
Criterios diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin

Diagnostic criteria and new therapeutic options for patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma

Dra. Yaimé Moreno-Laguarda^{1*}

Dr. Leonardo Laguna-Salvia²

Dr. José Ignacio Larquin-Comet¹

Dra. Cira Cecilia León-Ramentol³

Lic. Yadier Fermin Hernandez-Soler⁴

Lic. Maurice José González-Basulto⁵

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas. Holguín, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI). Camagüey, Cuba.

⁴ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Banco de Sangre Provincial. Camagüey, Cuba.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Oncológico María Curie. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): cirac.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: las hemopatías malignas día a día aumentan su incidencia y proliferación dentro de la población, entre ellas el síndrome linfoproliferativo ocupa un lugar importante, es un grupo de trastornos de origen clonal, que afecta a las células linfoides, con características heterogéneas desde el punto de vista clínico, histológico y molecular.

Objetivo: agrupar diferentes criterios diagnósticos y divulgar nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin.

Métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en las plataformas de acceso a bases de

datos de la red de información de salud cubana Infomed, dentro de ellas en EBSCOhost, PubMed/Medline y SciELO. Se utilizaron los siguientes descriptores: síndromes linfoproliferativos, linfomas, linfoma no Hodgkin.

Resultados: se aborda la evolución histórica de los síndromes linfoproliferativos desde su descripción inicial hasta el momento actual, así como las diferentes clasificaciones, los tratamientos convencionales utilizados y una panorámica de las investigaciones que se realizan en busca de nuevos tratamientos.

Conclusiones: la clasificación de los linfomas no Hodgkin ha cambiado a lo largo del tiempo, la extensión de la enfermedad tiene un papel fundamental en la selección del tratamiento y posible supervivencia del paciente. Existe una amplia variedad de prometedores agentes en desarrollo disponibles para el tratamiento del linfoma folicular.

DeCS: LINFOMA NO HODGKIN/clasificación; LINFOMA NO HODGKIN/diagnóstico; LINFOMA NO HODGKIN/terapia; LINFOMA FOLICULAR/terapia; TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS.

ABSTRACT

Background: malignant haemopathies increase their incidence and proliferation within the population, among them the lymphoproliferative syndrome occupies an important place, it is a group of disorders of clonal origin, which affects the lymphoid cells, with heterogeneous characteristics from the point of clinical, histological and molecular view.

Objective: to group different diagnostic criteria and to disclose new therapeutic options for patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma.

Methods: a bibliographic search was carried out in the access platforms to databases of the Infomed Cuban health information network, within them in EBSCOhost, PubMed / Medline and SciELO. The following descriptors were used: lymphoproliferative syndromes, lymphomas, non-Hodgkin's lymphoma.

Results: the historical evolution of the lymphoproliferative syndromes is addressed from its initial description to the present time, as well as the different classifications, the conventional treatments used and an overview of the research carried out in search of new treatments.

Conclusions: the classification of non-Hodgkin lymphomas has changed over time; the extent of the disease has a fundamental role in the selection of treatment and possible survival of the patient. There is a wide variety of promising developing agents available for the treatment of follicular lymphoma.

DeCS: LYMPHOMA, NON-HODGKIN/classification; LYMPHOMA, NON-HODGKIN/diagnosis; LYMPHOMA, NON-HODGKIN/therapy; LYMPHOMA, FOLLICULAR/therapy; LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS.

Recibido: 27/11/2018

Aprobado: 28/03/2019

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

Existen múltiples hemopatías malignas que día a día aumentan su incidencia y proliferación dentro de la población mundial y nacional. El síndrome linfoproliferativo (SLP) es un grupo de trastornos de origen clonal, que afecta a las células linfoides, con características heterogéneas desde el punto de vista clínico, histológico y molecular. Las neoplasias malignas de las células linfoides surgen a partir de las células del sistema inmunitario en diferentes etapas de diferenciación, lo que resulta en una amplia gama de hallazgos clínicos, morfológicos e inmunológicos. Pueden tener diferentes formas de presentación, entre los cuales se describen el linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH).⁽¹⁾

Los LNH constituyen un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos originados en linfocitos B, linfocitos T y linfocitos NK. Constituyen la quinta causa de cáncer en incidencia y mortalidad en el hombre y la cuarta en mujeres. La enfermedad es frecuente en personas mayores de 30 años, edad media al diagnóstico de 65 años y mayor frecuencia en el sexo masculino.⁽²⁾ La incidencia anual de los LNH está en torno a los cinco y siete casos por 100 000 habitantes.

