

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI
CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NORESTE
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL REGIONAL DE ESPECIALIDADES No. 25
MEDICINA INTERNA



PROTEINA BCL-2 Y TRANSLOCACION T (14:18):
CORRELACION Y SIGNIFICANCIA PRONOSTICA EN
LINFOMAS NO HODGKIN INDOLENTES
Y AGRESIVOS

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. FABIAN PINEDA BASURTO

MONTERREY, NUEVO LEON

FEBRERO 2005

AGRADECIMIENTOS

A mi familia.....

A ti Diana, mi esposa , que eres lo mejor de mi vida, por que no hay palabras para describir todo el derroche de amor y de paciencia.....Gracias.

A Pedrito, nuestro hijo, por ser el fruto de nuestro amor.

A mi madre, por darme vida..... Lo más grandioso de este mundo.

A mi padre, por enseñarme a vivir..... Lo que no existe en los libros.

A mis Maestros.....

**Dr. David Soni, Dra. Modesta Flores, Dr. Severiano Baltazar
y Dr. Julio Molina Por ese Don de enseñanza en el arte de la
Medicina.**

A mis pacientes.....

Por ser mis principales textos de Medicina y, sobretodo por enseñarme a ser humano.....Gracias.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social.....

Mi segunda casa.....Me ha dado el 75% de mi formación en el área de la medicina, por esto mil gracias.


Dra. Rosa María Elizondo Zapien.

Jefatura de Enseñanza, HRE N. 25, CMNNE.


Dr. Carlos Vázquez Martínez

Jefatura de Investigación, HRE N.25, CMNNE

Dr. Rafael Sí fuentes Mendoza

Profesor titular de la Residencia en Medicina Interna, HRE N.25, CMNNE

Dr. Severiano Baltazar Arellano

Asesor de Tesis

Médico Hematólogo, HRE N.25, CMNNE

Dr. Enrique Báez de la Fuente

Co – Asesor de Tesis.

Jefe del Departamento de Hematología, HRE N.25, CMNNE.

Dr. Fabián Pineda Basurto

Residente de Cuarto año en Medicina Interna, HRE. N. 25, CMNNE

INDICE

TEMA	PAG.
1. Título de la tesis.....	3
2. Nombre de adscripción del investigador principal y los asociados.....	3
3. Nombre de los departamentos y/o unidad en donde se desarrollara el proyecto....	3
4. Domicilio y teléfono del investigador principal.....	3
5. Antecedentes científicos.....	4
Biología de la proteína <i>bcl-2</i> y rearrreglo génico <i>t (14: 18)</i>	4
El papel de <i>bcl-2</i> y rearrreglo génico <i>t (14: 18)</i> en el linfoma indolente.....	4
El papel de la proteína <i>bcl – 2</i> y rearrreglo génico <i>t (14:18)</i> en el linfoma agresivo.....	7
El papel de la proteína <i>bcl-2</i> en otros desordenes linfoproliferativos	9
Consideraciones acerca del pronóstico en los Linfomas No Hodgkin.....	9
6. Planteamiento del problema.....	13
7. Objetivos.....	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos.....	14
8. Hipótesis.....	15
Hipótesis nula.....	15
Hipótesis alterna.....	15

INDICE

TEMA	PAG
9. Programa de trabajo (material y métodos).....	16
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de no inclusión.....	17
Criterios de exclusión.....	17
Diseño del estudio.....	17
10. Resultados.....	18
11. Conclusiones.....	36
12. Referencias bibliograficas.....	38
13. Anexos.....	42

1. TITULO DE LA TESIS:

Proteína *bcl-2* y translocación *t (14:18)* : Correlación y significancia pronóstica en Linfomas No Hodgkin indolentes y agresivos.

2. NOMBRE DE ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y LOS ASOCIADOS:

Dr. Severiano Baltazar Arellano, Adscrito al departamento de Hematología, Hospital Regional de Especialidades N. 25. IMSS.

Dr. Enrique Báez De La Fuente, Jefe del Departamento de Hematología del Hospital Regional de Especialidades N. 25 , IMSS.

Dr. Fabián Pineda Basurto, Residente de Cuarto Año de Medicina Interna del Hospital Regional de Especialidades N. 25, IMSS.

3. NOMBRE DE LOS DEPARTAMENTOS Y/O UNIDAD EN DONDE SE DESARROLLARA EL PROYECTO.

Departamento de hematología del Hospital Regional de Especialidades N. 25, IMSS.

4. DOMICILIO Y TELEFONO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Lincoln y Gonzalitos S/N , Mitras Norte; Monterrey, Nuevo León.

Telefono: (81) 83-71-41-00, Extensión 41736

5. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

BIOLOGÍA DE LA PROTEINA *bcl-2* Y REARREGLO GENICO *t (14: 18)*

La proteína Bcl-2 es reguladora de la apoptosis, fundamental en el desarrollo del programa de muerte celular programada, homeostasis de las tejidos, protección contra patógenos y esencial en el mantenimiento de los sistemas orgánicos. Las mutaciones que afectan esta proteína están estrechamente relacionadas con el cáncer. (4).

Bcl-2 reside en la cara citoplasmática de la membrana mitocondrial, retículo endoplasmico y en la cubierta nuclear, donde puede ocasionar daños de estos compartimentos y afectar su funcionamiento periféricamente, al afectar el flujo de sus pequeñas moléculas o proteínas. (4).

EL PAPEL DE *bcl-2* Y REARREGLO GENICO *t (14: 18)* EN EL LINFOMA INDOLENTE

Los linfomas linfocíticos de células pequeñas representan el 4 % de todos los linfomas, y se originan en células B bien diferenciadas en el 95 % de los casos. Algunos pacientes tienen distintas características inmunológicas y morfológicas definiendo dos entidades, el linfoma de células del manto o linfoma linfocítico intermedio y el linfoma linfocítico de células pequeñas. Por otra parte, este proceso puede confundirse con la leucemia linfocítica crónica. De hecho se considera que ambos procesos son manifestaciones diferentes de la misma enfermedad. Debido a dificultades en el diagnóstico morfológico, el fenotipo inmunológico representa una herramienta muy útil para el diagnóstico. Los linfomas

linfocíticos de células pequeñas muestran fenotipo CD19, CD20, CD21, CD25 y CD5 (excepto el linfoma de células del manto en cual es CD5 negativo y Ki-67 positivo en 25 – 30 % de los casos). Alteraciones cromosómicas comunes son las translocaciones (11:14) (q22;q32) y la trisomía 12. En 25 % de los pacientes, se observa una transformación a linfoma difuso y agresivo. La edad promedio de desarrollo es de 61 años y el 89 % de los pacientes se encuentran en estadios III/IV. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y la curación es difícil de lograr. La tasa de remisión completa es de aproximadamente el 50 % (10 – 64 %) con una tasa de supervivencia promedio de 6 años y una supervivencia global de 59 % a 5 años. (5)

Los linfomas foliculares de células pequeñas hendidas son siempre de origen en células B y son la variedad más frecuente de linfomas de bajo grado, comprendiendo el 23 % de los LNH. (5)

Los fenotipos más frecuentes son CD10, CD19, CD20, y CD 22. Estos tienen translocación (14:18), y frecuentemente se encuentran asociados con otras alteraciones genéticas. La edad promedio de desarrollo es de 54 años y el 82 % de los pacientes se encuentran en estadios III/IV. (5)

La tasa de respuesta completa a los esquemas de poliquimioterapia varía de 44 a 79 %, con una tasa de supervivencia de 7 años y una tasa promedio de supervivencia de 70 % a 5 años. (5)

Los linfomas foliculares mixtos tienen características inmunofenotípicas y genéticas cercanas a los linfomas de células pequeñas hendidas pero tienen una evolución más agresiva. Aproximadamente el 74 % de los pacientes se encuentran en estadios III/IV y 80 % son asintomáticos. La tasa de respuesta completa después de esquemas de poliquimioterapia es de 65 % (50 – 79 %) con un promedio de supervivencia de 5 años.

La historia natural es de una evolución lenta con progresión a un linfoma difuso agresivo o muerte por infecciones interrecurrentes. (5)

La translocación genética $t(14:18)$ sobre expresa la proteína Bcl-2 la cual previene directamente o indirectamente el aumento del citocromo C mitocondrial (con ayuda de ATP), el cual facilita el cambio a apaf-1 el cual es necesario para el proceso e incremento de procaspasa-9 , el cual es la vía final a la apoptosis (4). Con la inhibición de la asociación de apaf-1 con procaspasa-9 se origina la inhibición de la apoptosis.

La sobre expresión de Bcl-2 secundario a la $t(14:18)$, es común en el linfoma no Hodgkin , conduce a resistencia a la muerte celular programada (apoptosis) y promueve la tumorigenesis (4).

