativa, $p=0,1226$.

Estudio inmunohistoquímico con los anticuerpos monoclonales bcl-2, ki67 y p53

Se determinó la expresión inmunohistoquímica del bcl-2, ki67 y p53 en los linfomas foliculares y difusos de células grandes B, ya que se disponía de un número suficiente de casos.

La expresión del ki67 en porcentaje se correlacionó con la siguiente valoración subjetiva: negativo $\leq 1\%$, positivo + entre 1-25%, positivo ++ entre 25-50% y positivo +++ $>$ del 50%.

• LINFOMAS FOLICULARES:

- **bcl-2:** La expresión de bcl-2 fue positiva en 43 de 45 pacientes (93%) y su distribución se muestra en la tabla IV.47 (Figuras IV.80 y IV.81). No hubo diferencias significativas según los tipos de linfomas foliculares $p=0,064$. Se observó una tendencia a presentar una alta expresión de bcl-2 en los linfomas foliculares I y II frente a los foliculares III, sin alcanzar la significación, $p=0,056$.

Tabla IV.47

	<i>bcl-2 -/+</i>	<i>bcl-2 ++</i>	<i>Total</i>
Folicular I	7	10	17
Folicular II	4	10	14
Folicular III	10	4	14
Total	21	24	45

- **p53:** La expresión de p53 fue positiva en 43 de 45 pacientes (93%) y se muestra en la tabla IV.48 (Figuras IV.82 y IV.83). No se observaron diferencias significativas, $p=0,103$. Se observó en los linfomas foliculares III una tendencia a presentar una expresión alta de p53, sin alcanzar la significación, $p=0,073$.

Tabla IV.48

	<i>p53 -/++</i>	<i>p53 +++</i>	<i>Total</i>
Folicular I	8	8	16
Folicular II	7	7	14
Folicular III	2	11	13
<i>Total</i>	17	26	43

- **Ki67:** Sólo dos pacientes presentaron expresión de ki67 alta, más del 50%. La distribución según la valoración subjetiva se muestra en la tabla IV.49. Los linfomas foliculares I y II suelen presentar una expresión de ki67 baja e intermedia (Figuras IV.84 y IV.85). Observamos dos patrones: nodular y anular. En el patrón nodular las células positivas se distribuyen por todo el folículo tumoral. En el patrón anular las células positivas se disponen en la periferia del folículo tumoral. En 7 pacientes observamos el patrón anular (Figura IV.86), en el resto el patrón fue nodular.

Tabla IV.49

<i>Ki67</i>	<i>Negativo</i>	<i>Positivo +</i>	<i>Positivo ++</i>	<i>Positivo +++</i>	<i>Total</i>
Folicular I	1	10	8	1	20
Folicular II		7	7	1	15
Folicular III			10	4	14
Total	1	17	25	6	49

┌

┌
Figura IV.80. Linfoma centrofolicular grado I, bcl-2 ++, > 60% (PAP x 200).

┌

┌
Figura IV.81. Linfoma centrofolicular grado III, bcl-2 ++, >60% (PAP x 200).

┌

┌
Figura IV.82. Linfoma centrofolicular grado I, p53 ++, 25-50% (PAP x 200).

┌

┌
Figura IV.83. Linfoma centrofolicular grado III, p53 +++, >50% (PAP x 200).

┌

┌
Figura IV.84. Linfoma centrofolicular grado II, ki67 +, 10% (PAP x 200).

┌

┌
Figura IV.85. Linfoma centrofolicular grado III, ki67 ++, 40% (PAP x 200).

┌

└

Figura IV.86. Linfoma centrofolicular grado I, ki67 +, 23%. Patrón anular (PAP x 200).

- **LINFOMAS DIFUSOS DE CÉLULAS GRANDES B:**

- **bcl-2:** La expresión de bcl-2 en los linfomas difusos fue negativa en 21 pacientes (39%), heterogénea en 15 pacientes (28%) y altamente positiva en 18 pacientes (33%) (Figura IV.87).
- **p53:** La expresión de la p53 en los linfomas difusos fue negativa en 17 pacientes (32%), débilmente positiva en 5 (9%), positividad intermedia en 11 (21%) y altamente positivo en 20 pacientes (38%). (Figura IV.89).
- **Ki67:** La expresión en porcentajes del ki67 fue $\leq 50\%$ en 28 pacientes (62%) y $> 50\%$ en 17 pacientes (38%). La valoración subjetiva fue débilmente positiva en 2 pacientes, positividad intermedia en 20 pacientes y altamente positiva en 33 pacientes (Figuras IV.88 y IV.90).

┌

┌
**Figura IV.87. Linfoma difuso de células grandes B. Afectación ganglionar.
bcl-2 ++, > 60% (PAP x 200).**

┌

┌
**Figura IV.88. Linfoma difuso de células grandes B. Afectación ganglionar.
Ki67 +++, 60% (PAP x 100).**

┌

┌
**Figura IV.89. Linfoma difuso de células grandes B. Afectación ganglionar.
p53 +++, > 50% (PAP x 400).**

┌

┌
**Figura IV.90. Linfoma difuso de células grandes B. Afectación cutánea.
Ki67 +++, 75% (PAP x 400).**

Valor pronóstico de la expresión inmunohistoquímica de los anticuerpos monoclonales bcl-2, p53 y ki67

Se relacionó la expresión de bcl-2, p53 y ki67 con las variables del IPI para el estudio de posibles asociaciones.

En los linfomas foliculares sólo se observó relación entre la expresión baja de p53 y la afectación de ninguna o un área extraganglionar, $p=0,019$, como se muestra en la tabla IV.50.

Tabla IV.50. Linfomas foliculares

	<i>bcl-2</i> -/+	<i>bcl-2</i> ++	<i>p</i>	<i>p53</i> -/+	<i>p53</i> +++	<i>p</i>
Edad ≤60 años	14	11	0,161	10	15	0,941
Edad >60 años	7	13		7	11	
Estadio I-II	4	4	0,999	2	7	0,275
Estadio III-IV	16	17		15	15	
LDH normal	11	18	0,835	13	17	0,233
LDH elevada	4	4		1	7	
Áreas extrag. 0-1	9	14	0,474	5	16	0,019
Áreas extrag. >1	10	10		12	8	
ECOG 0-1	13	22	0,121	14	21	0,991
ECOG 2-4	6	2		3	3	

En los linfomas difusos de células grandes B, se observó relación entre la alta expresión de bcl-2 con el estadio III y IV, $p=0,034$, y la afectación de más de un área extraganglionar, $p=0,031$ (Tabla IV.51). También se observó relación entre la expresión alta de ki67 (>50%) y la afectación de más de un área extraganglionar ($p=0,03$) como se muestra en la tabla IV.52.

Tabla IV.51. Linfomas difusos

	<i>bcl-2</i>	<i>bcl-2</i>	<i>p</i>	<i>p53</i>	<i>p53</i>	<i>p</i>
	-/+	++		-/++	+++	
Edad ≤60 años	19	6	0,177	14	10	0,591
Edad >60 años	17	12		19	10	
Estadio I-II	16	2	0,034	7	10	0,068
Estadio III-IV	14	12		18	8	
LDH normal	17	8	0,765	13	11	0,376
LDH elevada	16	9		16	8	
Áreas extrag. 0-1	25	7	0,031	19	12	0,862
Áreas extrag. >1	11	11		14	8	
ECOG 0-1	25	11	0,54	23	12	0,47
ECOG 2-4	11	7		10	8	

Tabla IV.52. Linfomas difusos

	<i>Ki67</i>	<i>Ki67</i>	<i>p</i>
	<50%	>50%	
Edad ≤60 años	13	9	0,672
Edad >60 años	15	8	
Estadio I-II	9	5	0,614
Estadio III-IV	14	11	
LDH normal	11	9	0,749
LDH elevada	12	8	
Áreas extrag. 0-1	19	6	0,03
Áreas extrag. >1	9	11	
ECOG 0-1	21	9	0,128
ECOG 2-4	7	8	

Se analizó la supervivencia global según la expresión de bcl-2, negativa o intermedia frente a alta, en los linfomas foliculares y difusos. No se observaron diferencias significativas. En los linfomas difusos se observa una tendencia a una peor supervivencia en los que presentan alta expresión de bcl-2 (Figura IV.91). Los datos se muestran la tabla IV.53.