El LNH constituye la novena causa de cáncer en incidencia y mortalidad en el mundo; es la quinta causa de cáncer en los Estados Unidos. Su incidencia se ha incrementado en las últimas tres décadas. En el Reino Unido constituye cerca del 8 % de cáncer entre jóvenes. La incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100 000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres. Ocupa el séptimo lugar en incidencia por tipo de cáncer tanto en hombres como mujeres, permanece estable en los últimos años. 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.⁽³⁾

Afecta a más de un millón de personas al año en todo el mundo; ocupa el LNH el tercer tipo de neoplasias con mayor crecimiento anual después del cáncer de pulmón y el melanoma. La incidencia después del año 1990 aumenta en un 3 % anual, al ocupar de lo que va del presente siglo la quinta causa de muerte por cáncer en todo el planeta.

En Cuba se reportan al año más de 20 000 casos nuevos de cáncer. En el año 2017, 25 194 muertes por tumores malignos de diferentes localizaciones y de ellos 1 002 tumores del tejido linfático y de los órganos hematopoyéticos casos de LNH, que representaron aproximadamente el 2,1 % y se estima que es cinco veces más frecuente que la enfermedad de Hodgkin. Según fuentes del registro nacional de cáncer la incidencia del Linfoma se ha mantenido estable en los últimos 18 años. El promedio de casos reportados al año es alrededor de 480, de los cuales la cuarta parte pertenece a La Habana.⁽⁴⁾

Los LNH de estirpe B, constituyen un grupo muy heterogéneo de entidades clínico-patológicas diferenciadas por su comportamiento clínico. La diferente agresividad clínica viene determinada, además de

otros factores, por el tipo y características de las células implicadas en la proliferación neoplásica. Dentro de la amplia variedad de los linfomas, son los foliculares el subtipo histológico más representado (20-45 %).⁽⁵⁾

Los linfomas foliculares (LF) son un subgrupo de linfomas no hodgkinianos (LNH) de origen B caracterizados por presentar un patrón de remisiones y recaídas continuas. Es segundo tipo de linfoma más frecuente, ya que representan entre el 22 % y 40 % de los LNH. La incidencia anual de la enfermedad se ha incrementado en las últimas décadas; desde dos y tres casos por cada 100 000 habitantes en 1950 a los cinco y siete casos/100 000 habitantes y prevalencia de 40/100 000.

Afectan a adultos ancianos con un pico de incidencia en la quinta y sexta década de la vida. Por su clínica se comportan de forma indolente y crónica, al hallarse hasta el 90 % de los pacientes al momento del diagnóstico en un estadio avanzado de la enfermedad en estadios III/IV con una mediana de supervivencia global (SG) prolongada (alrededor de 10 años) y la tasa de SG a cinco años sobre el 75 %.⁽⁶⁾

El objetivo de la revisión es divulgar criterios diagnósticos y nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica acerca del tema, para lo cual se utilizaron los descriptores del *Medical Subject Headings* (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) en SciELO. La estrategia de búsqueda combinó diferentes palabras claves y los operadores lógicos:

1. Síndromes linfoproliferativos.
2. Linfomas.
3. Linfoma no Hodgkin.

Combinaciones de términos: 1 AND 3; 2 OR 3; 1 AND 2.

Se consideraron artículos originales publicados en la década 2008-2018, en plataformas de acceso a bases de datos de la red de información de la salud cubana Infomed, dentro de ellas en EBSCOhost, PubMed/Medline y SciELO.

Se revisaron un total de 75 artículos, se utilizaron los diferentes buscadores lógicos en las diferentes plataformas de búsqueda, en la tabla que aparece a continuación se describe el comportamiento por

Tabla 1. Distribución de artículos por tipo según base de datos

Operador lógico	EBSCOhost		PubMed		SciELO		Total
	Original	Revisión	Original	Revisión	Original	Revisión	
Síndromes linfoproliferativos	7	3	3	4	4	2	23
Linfomas	5	3	2	3	5	3	21
Linfoma no Hodgkin	5	4	7	5	6	4	31
Total	17	10	12	12	15	9	75

DESARROLLO

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son neoplasias malignas de los componentes celulares del sistema inmune y sus precursores. 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 juega un papel importante el uso de la quimioterapia. ⁽¹⁾

El origen del concepto moderno de los LNH según cita Kass EH, ⁽²⁾ se remonta a las décadas centrales del siglo pasado. La primera descripción fue en 1666, por Malpigio. Las siguientes descripciones esporádicas, se produjeron en los últimos años del siglo XVIII y en la primera mitad del siglo XIX, por Cruickshank, Thomas Hodgkin, Wunderlich, y Trousseau. 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*.