La sobre expresión de la proteína Bcl-2 es determinada , a través de tinciones en la biopsia de tejido afectado antes de el inicio de tratamiento quimioterapéutico y monitorizada en sangre periférica por PRC al concluir tratamiento, y a intervalos de cada 4 a 6 meses, durante los primeros 2 años. (4).

La sobre expresión de *bcl-2* es documentada en 80 – 90 % de los pacientes con linfoma indolente, esta confiere longevidad a las células malignas, así como resistencia a los agentes quimioterapéuticos. La sobre expresión de *bcl-2* esta relacionada a la translocación *t(14;18)*, la cual resulta de la juxtaposición del gen *bcl-2* con la cadena pesada de una inmunoglobulina. La interrupción de la sobreexpresión *bcl-2* con terapia antisensibilizadora con oligonucleótidos tiene un impacto importante en estas malignidades. La detección y medición de *bcl-2* ha adquirido una gran relevancia en los pacientes con linfoma indolente, por lo cual se ha implementado su monitorización a través de PCR, en el tejido de los pacientes subclínicos; la PCR es sumamente más sensible que la microscopia de luz o la citometría de flujo en la detección de enfermedad residual subclínica. El monitoreo de *bcl-2* ha generado un gran interés en la valoración de la remisión molecular en los pacientes afectados por linfoma (5).

EL PAPEL DE LA PROTEINA *bcl-2* Y REARREGLO GENICO *t(14;18)* EN EL LINFOMA AGRESIVO

El linfoma de difuso mixto, el difuso de células grandes y el inmunoblástico, pueden ser considerados como una sola entidad clínica. Estos linfomas comprenden aproximadamente un tercio de todos los linfomas y son los más comunes en la edad adulta. Estos tumores son quimiosensibles y son curables en una proporción significativa de casos. Tanto el linfoma linfoblástico como el de células pequeñas no hendidas, son tumores con una velocidad de crecimiento extraordinariamente alta, comprenden alrededor del 9 % de los casos de linfoma y tienden a diseminarse tempranamente en el SNC y en la sangre. El linfoma linfoblástico esta estrechamente relacionado a la leucemia aguda linfoblástica de

células T, mientras que el linfoma de células pequeñas de células no hendidas es la contraparte sólida de la LAL L3 o tipo Burkitt. Ambos linfomas son potencialmente curables en niños, mientras que tienen un pronóstico muy pobre en adultos.

La mayoría de los linfomas de alto grado son de fenotipo B y solo el 20 % de son T. Estudios sugieren de los linfomas agresivos en estadio extranodal o avanzado expresan CD44. Varias anomalías cromosómicas son identificadas en el linfoma no Hodgkin, sin embargo las anomalías en el cariotipo no son los únicos marcadores expresados para esta enfermedad. Las anomalías cromosómicas en el brazo corto del cromosoma 17 y 7 se asocian con una mala evolución. (1).

Otras anomalías cromosómicas involucran los cromosomas 1, 2, 3, 6, 11, 12, 14 y 18. En un 30 % de los linfomas agresivos tienen la translocación característica de los linfomas foliculares $t(14;18)(q32;q21)$, esta translocación cromosomal resulta de un inapropiado aumento del nivel de 18q21, bcl-2, la cual bloquea la apoptosis en los linfocitos B.

Sin embargo la proteína bcl-2 está elevada aun en los linfomas sin la translocación $(14:18)(q32;q21)$, esto hace sospechar de que otras translocaciones cromosómicas pudieran estar relacionadas con la sobre expresión de la proteína bcl-2. La sobre expresión de la proteína bcl-2 se ha correlacionado en diferentes estudios en pacientes con linfoma no Hodgkin agresivos, con disminución de la quimiosensibilidad y por ende la resistencia los esquema de poliquimioterapia.(1).

EL PAPEL DE LA PROTEINA bcl-2 EN OTROS DESORDENES LINFOPROLIFERATIVOS

El gen Bcl-2 participa en la translocación $t(14:18)(q32;q21)$, esta anormalidad cromosómica resulta en la producción de altos niveles de la proteína bcl-2, observada en la mayoría de los linfoma no Hodgkin foliculares y en los linfomas difusos de células grandes de inmunofenotipo B. Sin embargo la expresión de la proteína bcl-2 no está restringida a los linfomas de células B que portan la translocación $t(14:18)(q32;q21)$, ya que estudios de inmunohistoquímica han mostrado que además de los linfomas foliculares un amplio espectro de malignidades linfoides, incluyendo leucemia linfocítica crónica, displasia de células plasmáticas, linfomas difusos de células grandes B y T, también expresan la proteína bcl-2. Finalmente la proteína bcl-2 también es detectada en tejidos normales incluyendo linfocitos B de la zona de manto y células T normales.

CONSIDERACIONES ACERCA DEL PRONOSTICO EN LOS LINFOMAS NO HODGKIN.

Predecir la evolución, curso y resultado en los linfomas, es fundamental al planear un tratamiento. La información obtenida de los estudios pronósticos tienen importancia debido a:

- a. Que aporta datos sobre el mecanismo íntimo de la enfermedad al revelar que algunas variables influyen en el curso de esta.
- b. Es útil en planificar estudios clínicos, estratificando pacientes en grupos con Características pronósticas homogéneas.

- c. Facilita la comparación de resultados entre grupos de pacientes con Características pronosticas diferentes.
- d. Ayuda a elegir el tratamiento óptimo en un paciente particular.

Así el conocer los factores pronósticos en los linfomas no Hodgkin , a permitido elaborar clasificaciones por estadios (Clasificación de Ann Arbor) y de índices pronósticos que confieren homogenicidad a las series de pacientes, a la hora de comparar resultados terapéuticos y facilitar la elección del tratamiento. Actualmente están establecidos para los linfomas indolentes índice pronóstico internacional para el linfoma folicular, FLIPI (edad , hemoglobina, niveles de DHL sérica, estadio Ann Arbor, número de sitios nodales involucrados), y para los linfomas agresivos el índice pronóstico internacional , IPI (edad, niveles séricos de deshidrogenasa láctica, estado funcional de acuerdo al ECOG, Karnofsky, estadio de la clasificación de Ann Arbor, afectación extraganglionar).

De tal manera que los factores pronósticos en los linfomas no Hodgkin se consideran:

- a. Aquellos que dependen de las Características del tumor (ejemplo: inmunofenotipo , alteraciones citogenéticas , ect.).
- b. Aquellos de pendientes de las Características del paciente o de la respuesta de este frente al linfoma no Hodgkin y , aquellos dependientes del tratamiento.

El estudio del fenotipo inmunológico de los linfomas no Hodgkin ha aportado una información valiosa para la comprensión de la biología de los mismos y , en particular de su origen (1) , y ha introducido útiles criterios para su clasificación (2, 3).

La mejora en las técnicas de tipaje inmunológico y el estudio de series amplias de pacientes ha demostrado de manera concluyente el peor pronóstico que implica el fenotipo T frente al B, independientemente del tipo histológico (12, 25). La molécula de adhesión mejor estudiada ha sido LHR (lymphocyte Homing Receptor, CD44) y los casos que la expresan tienen un comportamiento especialmente agresivo y un mal pronóstico (13, 18). Otro aspecto biológico de importancia pronóstica y que puede ser estudiado por métodos inmunológicos es la expresión de los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA. Actualmente se conoce que los casos que no expresan HLA – DR son de peor pronóstico que aquellos que exhiben este antígeno (11, 5).

Las anormalidades del material genético están presentes en la mayoría de los linfomas no Hodgkin, existiendo alteraciones citogenéticas asociadas a determinados subtipos histológicos, como la translocación (14 : 18) típica de los linfomas foliculares (6). Algunas de estas alteraciones revisten un indudable valor pronóstico. Sin embargo, no está completamente aclarado si la información pronóstica que transmiten es independiente de otros factores. La translocación (14:18) indica un comportamiento indolente de la enfermedad y una esperable larga supervivencia, pero este dato se obtiene también únicamente con el patrón histológico folicular. Son muchas las alteraciones genéticas descritas y , por tanto, resulta difícil analizar su valor pronóstico individual (4).

En cualquier caso, si parece que la presencia de alteraciones cromosómicas clonales y el número de éstas, pueda ser un factor pronóstico independiente de la histología (7, 8). Es decir, la ausencia de alteraciones en el cariotipo se asocia con una mejor respuesta al tratamiento y a una mejor supervivencia, en tanto que la presencia de varias anormalidades predice un peor pronóstico (9, 10).

Las alteraciones que implican un peor pronóstico serían: las alteraciones estructurales y monosomías del cromosoma 17, tanto en los linfomas foliculares (10) como difusos (14 , 20); las alteraciones y monosomías del cromosoma 7 (14, 20); las duplicaciones del cromosoma 2 en los linfomas difusos (15); las duplicaciones del cromosoma 3 en los linfomas foliculares (15) ; las trisomías de los cromosoma 5, 6 y 18 en los linfomas de células grandes (16); y las alteraciones en los cromosomas 1 (17, 21) y 6 (17).