Tabla IV.53. Supervivencia global según la expresión bcl-2

	<i>Mediana (meses)</i>	<i>A 5 años (%)</i>	<i>A 10 años (%)</i>	<i>p</i>
Folicular bcl-2 -/+	84	57	37	0,7991
Folicular bcl-2 ++	-	58	58	
Difuso bcl-2 -/+	31	49	34	0,3287
Difuso bcl-2 ++	11	24	24	

La expresión de p53, intermedia-baja frente a altamente positiva, no mostró diferencias en cuanto a la supervivencia global de los linfomas foliculares ni difusos de células grandes B (Tabla IV.54). En los linfomas foliculares de expresión baja-intermedia se observó una meseta, con largos supervivientes (Figura IV.92).

Tabla IV.54. Supervivencia global según la p53

	<i>Mediana (meses)</i>	<i>A 5 años (%)</i>	<i>A 10 años (%)</i>	<i>p</i>
Folicular p53 -/++	-	61	61	0,4759
Folicular p53 +++	104	62	35	
Difuso p53 -/++	29	32	32	0,7376
Difuso p53 +++	13	27	27	

Supervivencia global según bcl-2 en L. Difusos

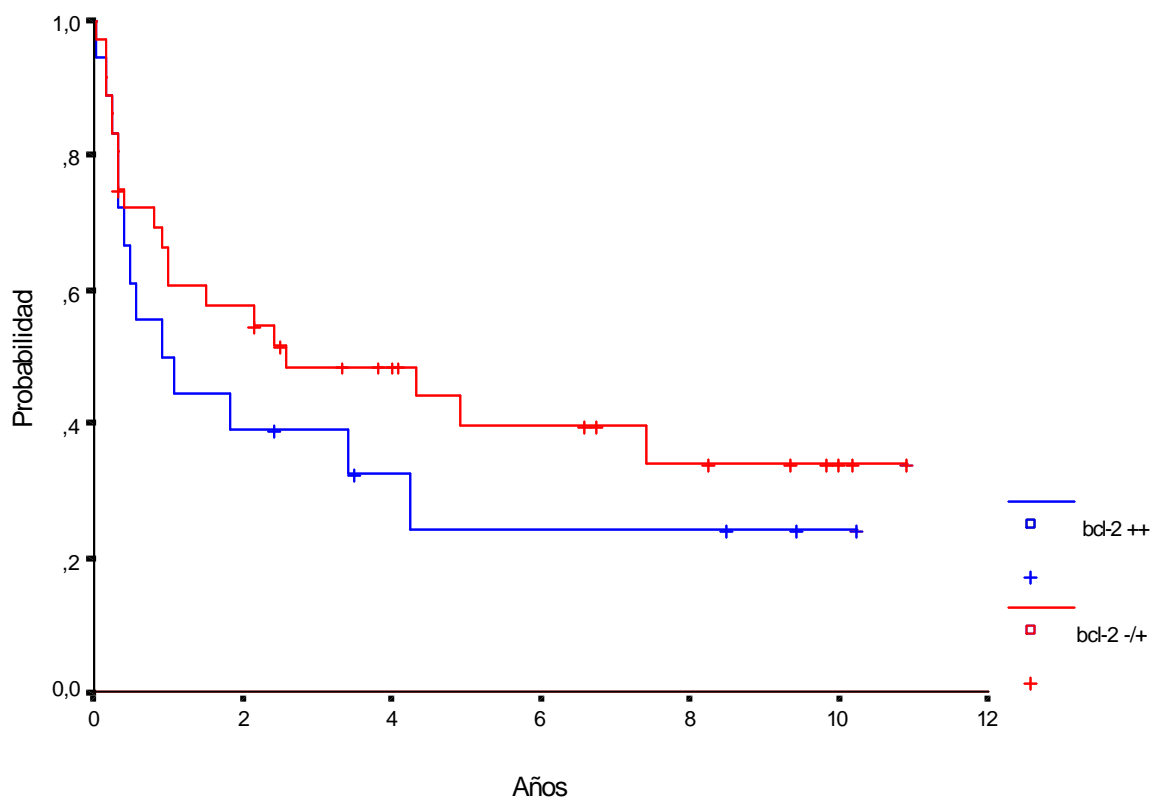


Figura IV.91

Supervivencia global según p53. L. Folicular

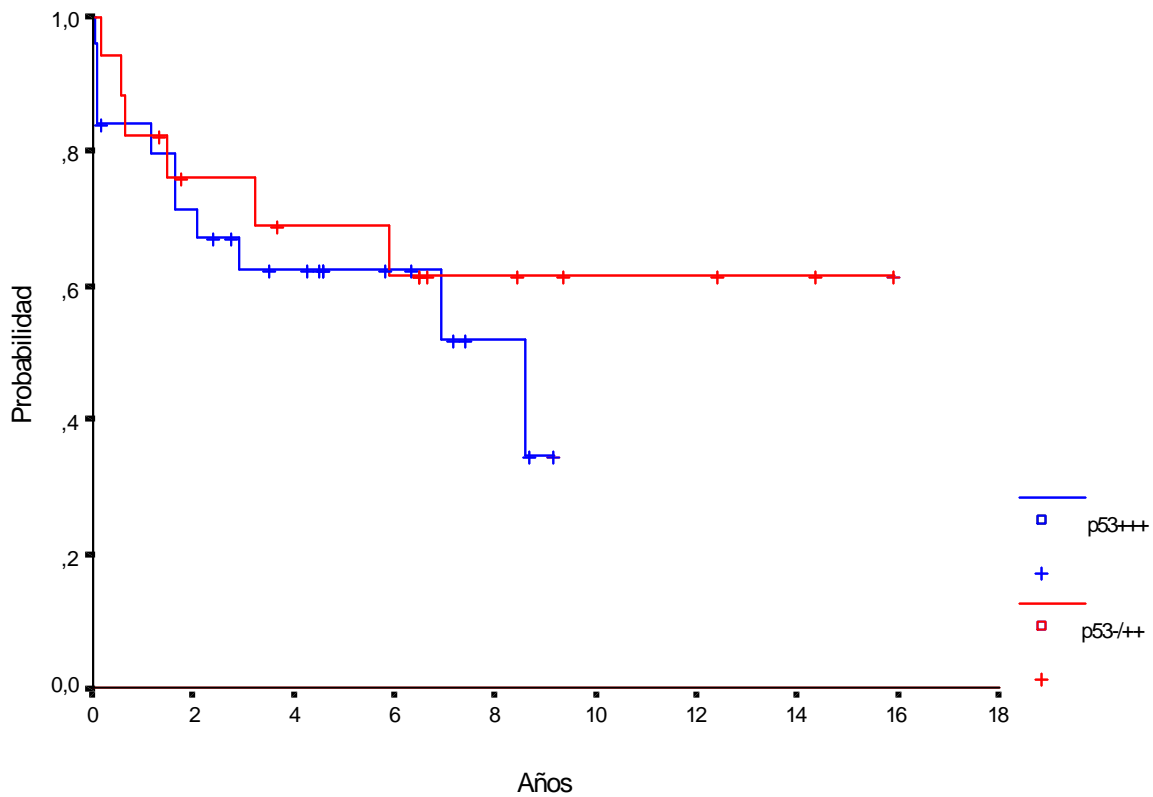


Figura IV.92

La expresión de ki67 \leq 50% frente a $>$ 50% sólo se pudo analizar en los linfomas difusos, ya que en los foliculares sólo dos pacientes tenían expresión del ki67 más del 50%. La supervivencia global en los linfomas difusos con expresión \leq 50% a 5 y 10 años fue 33% y 22% respectivamente. En los linfomas difusos con expresión mayor del 50% a 5 y 10 años fue 33%. No se observó diferencias significativas en la supervivencia, $p=0,8585$.