Roschewski MJ et al. ⁽³⁾ refieren que en 1863, Virchow usó el término de *linphosarkoma* para describir un grupo de neoplasias linfoides de curso fatal que ocurría en ausencia de células malignas en la sangre, añaden además que fue Bilroth en 1871, el que acuñó la expresión Linfoma maligno, aunque su uso no se generalizó hasta bien entrado nuestro siglo y que 30 años después de Virchow, Kundrat rescató el nombre de *linphosarkoma* y lo actualizó para referirse a un trastorno maligno del sistema linfoide con una afectación inicial limitada.

Roca Goderich R et al. ⁽⁴⁾ en el tomo III de los Temas de Medicina Interna, aborda esta temática y en específico refiere que en 1913, James Ewing describió los tumores de células reticulares del ganglio linfático, donde Oberling fue 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 retículo-endoteliales del ganglio linfático y de la médula ósea.

En 1930, *Roulet* desarrolló los criterios del *Retothelsarkom* o sarcoma de células reticulares. A finales de los años 30, la mayor parte de los patólogos denominaban linfosarcoma a las variedades compuestas, predominante por células de hábito linfoide y tamaño pequeño y Reticulosarcoma al grupo de tumores compuestos por células grandes.

Vicente Peña et al. ⁽⁵⁾ refiere que Gall describió 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. Sin embargo, los linfomas foliculares no fueron clasificados con claros criterios diagnósticos hasta los trabajos de Rappaport, en 1956, que los denominó linfomas nodulares. Luego se realizaron diferentes intentos de clasificación, entre los que cabe destacar el de Gall y Rappaport publicado en 1958, y que fue la base de la clasificación de Rappaport. ⁽⁵⁾

Alonso Mariño OL et al. ⁽⁶⁾ al abordar la caracterización clínico-epidemiológica de los linfomas, refieren

que después de 1974 surgieron clasificaciones morfológicas e inmunológicas, la de Lukes-Collins, Dorfman, Kiel, con avances y confusiones entre ellas; añaden que en 1980 se integró la *Working Formulation for Clinical Usage* clasificación morfológica que demostró utilidad sobre todo para los linfomas B, y que por primera vez en 1994, una clasificación que integró criterios clínicos, morfológicos, inmunológicos y genéticos fue internacionalmente aceptada; la clasificación europeo-americana revisada de las neoplasias linfoides, o clasificación *revised european-american lymphoma classification* (REAL).

En 1997, la clasificación REAL fue modificada por la Organización Mundial de Salud (OMS) para incluir todas las neoplasias hematológicas estratificándolas según su linaje: mielóide, linfóide, histiocítico/dendrítico o mastocítico. Las neoplasias linfoides se dividieron en tres categorías principales: De células B, de células T/*natural killer* (NK) y linfomas de Hodgkin. Dentro de las categorías B y T/NK se reconocieron dos principales variedades, neoplasias de precursores y neoplasias de células maduras o periféricas. Por su clínica se agruparon de acuerdo a su más típica presentación como linfoma extranodal primario o predominante nodal, predominante diseminado o leucémico. ⁽⁶⁾

El LNH que se origina de las células B representan el 85 % de los casos y el 15 % restantes corresponden a neoplasias que se originan de las células T y NK. Ahora bien dentro de las neoplasias de células B los dos tipos más frecuentes son el linfoma difuso de células grandes que corresponde al 30-58 % y el linfoma folicular con alrededor del 22 % de los casos. Con respecto a las neoplasias de células T y NK los tipos más frecuentes son el linfoma de células T angioinmunoblástico con el 7 % y el linfoma/leucemia de células T del adulto con 2,4 de los casos. ⁽⁷⁾

La causa de los LNH es desconocida, aunque existe un incremento del riesgo en pacientes con desordenes de la inmunidad, como en la ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich y los trasplantados. La infección por el virus de Epstein Barr se asocia al 97 % de los pacientes con linfoma de Burkitt endémico y al 20-30 % de los casos esporádico. El virus de HTLV-1, es la causa de la leucemia/linfoma T del Adulto, endémica en el Caribe, Sudamérica, América Central y África Tropical.