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de Linfomas en nuestro país se encuentra dentro de las primeras causas de muerte por cáncer y los casos nuevos por año detectados en el departamento de Hematología del Hospital Regional de Especialidades N. 25, como centro de referencia de la región del Noreste son en cerca de 100. Durante el año 2002 se registraron 73 casos nuevos, predominando el inmunofenotipo de células B en linfomas de curso indolentes y agresivos. Además de identificar el grupo de riesgo de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPI) en linfomas agresivos (3), e Índice Pronóstico Internacional en linfomas foliculares (FLIPI) (6) , el conocer la naturaleza biológica de la enfermedad a través del inmunofenotipo y la biología molecular tiene implicaciones pronosticas independientes sobre la sobrevida. De tal manera que, es necesario identificar la expresión de la proteína bcl-2 y el rearrreglo génico t (14 : 18) al tiempo del diagnóstico, al definir la respuesta obtenida al concluir el tratamiento, así como en las evaluaciones de seguimiento y correlacionar la presencia o ausencia de estos marcadores con el estado clínico. Lo anterior debido a que, los pacientes con remisión clínica pueden tener o no remisión molecular (proteína bcl-2, t(14:18)). En base a esto definir si el paciente que logro remisión clínica, pero no molecular debe de ser tratado hasta obtenerla y/o si el paciente que presenta recaída molecular pero no clínica debiera de ser tratado. Finalmente evaluar si el adquirir negatividad en la expresión de la proteína bcl-2 y en el rearrreglo génico t(14:18) predice o no una sobrevida libre de enfermedad.

7. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar el impacto de la expresión de la Proteína *bcl-2* y el rearrreglo génico *t(14:18)* en la sobrevida del paciente con Linfoma No Hodgkin.

Objetivos específicos:

1. Determinar si la expresión de la proteína *bcl-2* y *t(14:18)(q32;q21)* puede ser utilizada para evaluar eficacia al tratamiento y en detectar enfermedad residual mínima en Linfoma No Hodgkin agresivo y folicular.
2. Correlacionar la expresión de la proteína *bcl-2* con el rearrreglo génico *t(14:18)(q32;q21)*
3. Correlacionar la presencia o ausencia de la proteína *bcl-2* y rearrreglo génico *t(14:18)(q32;q21)* con el estado clínico del paciente.
4. Estratificar grupos de riesgo en linfomas agresivos e indolentes basado en las clasificaciones pronósticas IPI y FLIPI.
5. Determinar si la presencia o ausencia de la expresión de la proteína *bcl-2* y el rearrreglo génico *t(14:18)(q32;q21)* tiene un valor predictivo en la sobrevida libre de enfermedad.

8. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula:

La expresión de la Proteína *bcl-2* y el rearrreglo génico *t(14:18)(q32;q21)*, no correlaciona y no tiene impacto importante en la sobrevida del paciente con linfoma no Hodgkin agresivo e indolente.

Hipótesis alterna:

La expresión de la Proteína *bcl-2* y el rearrreglo génico *t(14:18)(q32;q21)*, correlaciona y tiene impacto importante en la sobrevida del paciente con linfoma no Hodgkin agresivo e indolente.

9. PROGRAMA DE TRABAJO (material y métodos)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Ambos sexos.
2. Edad > 15 años.
3. Pacientes con diagnóstico reciente de linfoma no Hodgkin agresivo e indolente de acuerdo a la clasificación REAL modificada de las enfermedades linfoproliferativas.
4. Pacientes con inmunohistoquímica para marcadores de la proteína bcl - 2 y rearrreglo génico t(14: 18) en el tejido de biopsia, y determinación de estas por PCR en médula ósea y/o sangre periférica.
5. Pacientes con determinación de inmunofenotipo B en el tejido de biopsia y/o por citometría de flujo en médula ósea y/o sangre periférica.
6. Pacientes estratificados con una etapa III , IV y II b de acuerdo a la clasificación de Ann arbor.
7. Pacientes que hayan recibido uno de los siguientes diseños de tratamiento: Monoterapia con AcMo anti-CD20, CNOP solo o combinado con AcMo anti-CD20; Promace-CYTABOM.
8. Pacientes con una expectativa de vida > de 4 semanas.
9. Carta de consentimiento informado firmada.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA
2. Pacientes con prueba de embarazo positiva
3. Pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin agresivo e indolente en recaída.
4. Pacientes con infiltración cerebral.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Paciente que desee salir del estudio
2. Pérdida del paciente durante las evaluaciones de seguimiento

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio de Cohorte : observacional, longitudinal, prospectivo.

10. RESULTADOS

Datos demográficos y Características de los pacientes

Tabla 1. Características generales básicas

Características	(n)	(%)
Pacientes	31	100
Edad		
< 60	13	41.935
> 60	18	58.064
Sexo		
Femenino	19	61.290
Masculino	12	38.709
Diagnóstico histopatológico		
Linfoma indolente	20	64.516
Linfoma Agresivo	11	35.483
Etapa (Ann Arbor)		
I	1	3.225
II	7	22.580
III	11	35.483
IV	13	41.935
IPI		
Bajo	3	27.272
Bajo – intermedio	5	45.454
Alto – intermedio	2	18.181
Alto	3	27.272
FLIPI		
Bueno	7	35
Intermedio	5	25
Malo	6	30
Grupos de tratamiento		
CNOP	7	22.580
Mabthera	4	12.903
CNOP/Mabthera	20	64.516
Promace cytabum	0	0
Albúmina		
=/≥ 3.5 g/dl	20	64.51
< 3.5 g/dl	1	3.225
NR	10	32.258
Linfocitos		
=/≤ 4500/mm ³	25	80.645
> 4500/mm ³	5	16.129
NR	1	3.225

Se incluyeron un total de 31 pacientes, 13 (41.935 %) menores de 60 años de edad y 18 (58.064 %) mayores de 60 años de edad; De los cuales fueron 19 (61.290 %) del sexo femenino y 12 (38.709 %) del sexo masculino; 20 (64.516 %) pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma indolente y 11 (35.483 %) con linfoma agresivo, clasificados de acuerdo a la clasificación de la REAL modificada de las enfermedades linfoproliferativas. De acuerdo a la clasificación de Ann Arbor de los linfomas no Hodgkin (Etapa de la enfermedad), 1 (3.225 %) paciente en etapa I, 7 (22.580 %) en etapa II, 11 (35.483 %) en etapa III y 13 (41.935 %) en etapa IV. De acuerdo al IPI (Índice Pronóstico

Internacional) de los linfomas agresivos , 3 (27.272 %) pacientes correspondieron al grupo de Bajo riesgo, 5 (45.454 %) al riesgo Bajo-intermedio, 2 (18.181 %) al Alto-intermedio y 3 (27.272 %) al Alto. En los linfomas indolentes fueron estratificados de acuerdo al FLIPI (Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular) de los cuales 7

(35 %) pacientes correspondieron al grupo de pronóstico Bueno, 5 (25 %) al pronóstico Intermedio y 6 (30 %) al pronóstico Malo.

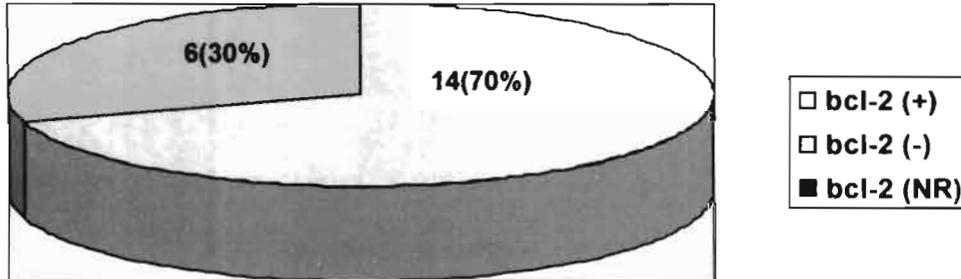
De acuerdo al grupo de tratamiento 7 (22.580 %) pacientes fueron tratados con esquema de CNOP, 4 (12.903 %) con Mabthera y 20 (64.516 %) con esquema CNOP/Mabthera.