V.- DISCUSIÓN

El estudio de los LNH en la provincia de Santa Cruz de Tenerife, durante el período comprendido entre 1980 y 1994, demuestra un aumento progresivo de la incidencia global, al igual que está ocurriendo en Europa, Asia y EEUU^{24-26,31}.

La incidencia media anual del LNH en la provincia de Santa Cruz de Tenerife ha aumentado en un 56%, desde 5,5 por 100.000 habitantes en 1981-1985 a 8,6 por 100.000 habitantes en 1991-1994. En EEUU, entre 1973 y 1994, la tasa de incidencia del LNH ha aumentado en un 80,6% a un ritmo de 3,2% por año²⁶.

La incidencia media anual ajustada por edad del LNH en la provincia de Santa Cruz de Tenerife en los varones aumentó desde 7 por 100.000 habitantes en 1981-85 a 8,5 en 1991-94; en las mujeres el incremento fue mayor, desde 4,2 en 1981-85 a 7,5 por 100.000 habitantes en 1991-94, igualándose a la de los varones. La tasa de incidencia del LNH en la provincia de Santa Cruz de Tenerife es superior a otras zonas de España, inferior respecto al norte de Europa, y notablemente más baja que la de EEUU. La incidencia ajustada por edad del LNH en EEUU en el período de 1990-94 fue en los varones 19,2 y en las mujeres 12,3 por 100.000 habitantes²⁶.

Los LNH han sido más frecuentes en los varones, sin embargo, esta tendencia parece estar desapareciendo, debido a que en los últimos años la incidencia del LNH en las mujeres presenta un aumento más acusado y rápido hasta igualarse prácticamente la relación hombre: mujer³⁰. En nuestro estudio la relación hombre/mujer fue de 1,1.

Los LNH muestran una incidencia creciente con la edad. El pico de incidencia máximo del LNH, entre 1981 y 1990, fue 55-74 años, mientras que en 1991-94 estuvo en los mayores de 74 años. Separándolos por sexos, en las mujeres ocurrió lo mismo, mientras que en los varones, entre 1986 y 1994, la incidencia fue mayor en los mayores de 74 años. Este aumento del LNH con la edad se observa en todos los países, por ejemplo, en EEUU²⁹, entre 1945 y 1990, la incidencia del LNH entre varones de más de 74 años de edad aumentó entre un 300-400%.

La incidencia media anual ajustada por edad del LNH según el lugar habitual de residencia en la provincia de Santa Cruz de Tenerife ha experimentado cambios importantes durante el período de tiempo estudiado.

La isla de Tenerife es la de mayor incidencia. En el período 1981-85 la incidencia media anual ajustada por edad fue 5,8 por 100.000 habitantes, aumentando a 8 en el período de 1991-94, con un incremento del 39%.

La tasa de incidencia de los LNH en la isla de La Palma ha presentado un gran incremento, la incidencia media anual ajustada por edad fue de 3,83 por 100.000 habitantes en 1981-85 y ha pasado a 7,73 por 100.000 habitantes en 1991-94, valor muy próximo al de la isla de Tenerife. El incremento ha sido del 102%.

En la isla de La Gomera la incidencia del LNH también ha experimentado un notable incremento. La incidencia media anual ajustada por edad fue de 1,3 por 100.000 habitantes en 1981-85 y ascendió a 6,5 por 100.000 habitantes en 1991-94, con un incremento del 398%.

En la isla de El Hierro, el incremento ha sido menor, del 20%. La incidencia media anual ajustada por edad en el período 1981-85 fue de 3 por 100.000 habitantes y en el último período de 3,5 por 100.000 habitantes.

La incidencia del LNH en las islas de la provincia, en el período de 1991-94, de mayor a menor fue: Tenerife en primer lugar, seguido de La Palma, La Gomera, y El Hierro en último lugar.

El estudio realizado por Fuentes et al¹⁷¹ sobre los LNH de la provincia de Santa Cruz de Tenerife durante el período de 1977-1980 mostró una incidencia anual de 3,5 por 100.000 habitantes, 4,3 para los varones y 2,7 para las mujeres. La mayor tasa se localizó en La Gomera con 7,16 por 100.000 habitantes/año, seguida de Tenerife con 3,59 y La Palma con 2,1 por 100.000 habitantes/año. En El Hierro no se detectó ningún caso.

La incidencia del LNH en la isla de Tenerife se ha duplicado en el municipio de La Laguna con un incremento del 116%, mientras que en el municipio de Santa Cruz de Tenerife la incidencia ha permanecido estable.

El estudio de la incidencia por áreas sanitarias de la isla de Tenerife mostró un mayor incremento (83%) en el área comprendida por La Laguna, Tegueste, La Victoria de Acentejo, La Matanza de Acentejo, Tacoronte, El Sauzal y El Rosario, siendo el lugar de mayor incidencia en el período 1991-94. El segundo lugar en incidencia en el último período lo ocupa el área comprendida por Arona, Adeje, Arico, Granadilla, San Miguel, Vilaflor, Guía de Isora y Santiago del Teide, que también ha experimentado un importante incremento (158%); en el período 1981-85 era el área de menor incidencia.

En la isla de La Palma, el municipio de Santa Cruz de La Palma fue el de mayor incidencia, con un incremento del 40%. En Los Llanos de Aridane el aumento fue notablemente mayor, 319%.

En nuestro medio se observa un mayor incremento del LNH en zonas de gran actividad agrícola, lo que sugiere una posible relación del LNH con el uso de pesticidas. En estudios realizados en población agrícola se observa una mayor asociación del LNH y el uso de determinados pesticidas⁵³⁻⁵⁵. El aumento del uso de estos productos podría estar relacionado con el incremento del LNH.

En cuanto a los antecedentes personales cabe destacar que el 2,4% de los pacientes presentaban enfermedades autoinmunes, y sólo 5 pacientes (0,9%) estaban infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Las alteraciones de la inmunidad se asocian a un mayor riesgo de presentar un LNH. En nuestra serie, el número de casos de LNH y SIDA es relativamente bajo. Se prevé que en los próximos años más del 25% de los casos de LNH obedecerán a la infección por el VIH debido a un aumento de la supervivencia de estos pacientes³⁷.

Características clínicas

El tipo histológico más frecuente según la clasificación de la Formulación de Trabajo para uso clínico fue el grado intermedio (38%) seguido del bajo grado (29%) y finalmente el alto grado (23%). La incidencia media anual por 100.000 habitantes del LNH de grado intermedio fue la más alta (3,36 en 1991-94) y también la que presenta un mayor incremento. La incidencia según los tipos histológicos en EEUU en 1994 fue²⁶: bajo grado 3,5; grado intermedio 6,6 y alto grado 1,8. Existe un incremento de la incidencia en todas las categorías, con un mayor aumento, dentro de los de grado intermedio, de los difusos de células grandes^{29,172}.

En la provincia de Santa Cruz de Tenerife, el estadio Ann Arbor más frecuente fue el IV, con un gran incremento en la última década. En 1991-92, la incidencia media anual fue de 3,36 por 100.000 habitantes. Este aumento podría explicarse, quizá, por una mejoría en las pruebas diagnósticas, como por ejemplo, la biopsia ósea. No hemos podido encontrar en la literatura revisada la incidencia por estadios, por lo que no podemos contrastar este dato.

La localización del LNH fue en su mayoría ganglionar. El incremento del LNH fue proporcionalmente mayor entre los de presentación extraganglionar. La incidencia media anual del LNH de localización ganglionar ha aumentado de un 3,96 por 100.000 habitantes en 1981-85 a 5,13 en 1991-94. El incremento de la incidencia ha sido mayor en los LNH extraganglionares, ha pasado de 1,64 por 100.000 habitantes en 1981-85 a 3,05 en 1991-94. Las localizaciones extraganglionares más frecuentes en nuestra serie fueron: gástrica (16%), cutánea(14%) y amigdalar (14%). Estos datos coinciden con lo que ocurre en EEUU²⁹, entre 1974 y 1988 la tasa de incremento por año para los LNH ganglionares fue del 1,7 al 2,5% comparada con un 3 al 6,9% para los extraganglionares. Los lugares de presentación extraganglionar más frecuentes son el gástrico y la piel. Sin embargo, proporcionalmente, el mayor incremento se observa en el sistema nervioso central (244%) y en la órbita (140%).