Los pacientes con SIDA tienen una mayor incidencia de linfomas. Los linfomas gástricos asociados a mucosa (MALT) se asocian a la presencia de la bacteria *Helicobacter pylori* en el 90 % de los casos. ⁽⁸⁾

El diagnóstico de un LNH requiere de la demostración de linfocitos malignos en una biopsia de un ganglio o de un tejido extralinfático o médula ósea. El diagnóstico es siempre histopatológico, y requiere una biopsia quirúrgica adecuada de un ganglio periférico (o de la región más accesible), con el objetivo de evaluar la arquitectura general del ganglio y el tipo celular. Si no se puede obtener un ganglio, debe tomarse una buena muestra de tejido de un sitio extralinfático, aunque es menos deseable.

El estudio histológico con hematoxilina-eosina debe ser complementado con otros estudios como el inmunofenotipo que consiste en el empleo de anticuerpos para antígenos celulares de superficie, citoplasmáticos o nucleares, lo cual permite la determinación de la célula de origen (estirpe B, T o de células NK), lo cual se puede determinar en células en suspensión a través de la citometría de flujo o en

tejidos fijados en parafinas o en biopsias por congelación. Estos estudios permiten distinguir entre una infiltración neoplásica linfomatosa y una hiperplasia ganglionar reactiva, además nos permite clasificar los diferentes tipos de linfomas, al permitir indicar una terapéutica. ⁽⁹⁾

La clasificación de los LNH ha ido cambiando a lo largo del tiempo, a medida en que se disponía de mejores herramientas: citomorfología en un principio, inmunohistoquímica y citogenética a continuación y, en la actualidad, biología molecular. Todavía, la clasificación de 2008 de la OMS es utilizada y permite alcanzar un amplio consenso entre los expertos de todas las nacionalidades. ⁽¹⁰⁾

Clasificación de la OMS de los LNH: ⁽¹⁰⁾

- Neoplasias de precursores linfoides
- Linfoma linfoblástico T
- Linfoma linfoblástico B
- Neoplasias de células B maduras
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma difuso de células grandes B
- Linfoma de células B mediastínico primario
- Neoplasias de células T maduras
- Linfoma anaplásico de células grandes, *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) positivo.

La extensión de la enfermedad tiene un papel fundamental en la selección del tratamiento y posible sobrevida del paciente. La determinación del estadio está basado en la combinación de la estadificación clínica (interrogatorio, examen físico e imagenológico) y la patológica (biopsia de medula ósea, hígado). Desde 1989 se utiliza la clasificación de Cotswold que planteó algunas modificaciones importantes a la clasificación de Ann Arbor: ⁽¹¹⁾

Clasificación de Cotswold. ⁽¹¹⁾

- Estadio I: Afectación de una región ganglionar aislada (I) o afectación localizada de un órgano o sitio extra linfático (IE).
- Estadio II: Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma o afectación de un órgano o sitio extra linfático asociado a sus ganglios regionales con o sin afectación de otras regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (IIE).
- Estadio III: Afectación de ganglios linfáticos a ambos lado del diafragma, lo cual puede estar acompañado por la afectación localizada de un órgano o sitio extra linfático asociado (IIIE) o del bazo (IIIS) o de ambos (IIIE+S). Este estadio se subdivide en:
 - * III₁: Afectación del abdomen limitada al abdomen superior, por encima de la vena renal.
 - * III₂: Afectación de ganglios pélvicos o para aórticos.
- Estadio IV: Afectación diseminada (multifocal) de uno o más órganos extra linfáticos con o sin ganglios afectados o afectación de un órgano extra linfático aislado con afectación ganglionar distante (no regional). Si se ha documentado la comprobación patológica de complicación de uno o más sitios extra linfáticos, se aplica el símbolo del sitio implicado seguido por el signo de más (+).

N = ganglios H = hígado L = pulmón M = médula ósea S = bazo P = pleura O = hueso D = piel

Subclasificación de los estadios (aplicable a todos).

A: ausencia de síntoma general.