Se valoró el estado nutricional del paciente al tiempo de diagnóstico y de tratamiento, con medición de albúmina sérica de los cuales 20 (6.451 %) pacientes iniciaron con cifras séricas igual o mayores a 3.5 g/dl y 1 (3.225 %) paciente inicio con cifra menor a 3.5 g/dl, en 10 (32.258 %) pacientes no se reportó resultado. Se midió nivel de linfocitos séricos al diagnóstico e inicio de tratamiento, correspondiendo 25 (80.645 %) pacientes con cifras de linfocitos menores o igual a 4500/mm³; 5 (16.129 %) pacientes se evaluaron con cifras séricas de linfocitos mayores de 4500/mm³, solo en 1 (3.225 %) paciente no se reportó este parámetro. Fueron evaluados al diagnóstico (inicio de tratamiento) y a los seis meses (valoración de la respuesta). **Tabla 1.**

ANALISIS MOLECULAR AL DIAGNOSTICO

Linfomas indolentes / bcl-2; t (14;18), (n=20)

Figura 1. Relación linfomas indolentes / bcl-2, t(14;18)



En el grupo de los linfomas indolentes que correspondieron a 20 (64.616 %) pacientes, se realizo determinación molecular de proteína bcl-2 y rearreglo génico t(14;18) al 100 % de estos. En los cuales 6 (30 %) pacientes fueron positivos y 14 (70 %) resultaron negativos.

Fig. 1.

Linfomas indolentes : FLIPI/ bcl-2; t (14;18)

Tabla 2. Relación linfomas indolentes / bcl-2, t(14;18)

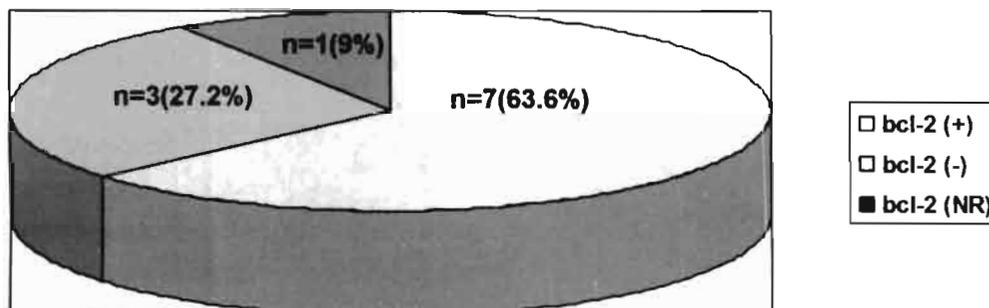
FLIPI	Bcl – 2 (+)	Bcl-2 (-)	NR
Bueno	5 (25%)	2 (10%)	0 (0%)
Intermedio	5 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Malo	4 (20%)	3 (15%)	1 (5%)

De acuerdo al grupo pronóstico en los linfomas indolentes , se realizo al diagnóstico la relación respecto a bcl-2; t(14:18) positivo y bcl-2; t(14:18) negativo. Siendo la distribución en este rubro de la siguiente manera: 5 (25 %) pacientes que correspondieron al pronóstico Bueno , tuvieron bcl-2; t(14;18) positiva y 2 (10 %) la determinación fue negativa; 5 (25 %) pacientes que se clasificaron con pronóstico Intermedio resultaron con bcl-2, t(14;18) positiva y ningún paciente tuvo determinación negativa; En los clasificados

con pronóstico Malo , 4 (20 %) pacientes tuvieron determinación bcl-2, t(14;18) positiva y 3 (15 %) fueron negativos. **Tabla 2.**

Linfomas agresivos / bcl-2, t(14; 18), (n=11)

Figura 2. Relación linfomas agresivos / bcl-2, t(14:18)



En el grupo de linfomas agresivos que correspondio a 11 (35.483 %) pacientes, de estos 3 (27.2 %) pacientes tuvieron determinación de proteína bcl-2, t(14:18) positivo; 1 (9 %) paciente tuvo determinación negativa, y en 7 (63.6 %) pacientes se encuentra pendiente el reporte de determinación de proteína bcl-2, t (14; 18). **Fig. 2.**

Linfomas agresivos: IPI/ bcl-2, t(14; 18)

Tabla 3. Relación linfomas agresivos / bcl-2, t (14:18)

IPI	Bcl-2 (+)	Bcl-2 (-)	NR
Bajo	2 (18.18%)	1 (9.09%)	0 (0%)
Bajo-intermedio	3 (27.27%)	1 (9.09%)	1 (9.09%)
Alto-intermedio	1 (9.09%)	1 (9.09%)	0 (0%)
Alto	1 (9.09%)	0 (0%)	0 (0%)

De acuerdo al grupo pronóstico en los pacientes con linfoma agresivo (IPI) se analizo la relación con la expresión de la proteína bcl-2, t (14;18), siendo la distribución de la siguiente manera: En el grupo de los clasificados con pronóstico Bajo 2 (18.18 %) pacientes tuvieron expresión de la proteína bcl-2, t(14;18) positiva y en 1 (9.09 %) la expresión fue negativa; Respecto a los pacientes con pronóstico Bajo-intermedio en 3 (27.27 %) la expresión de bcl-2, t(14;18) fue positiva, en 1 (9.09 %) la expresión fue

negativa y en 1 (9.09 %) la determinación de proteína bcl-2, t(14;18) se encuentra pendiente; A su vez en el grupo de pacientes de pronóstico Alto-intermedio, 1 (9.09 %) tuvo expresión de proteína bcl-2, t(14;18) positiva y 1 (9.09 %) la expresión de bcl-2,t(14;18) fue negativa; Por último en lo que respecta al grupo de pronóstico Alto, 1 (9.09 %) paciente tuvo positiva la expresión bcl-2, t(14;18) . **Tabla 3.**

RESPUESTA DEL TRATAMIENTO

Respuesta al tratamiento: Linfomas indolentes

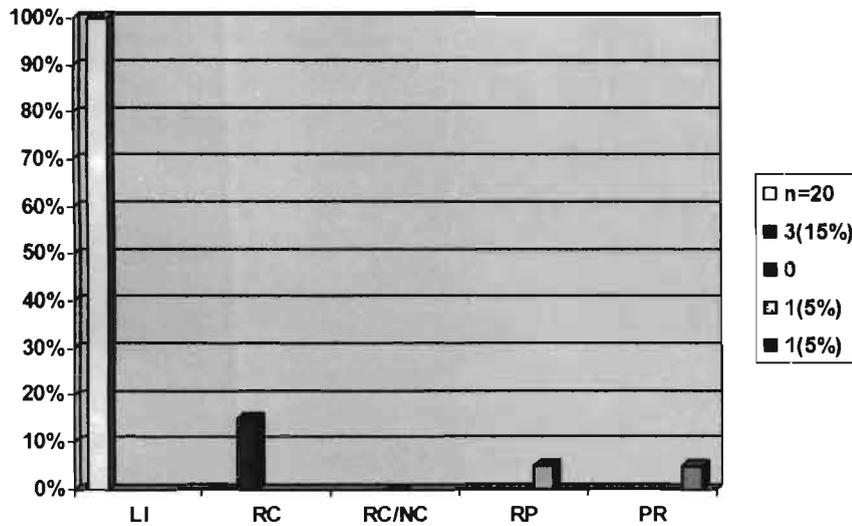


Figura 3. Respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes tratados con esquema CNOP. LI. Linfomas indolentes, RC. Remisión completa, RC/NC. Remisión completa no confirmada, RP. Respuesta parcial, PR Progresión.

De 20 (100 %) pacientes con linfoma indolente, 5 (25 %) fueron tratados con quimioterapia a base de CNOP, de los cuales 3 (15 %) logro remisión completa , 1 (5 %) logro solo remisión parcial y finalmente 1 (5 %) paciente tuvo progresión de la enfermedad. Todos fueron evaluados a los seis meses (Evaluación de respuesta al tratamiento). **Fig. 3.**

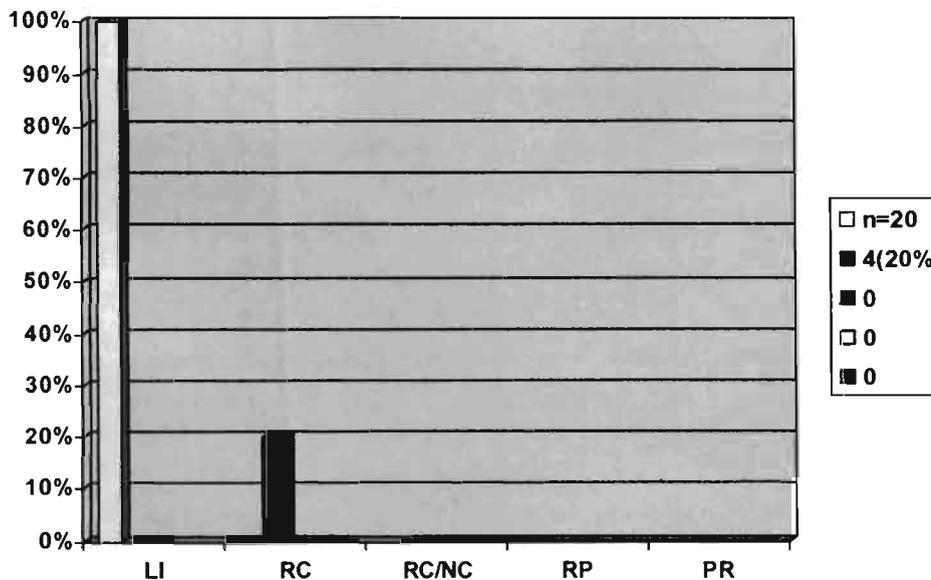


Figura 4. Respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes tratados con esquema Mabthera. LI. Linfomas indolentes, RC. Remisión completa, RC/NC. Remisión completa no confirmada, RP. Respuesta parcial, PR Progresión.