Supervivencia y factores pronósticos

La supervivencia relativa a 5 años de los LNH de la provincia de Santa Cruz de Tenerife, en el período de 1981-94, fue 46% en los varones y 52% en las mujeres. Es similar a la observada en Tarragona, en el período de 1985-92, la supervivencia relativa fue de 48% en los varones y 42% en las mujeres¹⁷³. En EEUU, en el período 1982-90, la supervivencia relativa a 5 años fue 50% en varones y 55% en mujeres, similar a la de nuestro estudio²⁶.

La supervivencia de los LNH en la provincia de Santa Cruz de Tenerife a lo largo de los diferentes períodos de tiempo no mostró diferencias significativas. Esto indica que las estrategias terapéuticas no han experimentado grandes cambios. Hasta el momento, no hay evidencia que los regímenes de 2ª y 3ª generación sean mejores que el esquema de quimioterapia CHOP¹³⁰.

En el estudio de factores pronósticos para la supervivencia global en todos los pacientes diagnosticados de LNH, las variables con importancia pronóstica en el análisis multivariado fueron:

- **Edad:** Los pacientes de mayor edad, más de 60 años, tienen un peor pronóstico. Coincide con otras series¹²⁶, donde la edad es un factor pronóstico independiente. Probablemente sea debido a que los pacientes de edad avanzada presentan malas condiciones generales y un mayor número de enfermedades concomitantes que contribuyen a una peor tolerancia y una menor respuesta a los tratamientos^{131,174}.

- **Estado general según ECOG:** La afectación del estado general, reflejo de la repercusión del linfoma sobre la situación del paciente, es uno de los factores pronósticos de mayor influencia, así lo afirman otros autores¹²⁶.
- **Estadio:** En nuestro estudio, el estadio con mejor supervivencia fue el estadio I. En los restantes estadios la supervivencia fue similar. En otros estudios^{124,174} las diferencias entre los estadios I y II, o entre los II y III, o entre los III y IV no son apreciables. El sistema de estadificación según la clasificación Ann Arbor es incompleto para el LNH. Este sistema fue utilizado originariamente en la enfermedad de Hodgkin, sin embargo, el LNH no tiene tendencia a extenderse por contigüidad y tiene un origen extraganglionar mucho más frecuente, por lo que esta clasificación no es satisfactoria. Por ello, han surgido otras clasificaciones, entre las que destaca el índice pronóstico internacional¹²⁶ y la clasificación propuesta por el MD Anderson¹⁷⁵ con factores pronósticos establecidos, para diferenciar grupos de pacientes con distinta evolución y que podrían beneficiarse de distintas terapéuticas.
- **Histología según la Formulación de Trabajo:** Los linfomas de histología de bajo riesgo de malignidad tienen una mejor supervivencia, seguidos del grado intermedio y por último el alto grado. Al igual que en otras series, es uno de los factores pronósticos más importante y que determina el comportamiento de esta enfermedad^{91,101,102}.
- **Nivel de LDH:** Los pacientes con elevaciones de la enzima láctico deshidrogenasa tienen un peor pronóstico, esto coincide con otras series^{126,129}. Se trata de un marcador de la actividad proliferativa del tumor, a mayor elevación de la LDH, mayor tasa de crecimiento y por lo tanto tendrá un comportamiento más agresivo.

- **Localización de la masa mayor:** En nuestro estudio, cuando la afectación de mayor volumen estaba localizada en el mesenterio el pronóstico empeoraba. Probablemente se deba a que la afectación mesentérica suele ser difusa, con gran afectación del estado general y suele acompañarse de desnutrición importante. No hay datos claros en la literatura a este respecto¹²⁵.
- **Afectación mediastínica:** En nuestra serie, la afectación del mediastino confería un peor pronóstico, al igual que en otras series¹⁷⁷.

Cabe destacar, que la afectación de áreas extraganglionares con valor pronóstico en el análisis univariado, no lo fue en el multivariado. En el IPI ajustado por edad¹²⁶, la afectación de áreas extraganglionares tampoco influyó en la supervivencia de los pacientes menores de 60 años. En nuestros pacientes, la afectación extraganglionar más frecuente fue la infiltración de la médula ósea en los linfomas de bajo riesgo de malignidad, donde tiene menos importancia pronóstica que en los linfomas agresivos.

En el estudio de factores pronósticos para la supervivencia libre de enfermedad, en todos los pacientes diagnosticados de LNH, las variables con importancia pronóstica en el análisis multivariado fueron:

- **Número de áreas ganglionares afectas:** Cuanto menor fue el número de áreas ganglionares afectas mejor fue la supervivencia libre de enfermedad. En otras series, es el estadio el que permanece como factor pronóstico independiente¹²⁶.

- **Tipo de tratamiento inicial:** El tratamiento con quimioterapia y radioterapia obtuvo una mejor supervivencia libre de enfermedad. El tratamiento combinado, con quimioterapia seguido de radioterapia en estadios localizados, ha demostrado ser mejor que la monoterapia, tanto en los linfomas foliculares⁸¹ como en los difusos localizados¹⁴⁸.

Estudio histopatológico

Los linfomas no Hodgkin evaluados según la clasificación de la R.E.A.L. presentaron una supervivencia similar a la descrita en otras series^{103,104,177}.

Los linfomas de mejor pronóstico fueron: los centrofoliculares, el linfocítico, el linfoplasmocitoide y el linfoma B de la zona marginal (incluido el tipo MALT). En los linfomas foliculares no se observaron diferencias significativas en cuanto a los grados citológicos, aunque los linfomas foliculares grado III presentaron una peor supervivencia. Algunos autores incluyen a los linfomas foliculares grado III dentro del grupo de los linfomas de riesgo intermedio⁹¹, mientras que otros autores tampoco han observado diferencias significativas entre los distintos grados citológicos¹⁰¹.

Los linfomas de peor pronóstico fueron los difusos de células grandes B, del manto, linfoblásticos y T periféricos al igual que otras series¹⁰².

La histología según la clasificación de la Formulación de Trabajo tuvo valor pronóstico independiente en el análisis multivariado. Desde su publicación, ésta clasificación (WF) ha demostrado su utilidad en separar grupos pronósticos⁸⁸.

En nuestra serie la histología según la R.E.A.L., si bien presentó diferencias significativas en el análisis univariado, no demostró tener un valor pronóstico independiente. Una de las críticas más importantes a la clasificación de la R.E.A.L. es la falta de grupos pronósticos, por lo que se ha propuesto reunir los diferentes tipos histológicos en las siguientes categorías clínicas: linfomas indolentes, agresivos y muy agresivos⁹¹.

Factores pronósticos patológicos

En nuestro estudio el 93% de los linfomas centrofoliculares expresaron bcl-2. Se observó una mayor positividad de bcl-2 en los grados I y II frente a los grados III. Coincide con los datos publicados en la literatura^{112,178}, el bcl-2 se expresa entre el 45-89% de los linfomas foliculares, siendo más frecuente en los de grado I (78%) que en los de grado III (53%).

La expresión de p53 fue mayor en los linfomas foliculares grado III. Los linfomas foliculares con expresión baja o intermedia de p53 se asociaron a una mayor afectación extraganglionar. En cuanto a la supervivencia, no se observaron diferencias significativas entre los de expresión baja/intermedia y alta. Cabe destacar la presencia de largos supervivientes en los pacientes con expresión baja o intermedia de p53. Los resultados publicados^{69,111-113,116} muestran que la expresión de p53 es pobre en los linfomas de bajo grado y en los linfomas foliculares se relaciona con la transformación histológica hacia formas más agresivas.