B: presencia de síntomas generales (uno o más de los siguientes: pérdida de peso inexplicada del 10 % o más en seis meses previos al diagnóstico, sudoración nocturna, fiebre inexplicable con temperatura de 38⁰C).

E: sitio extranodal único por contigüidad.

EC: estadio clínico

EP: estadio patológico

X: masa mediastinal mayor de 1/3 del diámetro máximo del tórax o cualquier área ganglionar mayor de 10 cm.

Los propósitos de los estadios clínicos son los siguientes: ⁽¹²⁾

- Establecer con exactitud la extensión geográfica de la enfermedad.
- Determinar el estado de la enfermedad después del tratamiento (una vez que se realice los estudios de re evaluación).
- Facilitar la comparación de datos mediante un sistema simple que permita una evaluación interdisciplinaria y un trabajo en equipo esencial para planificar el tratamiento, al tener en cuenta las comorbilidades del paciente.

El linfoma folicular (LF) fue descrito por primera vez en 1925 como un desorden no tumoral denominado enfermedad de *Brill-Symmers*; sin embargo, al cabo de 20 años fue reconocido como un tumor típico de adultos y de personas de edad avanzada. El LF se considera un subgrupo de linfomas no Hodgkin (LNHs) indolentes de origen centro folicular de células B, caracterizado por un patrón de remisiones y recaídas continuas. El linfoma folicular constituye el 20-25 % de todos los linfomas no Hodgkin y hasta 70 % de los linfomas indolentes. ⁽¹³⁾

La mayoría de los pacientes que padecen de linfoma folicular tienen 50 años de edad o más y se presentan por lo normal como una enfermedad diseminada, con compromiso médula ósea al diagnóstico, así como compromiso extra ganglionar (bazo e hígado), se plantea una supervivencia de siete a 10 años y el 80 % de los pacientes debutan en estadio III y IV. ⁽¹⁴⁾

El sello distintivo genético de esta enfermedad es la translocación t (14; 18) (q32;q21), que origina la sobreexpresión de bcl-2. La Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*), una proteína localizada en la membrana mitocondrial, que regula la apoptosis. El gen bcl-2 del cromosoma 18 es translocado junto a la región de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en el cromosoma 14. ⁽¹⁵⁾

Esta traslocación resulta en la sobreexpresión y activación de Bcl-2 que causa inhibición de la apoptosis. La sobreexpresión de BCL-2 contribuye a la progresión de las células neoplásicas y a la resistencia a los quimioterápicos y a la radioterapia. En condiciones normales la bcl-2 actúa en equilibrio con otras proteínas reguladoras de la apoptosis, como los supresores de la muerte bcl-xL y mcl-1, los reguladores bad, y los efectores bcl-xS, bax-a y bak. El bloqueo de la muerte programada o apoptosis de las células del centro folicular trae como resultado que las células continúen multiplicándose indefinidamente, originando una acumulación progresiva de las células dando lugar a la neoplasia. ⁽¹⁶⁾

El linfoma folicular se compone de dos tipos de células, que se encuentran por lo normal en los cen-

tros foliculares: los centrocitos, células tamaño pequeño a mediano con núcleo hendido, y los centroblastos, células grandes con uno a tres nucléolos periféricos. Los linfomas foliculares se clasifican en:⁽¹⁷⁾

- Grado 1: Menos de cinco centroblastos por campo usando como objetivo el lente 100.
- Grado 2: entre 6 y 15 centroblastos por campos usando como objetivo el lente 100.
- Grado 3 se divide en 3a y 3 b.
- Grado 3a: más de 16 centroblastos por campo.
- Grado 3b: Se observan únicamente centroblastos en los campos observados.

Una vez diagnosticados los LNH foliculares y clasificados según el grado, se aplica el *follicular lymphoma international prognostic index* (FLIPI). El FLIPI es un sistema de puntuación utilizado para predecir que pacientes con linfoma folicular pueden correr un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad. Esta información ayuda a determinar la atención adecuada para pacientes que han recibido tratamiento para el linfoma folicular. Se asigna un punto por cada uno de los factores de riesgo significativos en el pronóstico de la supervivencia global:⁽¹⁸⁾

1. Edad (>60 años vs. 60 años).
2. Lactodeshidrogenasa sérica (LDH): normal vs. elevada.
3. Estadio (estadio I o estadio II vs. estadio III o estadio IV).
4. Número de sitios ganglionares (0 o 1 vs. 2- 4).
5. Estatus de rendimiento (*performance status*) (0 o 1 vs. 2-4).