A su vez 4 (20 %) pacientes del grupo de linfoma indolente fueron tratados con inmunoterapia a base de Mabthera, de los cuales el 100 % logro remisión completa. **Fig.4.**

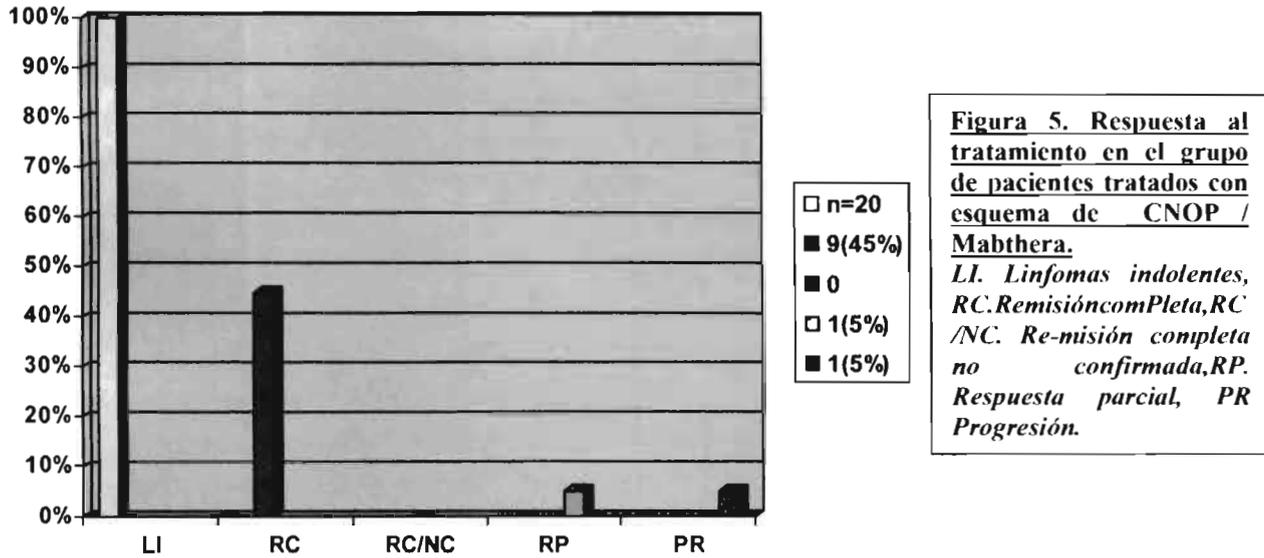
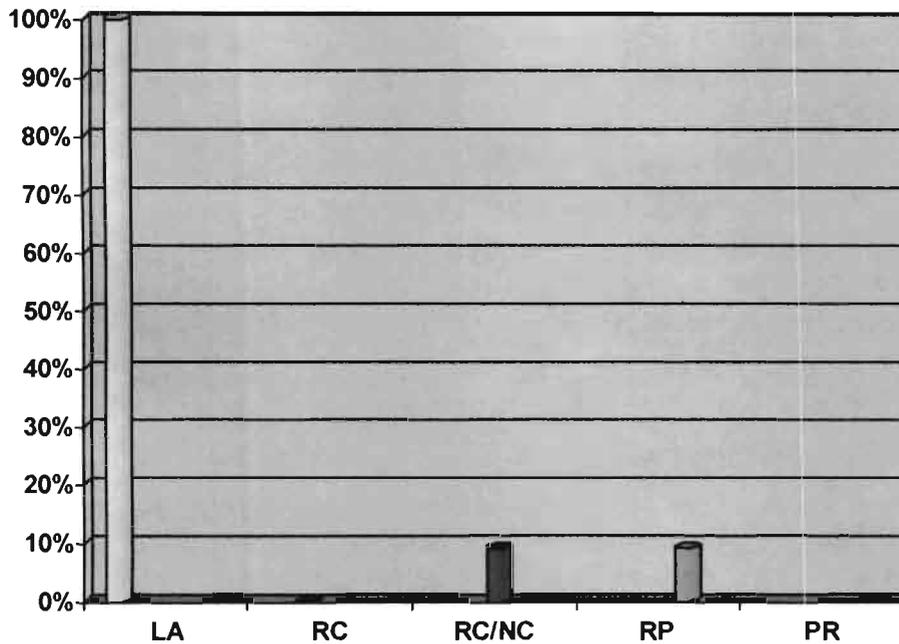


Figura 5. Respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes tratados con esquema de CNOP / Mabthera.
LI. Linfomas indolentes, RC. Remisión completa, RC/NC. Re-misión completa no confirmada, RP. Respuesta parcial, PR Progresión.

11 (55 %) de los pacientes en el grupo de los linfomas indolentes fueron tratados con quimioterapia e inmunoterapia con anti-CD20 (CNOP / Mabthera), de estos 9 (45 %) lograron la remisión completa , 1 (5 %) logro remisión parcial y, 1 (5 %) tuvo progresión de la enfermedad, todos fueron evaluados a los seis meses al finalizar el tratamiento (Evaluación de la respuesta). **Fig.5.**

Respuesta al tratamiento: Linfomas agresivos

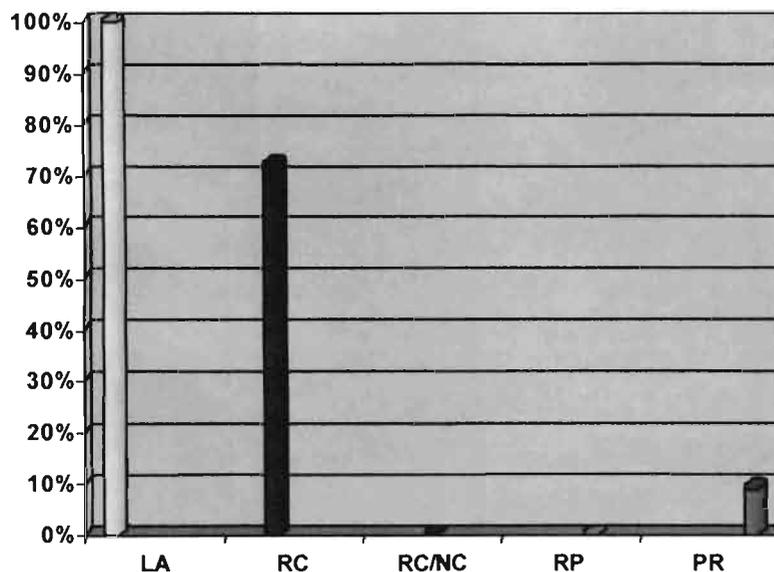


□ n=11
 ■ 0
 ■ 1(9%)
 □ 1(9%)
 ■ 0

Figura 6. Respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes tratados con esquema CNOP.

LI. Linfomas indolentes,
 RC. Remisión completa, RC/NC. Re-misión completa no confirmada,
 RP. Respuesta parcial, PR Progresión.

En el grupo de pacientes con linfoma agresivo, 2 (18%) fueron tratados con quimioterapia CNOP, de los cuales 1 (9%) paciente logró remisión completa no confirmada y, 1 (9%) logró solo remisión parcial. Todos fueron evaluados a los seis meses al final del tratamiento (Evaluación de la respuesta). **Fig.6.**



□ n=11
 ■ 8(72%)
 ■ 0
 □ 0
 ■ 1(9%)

Figura 7. Respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes tratados con esquema CNOP / Mabthera.

LI. Linfomas indolentes,
 RC. Remisión completa, RC/NC. Re-misión completa no confirmada, RP. Respuesta parcial, PR Progresión.

9 (81.8 %) pacientes fueron tratados con quimioterapia más inmunoterapia con anti-CD20 positivo (CNOP / Mabthera), de los cuales 8 (72 %) de los pacientes lograron la remisión completa y, solo en 1 (9 %) se documento progresión de la enfermedad. **Fig.7.** Aquí no hubo grupos tratados con monoterapia con Mabthera.