La práctica totalidad de los linfomas foliculares (96%) presentaron un índice proliferativo según el ki67 intermedio o bajo, menos del 50%. Coincide con otras series donde la expresión baja de ki67 (<20%) se correlaciona con histologías de bajo grado. Los linfomas de bajo grado con un índice alto de ki67 presentan una supervivencia peor^{121,178-9}. En nuestro estudio no pudimos analizar la supervivencia ante el escaso número de pacientes con alto índice proliferativo.

Los linfomas difusos de células grandes B expresaron el bcl-2 en un 61%, y fue altamente positivo en el 33%, coincidiendo con otros autores¹⁸⁰. La expresión alta de bcl-2 se asoció a estadios avanzados, III y IV, y a la afectación de más de un área extraganglionar. En nuestro estudio, los pacientes con alta expresión de bcl-2 tenían un peor pronóstico pero sin alcanzar diferencias significativas. En otras series la expresión alta de bcl-2 sí ha demostrado ser un factor pronóstico adverso^{106,107,109}. La expresión de la bcl-2 implica un bloqueo de la apoptosis, por lo que las células tumorales tienen una mayor supervivencia y tienden a desarrollar quimiorresistencia.

La expresión alta de p53 y ki67 se observó en el 38% de los pacientes afectados de linfoma difuso de células grandes B. La proteína p53 se expresa con mayor frecuencia en los linfomas difusos que en los demás tipos histológicos, su papel en la supervivencia es controvertido¹¹⁶. En nuestro estudio, la expresión alta de ki67, más del 50%, se correlacionó con la afectación de más de un área extraganglionar, pero no mostró implicación pronóstica. Sí ha demostrado tener valor pronóstico independiente en otras series, a mayor índice proliferativo peor supervivencia^{122,123}.

El estudio de factores pronósticos patológicos mediante los anticuerpos monoclonales bcl-2, p53 y ki67 en los linfomas centrofoliculares y difusos de células grandes B, no mostró que dichos parámetros influyeran en la supervivencia.

VI.- CONCLUSIONES

1. En nuestro medio, la incidencia del LNH está en aumento, al igual que está ocurriendo en el ámbito mundial. Es superior a otras zonas de España y se ha incrementado más en las mujeres, igualándose a la de los varones.
2. La incidencia más alta se observó en la isla de Tenerife. Las islas de La Palma y La Gomera son las que han experimentado un mayor incremento del LNH. En los municipios de gran actividad agrícola se observó el mayor aumento del LNH.
3. La histología de grado intermedio según la clasificación de la Formulación de Trabajo es la más frecuente y la que presenta un mayor incremento.
4. El estadio IV es el más frecuente en los LNH de nuestro medio, y se observa un aumento de la incidencia en los últimos años.
5. La presentación ganglionar es la más frecuente. Sin embargo, se observa un incremento mayor del LNH de localización extraganglionar.
6. La supervivencia es similar a la obtenida en otras zonas de España, de Europa y de EEUU. La supervivencia no ha variado a lo largo de estos 15 años.

7. Los pacientes con menor supervivencia global son los que presentan los siguientes factores pronósticos adversos:
 - Enfermos mayores de 60 años.
 - Afectación del estado general.
 - Estadios II, III y IV.
 - Histología según la clasificación para la Formulación de Trabajo de grado intermedio y alto de malignidad.
 - Valores elevados de LDH.
 - Localización mesentérica de la masa mayor.
 - Afectación mediastínica.

8. Los pacientes que alcanzan una respuesta completa tienen menos riesgo de recaer si presentan los siguientes factores pronósticos favorables:
 - Menos de tres áreas ganglionares afectas.
 - Tratamiento inicial con quimioterapia seguido de radioterapia.

9. Los LNH, según los tipos histológicos de la clasificación de la R.E.A.L., presentan diferencias en cuanto a la supervivencia, aunque sin valor pronóstico independiente en el análisis multivariado. Según su comportamiento se pueden establecer dos grupos:
 - Mejor pronóstico, con una supervivencia global a 5 años mayor del 50%. En este grupo se encuentran los linfomas linfocíticos, linfoplasmocitoides, centrofoliculares y de la zona marginal.

- Peor pronóstico, con una supervivencia global a 5 años menor del 50%. En este grupo se encuentran los linfomas difusos de células grandes B, los del manto, linfoblásticos y los linfomas T periféricos.
10. El índice proliferativo ki67 fue bajo en la gran mayoría de los linfomas foliculares. En los linfomas difusos se observó una expresión alta de ki67 en el 38%, asociándose a la afectación de más de un área extraganglionar.
 11. Los linfomas difusos de células grandes B tuvieron una expresión alta de bcl-2 en el 33%. Se asoció a estadios avanzados, III y IV, y a la afectación de más de un área extraganglionar.
 12. El estudio de factores pronósticos patológicos mediante los anticuerpos monoclonales bcl-2, p53 y ki67 en los linfomas centrofoliculares y difusos de células grandes B, no mostró que dichos parámetros influyeran en la supervivencia.

VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez Codina J. Definición. En: Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento. Madrid: IDEPSA 1997; 19-20.
2. Gómez Codina J. Aproximación histórica. En: Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento. Madrid: IDEPSA 1997; 21-28.
3. Espinos Pérez D, Díaz Mediavilla J, Valor J. Concepto y clasificación de las enfermedades de los ganglios linfáticos: patología del sistema linfoide. *Medicine* 1981; 10: 643-654.
4. Cruickshank W. *The anatomy of the absorbing vessels of the human body*. Londres: G. Nichol, 1768. (Citado en Gómez J, nº2).
5. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent gland and spleen. *Med-Chir Trans* 1832; 17: 68-117. (Citado en Gómez J, nº2).
6. Wunderlich CA. *Archiv für Physiologische Heikunde* 1858; 12: 122-131. (Citado en Gómez J, nº2).
7. Trousseau A. *Clinique Médicale de l'Hotel-Dieu de Paris* 1865; 3 : 555-581. (Citado en Gómez J, nº2).
8. Virchow R. *Die Krankhaften Geschwulste*, vol 2. Berlin: Hirschwald, 1863; 728-738. (Citado en Gómez J, nº2).
9. Bilroth T. Multiple lymphome. Erfolgreiche Behandlung mit arsenic. *Wien Med Wochenghie* 1871; 21: 1.066. (Citado en Gómez J, nº2).
10. Kundrat H. Uber Lympho-Sarkomatosis. *Wien Klin Wochenschr* 1893; 6 : 211-213, 234-239. (Citado en Gómez J, nº2).
11. Dreshfeld J. Clinical Lecture on acute Hodgkin's (or pseudoleucocythemia). *Br Med J* 1892; 1: 893-896. (Citado en Gómez J, nº2).
12. Ewing J. Endothelioma of lymph nodes. *J Med Res* 1913; 28 : 1-42. (Citado en Gómez J, nº2).
13. Oberling C. Les Réticulosarcomes et les réticulo-enthélio-sarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing). *Bull Assoc Franç Cabcer* 1928; 17: 259-296. (Citado en Gómez J, nº2).
14. Roulet F. Das primarie Rethotelsarkom der lymph-knoten. *Virchows Arch Pathol Anat* 1930; 277: 15-47. (Citado en Gómez J, nº2).
15. Foix C, Roemmele A. *Archives de Medicine Experimentale et d'Anatomie Pathologique* 1912; 24 :111. (Citado en Gómez J, nº2).
16. Brill EN, Baehr G, Rosenthal N, et al. Generalized giant lymphfollicle hyperplasia of lymph nodes and spleen, a hitherto underdescribed type. *JAMA* 1925; 84: 668-671. (Citado en Gómez J, nº2).
17. Symmers D. Giant follicular lymphadenopathy with or without splenomegaly. *Arch Pathol* 1938; 26: 603-647. (Citado en Gómez J, nº2).