Cada punto representa un aumento en el riesgo de recidiva de la enfermedad. La cantidad total de puntos se corresponde con los siguientes grupos de riesgo:

Categoría de riesgo y factores:

- Bajo: Puntuación 0 o 1.
- Bajo-intermedio, puntuación 2.
- Intermedio-alto, puntuación 3.
- Alto, puntuación 4 o 5.

Según la escala anterior se puede evaluar la sobrevida de la siguiente forma:⁽¹⁹⁾

1. Los pacientes que presentan un factor de riesgo entre 0 y 1 tienen una tasa de supervivencia a los 10 años de 85 %.
- 1 Tres o más factores de riesgo confieren una tasa de supervivencia a los 10 años de 40 %.
- 2 Los perfiles de expresión genética de los especímenes de biopsia tumoral, indican que el linfoma folicular rodeado de linfocitos T infiltrantes, tiene una supervivencia media mucho mayor (13,6 años) que el linfoma folicular rodeado de células dendríticas o monocíticas (3,9 años).

En los linfomas foliculares nos encontramos con diferentes posturas, desde no tratar inicialmente hasta la progresión de síntomas, utilizar radioterapia, monoquimioterapia, poliquimioterapia e inmunoterapia. 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, en algunos casos se consiguen

clofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (CHOP) a la radioterapia. ⁽²⁰⁾

Los linfomas foliculares en estadios avanzados, III y IV, que constituyen la mayoría, no son curables, los tratamientos son paliativos. La quimioterapia con una combinación de medicamentos, tal como (CHOP) o regímenes (CVP) eran los más utilizados, hasta que surge el primer anticuerpo monoclonal autorizado por la *food and drug administration* (FDA) para el tratamiento de enfermedades malignas, el rituximab, aprobado en noviembre de 1997. A partir de esa fecha la opción más común es rituximab combinado con quimioterapia en estadios III-IV sintomáticos, el tratamiento de 1era línea es R-CHOP, R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona). Más reciente, la combinación de bendamustina (un nuevo agente que combina las características de los alquilantes y las propiedades de los análogos de las purinas) con RTX ha demostrado una gran eficacia en lograr la remisión en LF, con un perfil de toxicidad muy bajo. ⁽²¹⁾

Existe una amplia variedad de prometedores agentes en desarrollo disponibles para el tratamiento del LF. Alguno de ellos comentado de forma previa como el inhibidor del proteosoma, bortezomib es ya una realidad incorporada al arsenal terapéutico de esta enfermedad. Otros, como los agentes inmunomoduladores, los nuevos anticuerpos anti-CD20 ofatumumab o GA101, los inhibidores de mTOR everolimus y temsirolimus, y los inhibidores de deacetilasas de histonas como vorinostat, se encuentran en fase de ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en esta patología. ⁽²²⁾

La fludarabina constituye un antimetabólito y análogo de la adenosina. Tiene especificidad por los linfocitos. A nivel plasmático defosforilada a 2FAra-A. Esta molécula penetra en las células y a continuación es fosforilada hasta convertirse en el metabolito activo fluoro-arabinosido-furanosil-adenosina trifosfato (FAR-ATP). Inhibe las ADN polimerasas, la ribonucleótido reductasa, por lo que afecta a la síntesis, reparación y funcionalidad del ADN. En el tratamiento de los linfomas de bajo grado especialmente el folicular logra una rápida remisión, con disminución del porcentaje de recaídas. ⁽²³⁾ Sus efectos adversos más frecuentes se dividen en: hematológicos (depresión medular y la anemia hemolítica), neurológicos (parestesia, disartria, debilidad muscular, convulsiones, ceguera cortical, confusión, parálisis espástica, coma), digestivos (náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis); cardiovasculares y otros como fiebre, erupciones exantemáticas, somnolencia, astenia, neumonitis. ⁽²³⁾