RESPUESTA MOLECULAR

Bcl-2, t (14; 18) al diagnóstico

Tabla 4. Comportamiento de bcl-2, t(14;18) al diagnóstico

Bcl2-2	(n)	%
Negativo	8	27.58
Positivo	21	72.41

Al momento del diagnóstico la expresión de la proteína bcl-2, t(14:18) fue negativa en 8 (27.58 %) y positiva en 21 (72.41 %) pacientes. **Tabla 4.**

Bcl-2, t(14; 18) después del tratamiento (evaluación de respuesta)

Tabla 5. Respuesta de bcl-2, t(14;18) al evaluar la respuesta al tratamiento.

Bcl-2	(n)	%
Negativo	16	72.72
Positivo	6	28.57

A la evaluación de la respuesta al tratamiento (a los seis meses) , la expresión de la proteína bcl-2, t(14;18) fue negativa en 16 (72.72 %) y, positiva en 6 (28.57 %) de los pacientes. **Tabla 5.**

Respuesta molecular de acuerdo al grupo de tratamiento, histológico, y pronóstico.

Linfomas indolentes

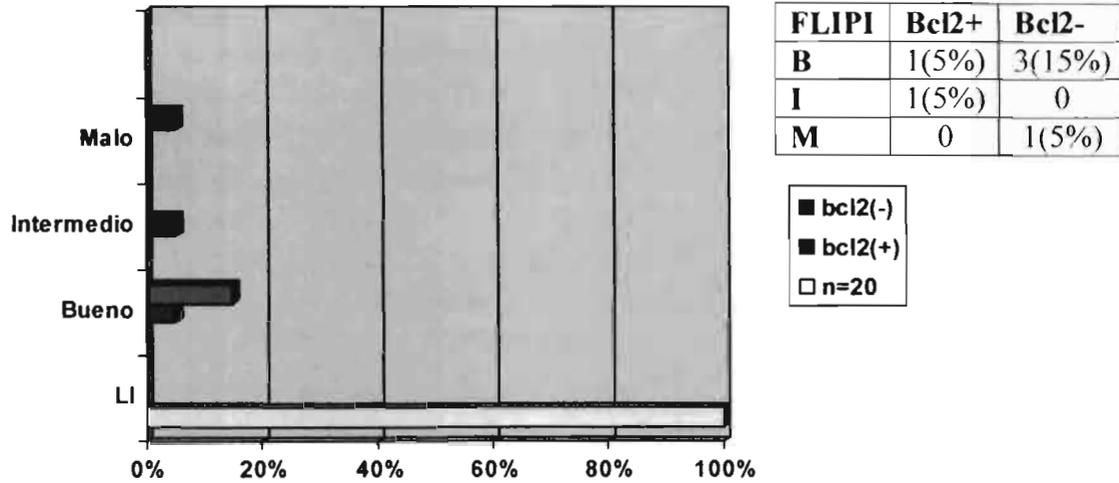
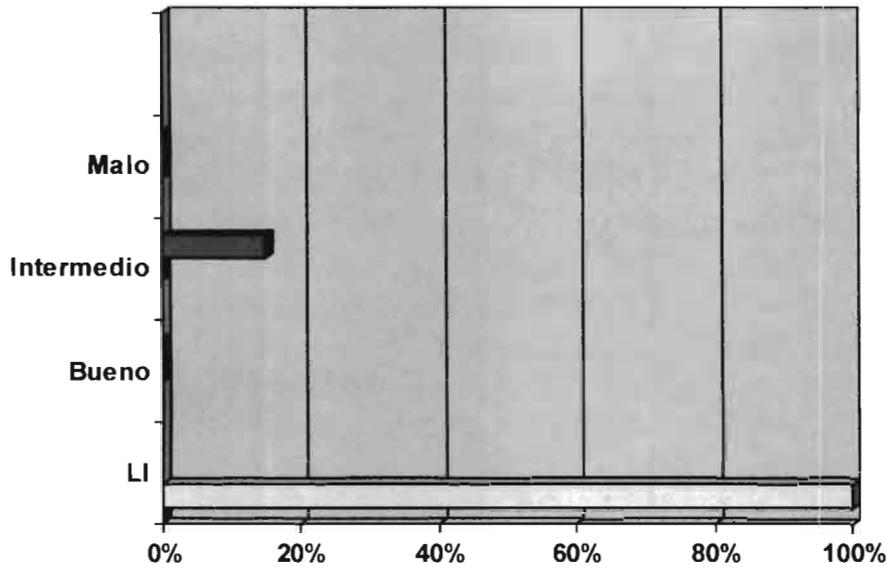


Figura 8. Respuesta molecular CNOP/Linfoma indolente/FLIPI

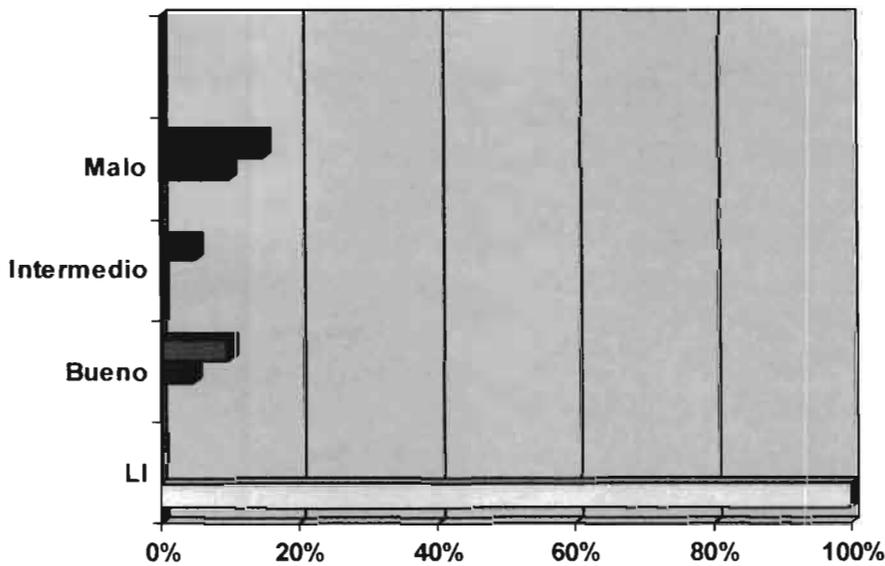
A la evaluación de la respuesta al tratamiento (a los seis meses) la respuesta molecular [expresión de la proteína bcl-2, t (14;18)] de acuerdo al grupo de tratamiento-histopatológico- grupo pronóstico fue de la siguiente manera: En el grupo de los pacientes que fueron tratados con CNOP, con diagnóstico histopatológico de linfoma indolente, de acuerdo al FLIPI, se encontró en el rubro de pronóstico Bueno que 1 (5 %) paciente tuvo expresión de la proteína bcl-2,t(14;18) positiva y, 3 (15 %) no sobreexpresaron bcl-2, t (14;18); En el grupo de pronóstico Intermedio 1 (5 %) paciente expreso bcl-2,t(14;18) y, finalmente en el grupo pronóstico Malo 1 (5 %) paciente no tuvo expresión de bcl-2, t(14;18).**Figura 8.**



FLIPI	Bcl2+	Bcl2-
B	0	0
I	0	3(15%)
M	0	0

■ bcl2(-)
 ■ bcl2(+)
 □ n=20

Figura 9. Respuesta molecular Mabthera/Linfoma indolente/FLIPI



FLIPI	Bcl2+	Bcl2-
B	1(5%)	2(10%)
I	0	1(5%)
M	2(10%)	3(15%)

■ bcl2(-)
 ■ bcl2(+)
 □ n=20

Figura 10. Respuesta molecular CNOP-Mabthera/Linfoma indolente/FLIPI

A su vez en el grupo de pacientes que finalizaron tratamiento a base de inmunoterapia con anti-CD20 positivo (Mabthera) en monoterapia, la respuesta molecular fue de la siguiente manera: Solo correspondieron pacientes en el rubro de pronóstico intermedio, los cuales fueron 3 (15 %) pacientes y todos no expresaron la proteína bcl-2, t(14;18) al evaluar respuesta al tratamiento (a los seis meses). **Fig. 9.**

En el grupo de pacientes que correspondieron a tratamiento combinado con quimioterapia más anti-CD20 positivo, la respuesta molecular de acuerdo al grupo pronóstico (FLIPI), se encontró lo siguiente: En el rubro de pronóstico Bueno 1 (5 %) paciente expreso bcl-2,t (14;18) y, 2 (10 %) fueron negativos; en el grupo pronóstico Intermedio en la cuál solo correspondió a 1 (5 %) paciente , la expresión de bcl-2, t (14;18) fue negativa y , finalmente en el grupo pronóstico Malo 2 (10 %) pacientes expresaron bcl-2, t(14;18) y en 3 (15 %) fue negativa. **Fig.10.**