18. Gall EA, Morrison TB. Malignant Lymphoma. A clinicopathologic survey of 618 cases. *Am J Pathol* 1942; 18: 381-429. (Citado en Gómez J, nº2).
19. Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB. Follicular Lymphoma. A reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphomas, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9: 792-821. (Citado en Gómez J, nº2).
20. Gall EA, Mallory TB. Malignant lymphoma. A clinical pathologic survey of 618 cases. *Am J pathol* 1942; 18: 381-429. (Citado en Gómez J, nº2).
21. Gall EA, Rappaport H. Proceedings of 23rd Annual Seminar. American Society of Clinical Pathology, 1958. (Citado en Gómez J, nº2).
22. Wintrobe MM, Huguley CM Jr, McLennan MR, et al. *Ann Intern Med* 1947; 27: 529-540. (Citado en Gómez J, nº2).
23. Galton DAG, Israels LG, Nabarro JDN, Till M. Clinical trials of p-(di-2-chloroethylamino)-phenilbutyric acid (CB 1348) in malignant lymphoma. *Br Med J* 1955; 2: 1.172-1.176. (Citado en Gómez J, nº2).
24. Weisenburger DD. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: Recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann of Oncol* 1994; 5 (suppl1): 19s-24s.
25. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Eds. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VI*, IARC Scientific Publications Nº 120. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1992; 988-992.
26. SEER Cancer Statistic Review, 1973-94: Tables and Graphs. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 333-353. (<http://www-seer.ims.nci.nih.gov>).
27. Bailar III JC, Gornik HL. Cancer undefeated. *N Engl J Med* 1997; 336: 1569-74.
28. Shipp MA, Mauch PM, Harris NL. Non-Hodgkin's Lymphomas. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of Oncology*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 2165-2220.
29. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's Lymphoma Time Trends: United States and International Data. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl) : 5432s-40s.
30. Gómez Codina J. Epidemiología de los LNH. En: *Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento*. Madrid: IDEPSA 1997; 29-32.
31. Greiner TC, Medeiros LJ, Jaffe E. Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1995; 75: 370-80.
32. Rabkin CS, Biggar RJ, Horm JW. Increasing incidence of cancers associated with the human immunodeficiency virus epidemic. *Int J Cancer* 1991; 47: 692-6.
33. Banks PM. Changes in diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma over time. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5453s-5455s.

34. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Research* 1992; 52 (suppl): 5465s-5467s.
35. Henry-Amar M, Joly F. Late complications after Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 1996; 7 (suppl 4) : 115s-126s.
36. Kinlen L. Immunosuppressive therapy and acquired immunological disorders. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5474s-5476s.
37. Lin A, Tucker M. Epidemiology of Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's lymphoma. En : Canellos G, Lister TA, Sklar JL, eds. *The lymphomas*. Filadelfia : WB. Saunders Company, 1998; 43-61.
38. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888.
39. Valesini G, Priori R, Bavoillot D, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24: 2376-80.
40. Gridley G, Kilpelt JH, Hoover RN, Fraumeni JF. Incidence of cancer among men with the Felty syndrome. *Ann Intern Med* 1994; 120: 35-39.
41. Karakantza M, Matutes E, MacLennan K, O'Connor NTJ, Srivastava PC, Catovsky D. Association between sarcoidosis and lymphoma revisited. *J Clin Pathol* 1996; 49: 208-212.
42. Hoover RN. Lymphoma risks in population with altered immunity. A search for mechanism. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5477s-5478s.
43. Gómez Codina J. Etiología. En: *Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento*. Madrid: IDEPSA 1997; 33-38.
44. Mueller EN, Mohar A, Evans A. Viruses other than HIV and Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5479s-5481s.
45. Luppi M, Barozzi P, Maiorana A, et al. Human herpesvirus-8 DNA sequences in human immunodeficiency virus-negative angioimmunoblastic lymphadenopathy and benign lymphadenopathy with giant germinal center hyperplasia and increased vascularity. *Blood* 1996; 87: 3903-9.
46. Silvestri F, Pipan C, Barillari G, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996; 87: 4296-4301.
47. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 328: 1175-6.
48. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.

49. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis to mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998; 338: 804-10.
50. Thiede C, Morgner A, Alpen B, et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology* 1997; 113: s61-s64.
51. Blair A, Linos A, Stewart PA, et al. Comments on occupational and environment factors in the origin of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52 (suppl): 5501s-5502s.
52. Scherr PA, Mueller N. Non-Hodgkin's lymphoma. En : Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2^a ed. New York: Oxford University Press, 1996 ; 920-945.
53. Zahm SH, Weisenburger DD, Babbitt PA et al. A case control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic (2,4-D) in eastern Nebraska. *Epidemiol* 1990; 1: 349-56.
54. Woods JS, Polissar L, Severson RK et al. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxy herbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 899-910.
55. Morrison HI, Wilkins K, Semenciw R et al. Herbicides and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1866-74.
56. Zahm SH, Weisenburger DD, Babbitt PA et al. Use of hair coloring products and the risk of lymphoma, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Public Health* 1992; 82: 990-7.
57. Pearce N, Bethwaite P. Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma: occupational and environmental factors. *Cancer Res* 1992 ; 52 (suppl): 5496s-5500s.
58. Brown LM, Everett GD, Gibson R et al. Smoking and risk for non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Cancer Causes and Control* 1992; 3: 49-55.
59. Magnani C, Pastore G, Luzzatto L et al. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphoma in childhood: A case-control study. *Tumori* 1990; 76: 413-419.
60. Davis S. Nutritional factors and the development of non-Hodgkin's lymphoma: a review of the evidence. *Cancer Res* 1992; 52 (19 suppl); 5492s-95s.
61. Chiu BCH, Cerhan JR, Folsom AR, et al. Diet and risk of non-Hodgkin's lymphoma in older women. *JAMA* 1996; 275: 1315-21.
62. McMichael AJ, Giles GG. Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of non-Hodgkin's lymphoma?. *B J Cancer* 1996; 73: 945-50.
63. Bentham G. Association between incidence of Non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *B M J* 1996; 312: 1128-31.

64. Levi F, Randimbison L, Te VC, Vecchia CL. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *B J Cancer* 1996; 74: 1847-50.
65. Magrath IT. Lymphocyte ontogeny: A conceptual basis for understanding neoplasia of the immune system. En: Magrath IT, de. *The non-Hodgkin's lymphomas*: Londres: Edward Arnold 1990; 29-48.
66. Ghia P, Nadler LM. Recent advances in lymphoma biology. *Current Opinion in Oncology* 1997; 9: 403-412.
67. Gómez Codina J. Patogenia. En: *Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento*. Madrid: IDEPSA 1997; 39-60.
68. Crocer CM. Molecular biology of lymphomas. *Semin Oncol* 1993; 20 (suppl) 5: 31-46.
69. Said JW, Barrera R, Shintaku IP, Nakamura H, Koeffler HP. Immunohistochemical analysis of p53 expression in malignant lymphomas. *Am J Pathol* 1992 ; 141 : 1343-1348.
70. Matolcsy A, Casall P, Warnke RA, Knowles DM. Morphologic transformation of follicular lymphoma is associated with somatic mutation of the translocated bcl-2 gene. *Blood* 1996; 88: 3937-3944.
71. Yang E, Korsmeyer SJ. Molecular thanatopsis: a discourse on the bcl-2 family and cell death. *Blood* 1996; 88: 368-401.
72. Zukerberg LR, Yang W, Arnold A, Harris NL. Cyclin D1 expression in non-Hodgkin's lymphomas. Detection by immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 756-760.
73. Koduru PRK, Zariwala M, Soni M, Gong JZ, Xiong Y, Broome JD. Deletion of cyclin-dependent kinase 4 inhibitor gene p15 and p16 in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995; 86: 2900-5.
74. Shipp MA. Can we improve upon the International Index? *Ann Oncol* 1997; 8 (suppl 1): s43-s47.
75. Kern WF, Spier CM, Hanneman EH, Miller TP, Matzner M, Grogan TM. Natural killer cell adhesion molecule positive peripheral T-cell lymphomas: A rare variant with a propensity for unusual sites of involvement. *Blood* 1992; 79: 2432-2437.
76. Christiansen I, Gildöf C, Kalkner KM, Hagberg H, Bennmarker H, Tötterman T. Elevated serum levels of soluble ICAM-1 in non-Hodgkin's lymphomas correlate with tumor burden, disease activity and other prognostic markers. *British J Haematology* 1996; 92: 639-646.
77. Terol MJ, López-Guillermo A, Bosch F, et al. Expression of the adhesion molecule ICAM-1 in non-Hodgkin's lymphoma: relationship with tumor dissemination and prognostic importance. *J Clin Oncol* 1998; 16: 35-40.