CONCLUSIONES

La clasificación de los LNH ha ido cambiando a lo largo del tiempo, la extensión de la enfermedad tiene un papel fundamental en la selección del tratamiento y posible sobrevida del paciente. Existe una amplia variedad de prometedores agentes en desarrollo potencialmente disponibles para el tratamiento del LF.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freedman AS, Jacobson CA, Mauch P, Aster JC. Non-Hodgkin's Lymphoma. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia, Pa: Wolters Kluwer; 2015.p.1552-1583.
2. Kass EH. Thomas Hodgkin, Physician and social scientist. *Guys Hosp Rep.* 1966;115(3):269-80.
3. Roschewski MJ, Wilson WH. Non-Hodgkin Lymphoma. En: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editors. *Abeloff's Clinical Oncology.* 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014.p.2033-2059.
4. Noya Chaveco ME, Moya González NL. Roca Goderich. *Temas Medicina Interna. T III.* 5^{ta} ed. La Habana:ECIMED;2017.
5. Vicente Peña E, Vicente Sánchez BM. Enfermedades del sistema hemolinfopoyético. Linfomas. En: Vicente Peña E, editor. *Medicina Interna. Diagnóstico y tratamiento.* La Habana: ECIMED; 2016.p. 497-498.
6. Alonso Mariño OL, Alonso Mariño AL, Miranda Chaviano J. Caracterización clínico-epidemiológica de los linfomas en un período de cinco años en Villa Clara. *Medicent Electrón [Internet].* 2015 [citado 01 Abr 2019];19(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2015/cmc151c.pdf>
7. Cairo MS, Pinkerton R. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol.* 2016;173:507-30.
8. Quintero Ordoñez DI. Linfoma No Hodgkin Difuso de células Grandes B. *Rev Med Costa Rica Cen.* 2014;71(610):333-338.
9. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2014;123:837-842.
10. Swedlow SH, Campo E, Harris NL. Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France; IARC Press;2008.
11. Campo E, Swedlow SH, Harris NL. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117:5019-32.
12. Cheson B, Fisher R, Barrington S, Cavalli F, Schwartz L, Zucca E, Lister TA. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and NonHodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3067.
13. Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL. International Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria. *J Clin Oncol.* 2015;33:2106-11.
14. Castellanos Sinco H, Ramos Peñafiel C, Rivas Vera S, Kassack Ipiña JJ, Martínez Murillo C, Collazo Jaloma J, et al. Características clínico epidemiológicas y de laboratorio de los linfomas no Hodgkin en el hospital general de México (HGM). *Rev Hematol Mex.* 2014;15(Supl.1):179-80.
15. Yamaguchi M. The anti-apoptotic effect of regucalcin is mediated through multi-signaling pathways. *Apoptosis.* 2013;18(10):1145-1153.

516. Correia C, Lee S-H, Meng XW, Vincelette ND, Knorr KLB, Ding H, et al. Emerging understanding of Bcl-2 biology: Implications for neoplastic progression and treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1853(7):1658-1671.
17. Castellanos Sinco H, Ramos Peñafiel C, Santoyo Sánchez A, Collazo Jaloma J, Martínez Murillo C, Montaña Figueroa E, et al. Linfomas no hodgkin algunos tópicos sobre genética y patogenia molecular. *Rev Venez Oncol*. 2016;28(2):121-134.
18. Arcaini L, Merli M, Passamonti F. Validation of follicular lymphoma international prognostic index 2 (FLIPI2) score in an independent series of follicular lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2010;149(3):455-7.
19. Luminari S, Bellei M, Biasoli I, Federico M. Follicular lymphoma: treatment and prognostic factors. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]*. 2012 [citado 06 Mar 2019];34(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842012000100015&lng=en
20. Tse E, Kwong YL. Recent Advances in the Treatment of Lymphomas. *J Hong Kong Col Radiol*. 2010;13(Suppl):S22-4.
21. Panizo Santos C, Inogés Sancho S, García Muñoz R, Bendandi M. Tratamiento de los linfomas foli-
culares. *Cuadernos de Hematología [Internet]*. Pamplona, Navarra: Clínica Universidad de Navarra; 2012 [citado 06 Mar 2019]. Disponible en: http://www.leucemiaylinfoma.com/modulos/CH/2013/Capitulo_3-I_2013.pdf
22. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. What is the optimal management of early- stage low-grade follicular lymphoma in the modern era? *Cancer*. 2015;121(18):3325-34.
23. Hiddeman W, Unterhalt M, Pott C. Fludarabine single agent therapy for relapsed low grade non-Hodgkin 's lymphoma: a phase II study of the German Low-Grade Non-Hodgkin 's Lymphoma Study Group: *Semin*. 2003;20(Suppl 7):28-31.