Linfomas agresivos

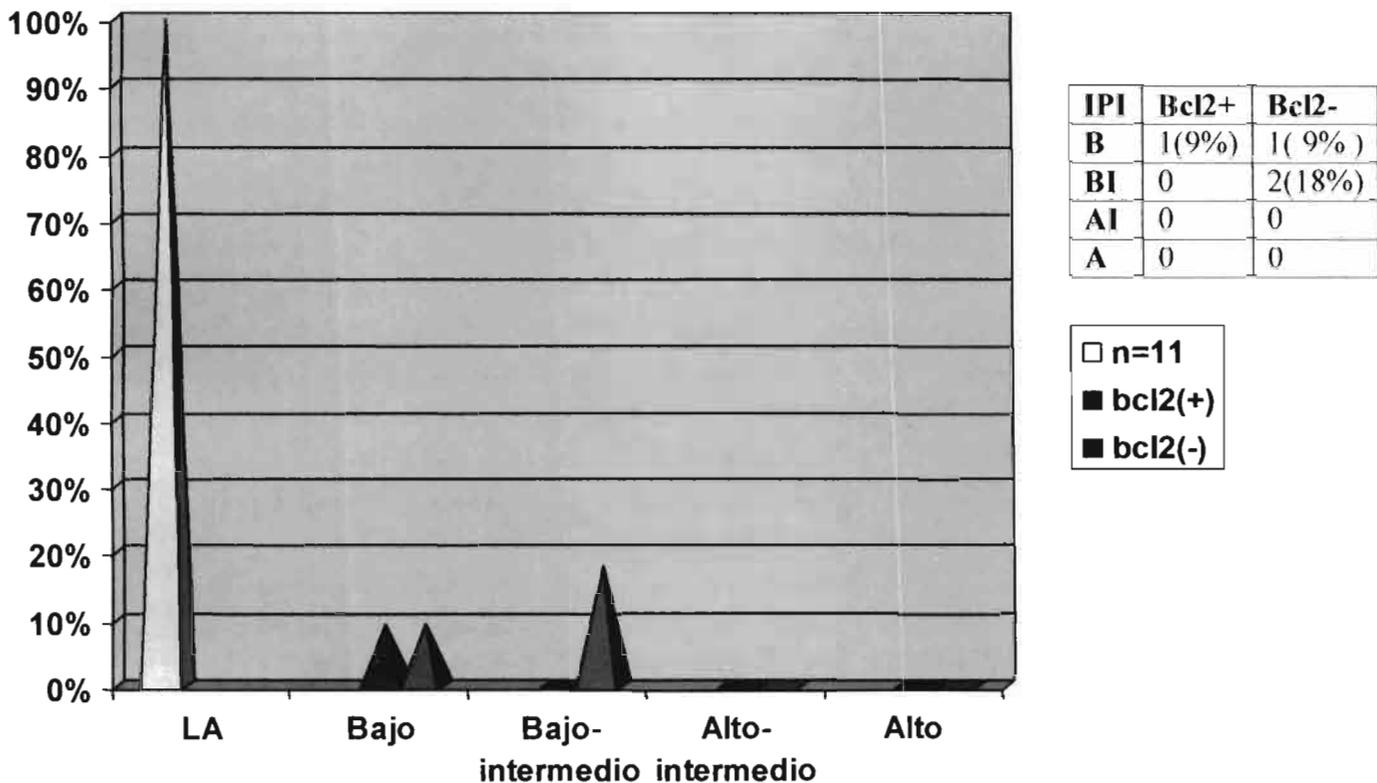


Figura 11. Respuesta molecular CNOP-Mabthera/Linfoma agresivo/IPI

En los pacientes con diagnóstico de linfoma agresivo, los cuales terminaron esquema de tratamiento combinado quimioterapia / inmunoterapia con anti-CD20 (CNOP/Mabthera), la respuesta molecular observada fue de la siguiente manera: En el grupo pronóstico Bueno hubo 1 (9 %) paciente con expresión de bcl-2, t(14:18) y 1 (9 %) sin expresión molecular y, finalmente en el grupo pronóstico Bueno intermedio solo fueron 2 pacientes los cuales no expresaron bcl-2, t (14; 18). **Fig. 11.**

SOBREVIDA A LOS 6 MESES.

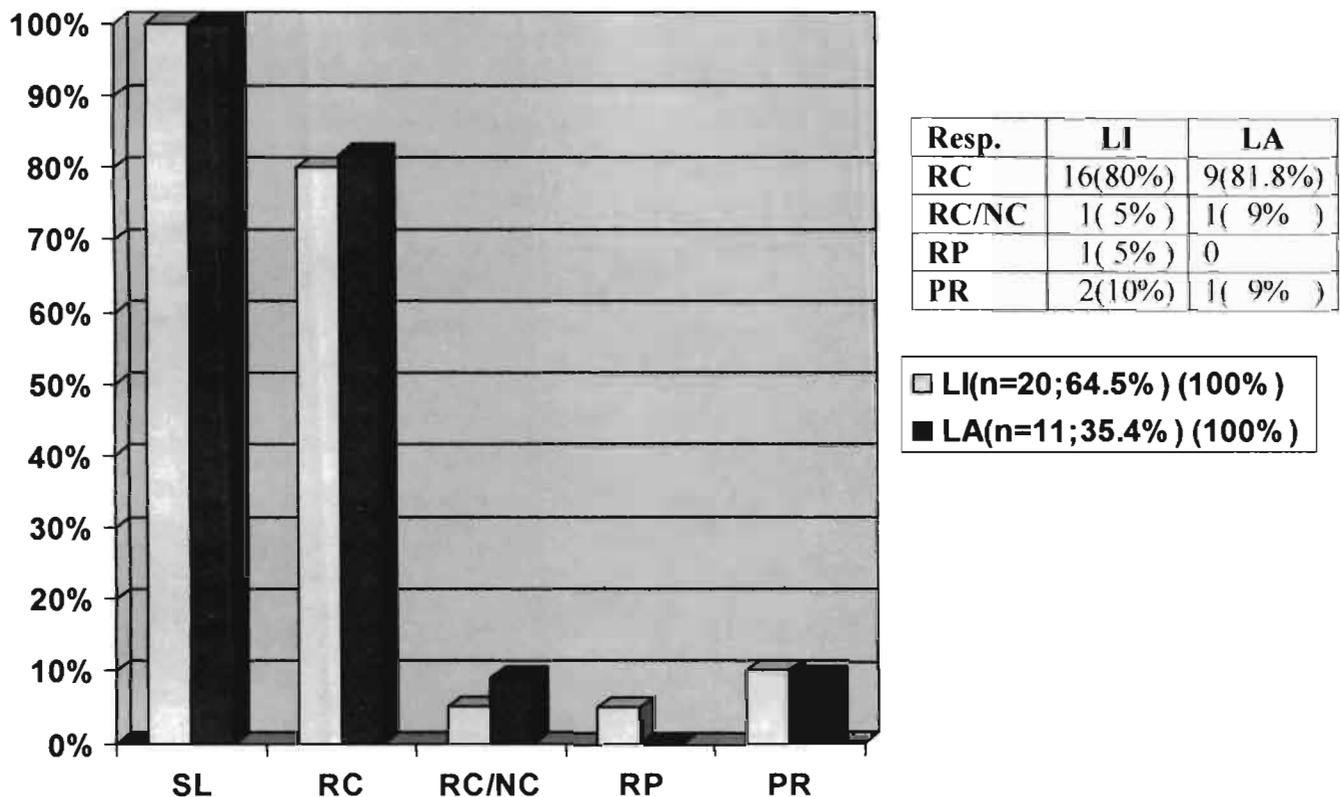


Figura 11. Estado clínico en la evaluación final de respuesta.

SL. Sobrevida en linfomas; RC. Remisión completa; RC/NC. Remisión completa no confirmada; RP. Respuesta parcial; PR. Progresión.