78. Miller TP, Lippman SM, Spier CM, Slymen DJ, Grogan TM. HLA-DR (Ia) immune phenotype predicts outcome for patients with diffuse large cell lymphomas. *J Clin Invest* 1988; 82 : 370-2.
79. Jacob MS, Piccini MP, Bonnefoix T, Sotto MF, Couder P. T lymphocytes from invaded lymph nodes in patients with B-cell derived non-Hodgkin's lymphoma: Reactivity toward the malignant clone. *Blood* 1990; 75: 1154-62.
80. Voorzanger N, Touitou R, García E, Delecluse HJ, Rousset F, Joab I, Favrot M, Blay JY. Interleukin (IL)-10 and IL-6 are produced in vivo by non-Hodgkin's lymphoma cells and act as cooperative growth factors. *Cancer research* 1996; 56: 5499-5505.
81. Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F, Wetzler M, Kurzrock R. Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 575-582.
82. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34: 1488-1503.
83. Lennert K, Feller AC. Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas (based on the updated Kiel classification) (2^a ed.). Berlin: Springer-Verlag, 1990.
84. Dorfman RF. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; 1295-6.
85. Bennet MH, Farrer-Brown G, Henry K, Jelliffe AM. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; 2: 405-6.
86. Mathé G, Rappaport H, O'Connor GT, Tortoli H. Histological and cytological typing neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. En: World Health Organization International Classification of Tumors. N° 14. Ginebra : WHO, 1976.
87. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications on non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
88. Ersboll J, Schultz HB, Hougaard P, Nissen NI, Hoe-Jensen K. Comparison of the Working Formulation of non-Hodgkin's lymphoma with the Rappaport, Kiel, and Lukes & Collins Classifications. Translational value and prognostic significance based if review of 658 patients treated at a single institution. *Cancer* 1985; 55: 2442-2458.
89. Harris NL, Jaffe E, Stein H, et al. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
90. Fizzera G. Recent progress in lymphoma classification. *Current Opinion in Oncology* 1997; 9: 392-402.

91. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher IR, Cabanillas F, Cavalli F, Nadler LM, DeVita VT, Lister TA, Armitage JO. Lymphoma classification-The gap between biology and clinical management is closing. *Blood* 1996; 88: 4085-89.
92. Jaffe E. Histopathology of the non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's disease. En: En: Canellos G, Lister TA, Sklar JL, eds. *The lymphomas*. Filadelfia: WB. Saunders Company, 1998; 77-106.
93. Hande KR, Reimer RR, Fisher IR. Comparison of nodal primary versus extranodal primary histiocytic lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 999-1000.
94. Gómez Codina J. Presentación e historia natural. En: *Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento*. Madrid: IDEPSA 1997; 106-141.
95. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Annals of Oncology* 1997; 8 : 727-737.
96. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861.
97. Rosenberg SA, Boiron M, DeVita VT Jr, Johnson RE, Lee BJ, Ultman JE, Viamonte M Jr. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging procedures. *Cancer Res* 1971; 31: 1862-1863.
98. Rohatiner A. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5: 394-400.
99. Janicek M, Kaplan W, Neuberg D, Canellos GP, Shulman LN, Shipp MA. Early restating gallium scans predict outcome in poor prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high-dose CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1631-1637.
100. Gribben G, Neuberg D, Barber M, et al. Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predictive for relapse than detection in bone marrow. *Blood* 1994; 83: 3800-7.
101. Miller TP, LeBlanc M, Grogan TM, Fisher R. Follicular lymphomas : do histologic subtypes predict outcome ?. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1997; 11: 893-918.
102. Grogan TM, Miller TP, Fisher TR. A Southwest Oncology Group perspective on the Revised European-American Lymphoma Classification. *Hematology/ Oncology Clinics of North America* 1997; 11: 819-846.
103. Melnyk A, Rodríguez A, Pugh WC, Cabanillas F. Evaluation of the Revised European-American Lymphoma Classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 4514-4520.

104. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3309-3918.
105. Tilly H, Gaulard P, Lepage E, et al. Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: clinical presentation, immunophenotype, and outcome. *Blood* 1997; 90: 3727-34.
106. Hermine O, Haioun C, Lepage E, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1996; 87: 265-272.
107. Hill ME, MacLennan KA, Cunningham DC, et al. Prognostic significance of bcl-2 expression and bcl-2 major breakpoint region rearrangement in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: a British National Lymphoma Investigation Study. *Blood* 1996; 88: 1046-1051.
108. Wilson W, Teruya-Feldstein J, Fest T, Harris C, Steinberg SM, Jaffe ES, Raffels M. Relationship of p53, bcl-2, and tumor proliferation to clinical drug resistance in non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997; 89: 601-609.
109. Kramer MHH, Hermans J, Parker J, et al. Clinical significance of bcl-2 and p53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma; A population based study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2131-2138.
110. Muramatsu M, Akasaka T, Kadowaki N, et al. Rearrangement of the bcl-6 gene in B-cell lymphoid neoplasm: comparison with lymphomas associated with bcl-2 rearrangement.
111. Sander CA, Yano T, Clark HM, Harris C, Longo DL, Jaffe ES, Raffeld M. p53 mutation is associated with progression in follicular lymphomas. *Blood* 1993; 82: 1994-2004.
112. Cooper K, Haffajee Z. bcl-2 and p53 protein expression in follicular lymphoma. *J Pathol* 1997; 182: 307-10.
113. Adamson DJA, Thompson WD, Dawson AA, Bennett B, Haites EN. p53 mutation and expression in lymphoma. *British Journal of Cancer* 1995; 72: 150-4.
114. Zoldan MA, Inghirami G, Masuda Y, Vandekerckhove, Raphael B. Large-cell variants of mantle cell lymphoma: cytologic characteristics and p53 anomalies may predict poor outcome. *British Journal of Haematology* 1996; 93: 475-486.
115. Greiner TC, Moynihan MJ, Chan WC, Lytle DM, Pedersen A, Anderson JR, Weisenburger DD. P53 mutations in mantle cell lymphoma are associated with variant cytology and predict a poor prognosis. *Blood* 1996; 87: 4302-4310.
116. Koduru RK, Raju K, Vadmal V, et al. Correlation between mutation in p53, p53 expression, cytogenetics, histologic type, and survival in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 4078-4091.

117. Levine EG, Arthur DC, Frizzera G, Peterson BA, Hurd DD, Bloomfield CD. Cytogenetic abnormalities predict clinical outcome in non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Intern Med* 1988; 108: 14-20.
118. Offit K, Wong G, Filippa DA, Tao Y, Chagan RSK. Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma: clinical correlation. *Blood* 1991; 77: 1508-1515.
119. Anderson JR, Vose JM, Bierman PJ, et al. Clinical features and prognosis of follicular large-cell lymphoma: a report from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 218-224.
120. Winter JN, Andersen J, Variakojis D, Gordon LI, Fisher IR, Oken MM, Neiman RS, Jiang S, Bauer KD. Prognostic implications of ploidy and proliferative activity in the diffuse, aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1996; 88: 3919-3925.
121. Hall PA, Richards MA, Gregory WM, d'Ardene AJ, Lister TA, Stanasfeld. The prognostic value of Ki67 immunostaging in non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Pathology* 1988; 154: 223-235.
122. Grogan TM, Lippman SM, Spier CM, et al. Independent prognostic significance of a nuclear proliferation antigen in diffuse large cell lymphomas as determined by the monoclonal antibody Ki67. *Blood* 1988; 71: 1157-1160.
123. Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S et al. Prognostic significance of the Ki67 associated proliferate antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group Trial. *Blood* 1994; 83: 1460-1466.
124. Simon R, Durrleman S, Hoppe RT, Bonadona G, Bloomfield CD, Rudders RA, et al. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Long-term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Intern Med* 1988; 109: 939-945.
125. Gómez Codina J. Factores pronósticos de los LNH. En: *Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento*. Madrid: IDEPSA 1997; 152-186.
126. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329 : 987-94.
127. Conlan MG, Armitage JO, Bast M, Weisenburger DD. Clinical significance of haematological parameters in the non-Hodgkin's lymphoma at diagnosis. *Cancer* 1991; 67: 1389-1395.
128. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1163-1172.
129. Swan F, Velazquez WS, Tucker S, et al. A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial β 2-microglobulin and Lactate Dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1518-1527.

130. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 973-978.
131. Connors JM, O'Reilly SE. Treatment considerations in the elderly patient with lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1997; 11: 949-961.
132. Levine AM. Lymphoma in the setting of Human Immunodeficiency Virus Infection. En : Canellos G, Lister TA, Sklar JL, eds. *The lymphomas*. Philadelphia : WB. Saunders Company, 1998; 507-522.
133. Fisher IR, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002-6.
134. Jones SE, Grozea PN, Miller TP, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone alone or with levamisole or with levamisole plus BCG for malignant lymphoma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1318-24.
135. Armitage JO, Dick FR, Corder MP, et al. Predicting therapeutic outcome in patients with diffuse histiocytic lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). *Cancer* 1982; 50: 1695-702.
136. Llanos M, Tabernero J, Brunet J, Amenedo M, Pallarés C, Andrés L, López JJ. CHOP chemotherapy of intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncologica* 1994; 33: 935-939.
137. Miller TP, Dana BW, Weick JK, Jones SE, Coltman CA, Dahlberg S, Fisher IR. Southwest Oncology Group Clinical Trials for intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphomas. *Seminars in Hematology* 1988; 25 (suppl 2): 17-22.
138. Gordon LI, Harrington D, Andersen J, et al. Comparison of a second generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1342-9.
139. Hermans J, Krol ADG, van Groningen K, et al. International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancies grades. *Blood* 1995; 86: 1460-3.
140. Foussard C, Desablens B, Sensebe L, et al. Is the International Prognostic Index for aggressive lymphomas useful for low-grade lymphoma patients? Applicability to stage III-IV patients. *Annals of Oncology* 1997; 8 (suppl 1): s49-s52.
141. Rohatiner A, Lister TA. Follicular lymphoma. En: Canellos G, Lister TA, Sklar JL, eds. *The lymphomas*. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1998; 371-387.

142. Vose JM. Classification and clinical course of low-grade non-Hodgkin's lymphomas with overview of therapy. *Annals of Oncology* 1996; 7 (suppl 6): s13-s19.
143. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 1608-14.
144. Piro LD. Purine nucleoside therapy of low-grade follicular lymphoma. *Annals of Oncology* 1996; 7 (suppl 6): s41-s47.
145. Gómez Codina J. Tratamiento de los LNH. En: Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento. Madrid: IDEPSA 1997; 187-261.
146. Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ, et al. IDEC-C2B8 : results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3266-3274.
147. Horning SJ. High-dose therapy and transplantation for low-grade lymphoma. *Hematology/ Oncology Clinics of North America* 1997; 11: 919-935.
148. Miller TP, Dalberg S, Cassady JR, et al. Superiority of a brief course of CHOP plus radiotherapy over CHOP alone in localized unfavorable non-Hodgkin's lymphoma is seen in lowest risk subgroups: a Southwest Oncology Group Study. *Annals of Oncology* 1996; 7 (suppl 3): 23 (resumen nº 76).
149. Gianni AM, Bregni M, Siena S, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290-7.
150. Bartlett NL. Treatment of aggressive histology lymphoma. *Current Opinion in Oncology* 1997; 9: 413-9.
151. Kartakartian H, O'Brien S, Beran M, et al. Update of the Hyper-CVAD program in newly diagnosed adult acute lymphocytic leukemia. *Blood* 1995; 86: abstr 680.
152. Frakes L, Miller W, McMillan R, Meisenberg B. High dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Blood* 1996; 88 (suppl. 1): 3859. (Resumen)
153. Macon WR, Williams ME, Greer JP, Hammer RD, Glick AD, Collins RD, Cousar JB. Natural killer-like T-cell lymphomas: aggressive lymphomas of T-large granular lymphocytes. *Blood* 1996; 87: 1474-1483.
154. Ansell SM, Habermann TM, Kurtin PJ, et al. Predictive capacity of the International Prognostic Factors Index in patients with peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2296-2301.
155. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-7.

156. Coiffier B, Salles G. Does surgery belong to medical history for gastric lymphomas? *Ann Oncol* 1997; 8 : 419-421.
157. Webb A, Cunningham D, Cotter F, Clarke PA, di Stefano F, Ross P, Corbo M, Dziawanowska. bcl-2 antisense therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 1997; 349: 1137-41.
158. Bastion Y, Blay JY, Divine M, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival. A Groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 1997; 15 : 2945-2953.
159. Sánchez J, Román A, Sánchez P. Linfomas asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana : biografía breve de un tumor oportunista. *Med Clin* 1997; 109: 378-387.
160. Reni M, Ferreri AJM, Garancini MP, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997; 8: 227-234.
161. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei, E et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 1960; 11: 7-33.
162. WHO : Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1979.
163. Censo de población. INE. Resultados municipales 1981; 909-910.
164. Padrón municipal de habitantes de Canarias.. CEDOC 1985; 275-278.
165. Censo de población y viviendas de Canarias. Instituto Canario de Estadística 1991; 176-187.
166. Colton T. En: Colton T, eds. Estadística en medicina. Barcelona: Masson-Salvat Medicina 1993; 45-48.
167. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
168. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics evising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163-70.
169. Peto R, Peto J. Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J R Stat Soc A* 1972; 35: 185-206.
170. Cox DR. Regressions model and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
171. Fuentes Martín MT, Santolaria Fernández FJ, Martín Herrera A, González-Reimers E, Hernández Nieto L. Epidemiología de los linfomas malignos en la provincia de Santa Cruz de Tenerife. *Sangre* 1982; 27: 872-882.

172. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. Cancer statistics review: 1973-89, National Cancer Institute. NIH Pub. N° 92-2789, 1992; 17: 1-16.
173. Galcerán J. Registro de cáncer de Tarragona. (comunicación personal).
174. Armitage JO. Staging systems for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (Editorial). *Ann Oncol* 1992; 3: 675-6.
175. Rodríguez J, Cabanillas F, McLaughlin P, et al. A proposal for a single staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the "tumor score". *Ann Oncol* 1992; 3: 711-7.
176. Trump DL, Mann RB. Diffuse large cell and undifferentiated lymphomas with prominent mediastinal involvement. A poor prognostic subset of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1982; 50: 277-282.
177. Pittaluga L, Bijnens L, Teodorovic I, et al. Clinical analysis of 670 cases in two trials of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group subtypes according to the Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A comparison with the Working Formulation. *Blood* 1996; 87: 4358-4367.
178. Mrózek K, Bloomfield CD. Major cytogenetic findings in non-Hodgkin's lymphoma. En: Canellos G, Lister TA, Sklar JL, eds. *The lymphomas*. Filadelfia: WB. Saunders Company, 1998; 107-128.
179. Grogan T. Immunohisto-chemistry of lymphoma. En: Canellos G, Lister TA, Sklar JL, eds. *The lymphomas*. Filadelfia: WB. Saunders Company, 1998; 151-183.
180. Gascoyne RD. Pathologic prognostic factors in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1997; 11: 847-862.