El estado clínico evaluado a los 6 meses, en la evaluación final de respuesta, es la siguiente: La sobrevida global es del 100 % en los dos grupos de linfomas, en remisión completa 16 (80 %) pacientes con linfoma indolente y, 9 (81.8 %) en el grupo de pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma agresivo. En remisión completa no confirmada 1 (5 %) paciente del grupo de linfoma indolente y, en 1 (9 %) del grupo de linfoma agresivo; En remisión parcial 1 (5 %) paciente del grupo de linfoma indolente y, finalmente 2 (10 %) pacientes del grupo de linfoma indolente y, 1 (9 %) del grupo de linfomas agresivos evidenciaron progresión de la enfermedad. **Fig.11.**

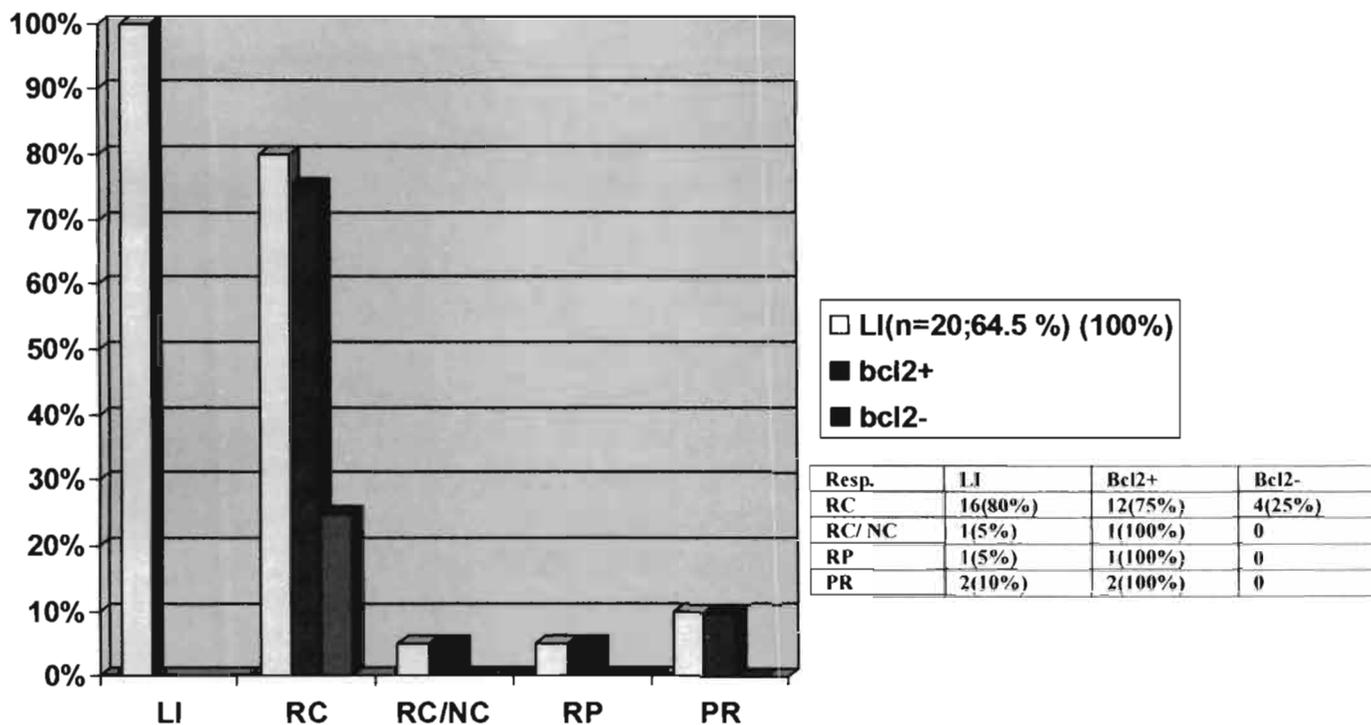


Figura 12. Comportamiento del rearrreglo génico bcl-2,t(14;18)/Linfoma indolente en la evaluación final de respuesta. RC. Remisión completa; RC/NC. Remisión completa no confirmada; RP. Respuesta parcial; PR. Progresión.

Respecto al comportamiento molecular en la evaluación final de respuesta (4 a 8 semanas del sexto ciclo de tratamiento) , en el grupo de pacientes con linfoma indolente, se documento lo siguiente: Remisión completa 16 (80 %) pacientes, de los cuales 12 (75 %) expresaron bcl-2, t(14;18) y , 4 (25 %) no expresaron bcl-2, t(14; 18). Remisión completa no confirmada solo 1 (5 %) paciente y tuvo expresión molecular positiva . Respuesta parcial se documento en 1 (5 %) paciente el cuál tuvo expresión molecular positiva; Finalmente 2 (10 %) pacientes en los cuales se documento progresión de la enfermedad y ambos expresaron bcl-2, t(14;18). **Fig.12.**

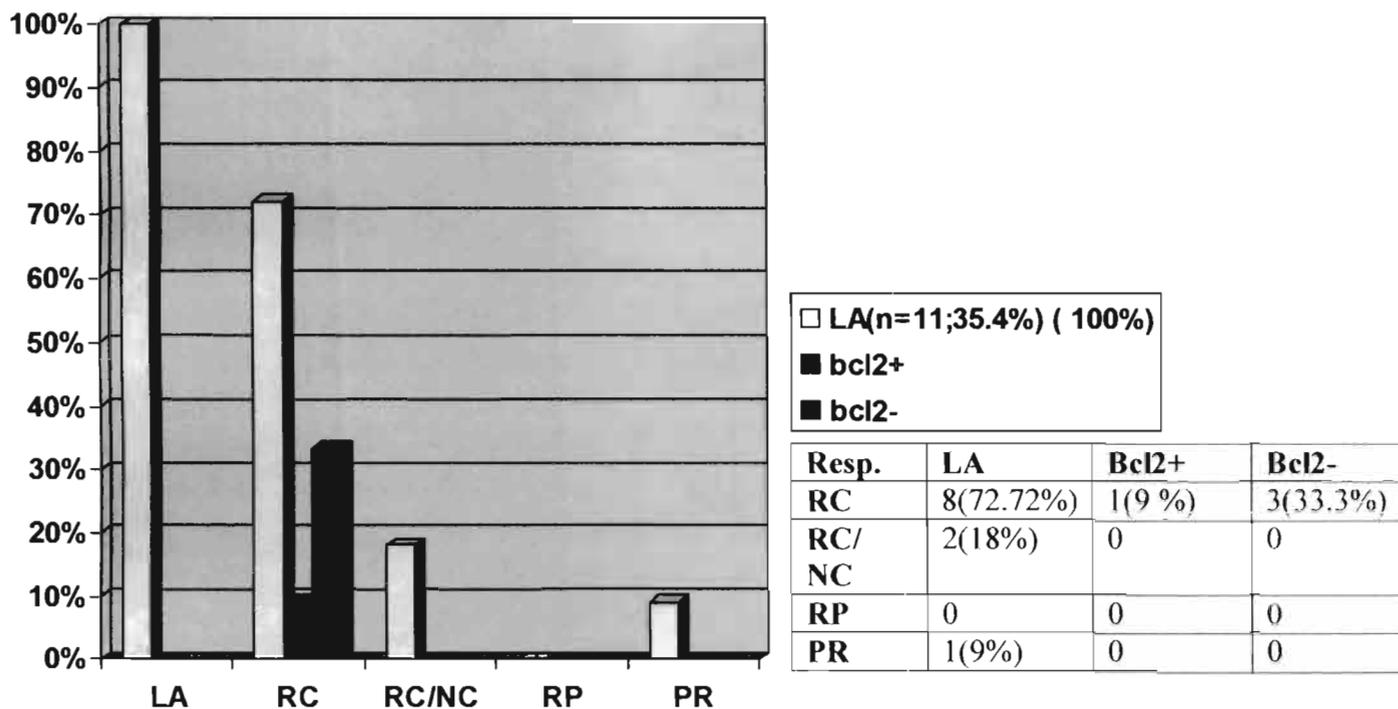


Figura 13. Comportamiento del rearrreglo génicobcl-2,t(14;18)/Linfoma agresivo, en la evaluación final de respuesta. RC.Remisión completa; RC/NC. Remisión completa no confirmada; RP. Respuesta parcial; PR. Progresión.

El comportamiento molecular a la evaluación de la respuesta al final del tratamiento (4 a 8 semanas del sexto ciclo de tratamiento), se documento de la siguiente manera: En 8 (72.72 %) pacientes en quienes se documento remisión completa, 1 (9%) expreso bcl-2, t(14;18) y, 3 (33.3 %) fueron negativos a la expresión molecular. 2 pacientes (18 %) se evaluaron con remisión completa no confirmada. Finalmente 1 (9 %) paciente se documento con progresión de la enfermedad. **Fig.13.**

11. CONCLUSIONES.

Presentamos resultados preliminares del seguimiento clínico y molecular en linfomas no Hodgkin indolentes y agresivos.

1. El impacto que tiene la presencia del rearrreglo del gen bcl-2 en linfomas agresivos e indolentes en la evolución ofrece resultados discordantes.
2. La sobre expresión del rearrreglo molecular bcl-2,t(14;18) en nuestro grupo de linfomas indolentes , reduce de manera importante al termino del tratamiento.
3. De acuerdo al grupo pronóstico para linfomas indolentes (FLIPI), el 50 % de los pacientes categorizados en el grupo de pronóstico Malo logra negativizar el rearrreglo molecular.
4. Correlacionando el estado clínico y la sobre expresión del rearrreglo molecular bcl-2 al termino del tratamiento, de los 16 pacientes que lograron remisión completa , 12 (75 %) demostraron persistencia del rearrreglo molecular.
5. En linfoma agresivo la sobre expresión de bcl-2, t (14;18) al diagnóstico es independientemente al grupo pronóstico (IPI).
6. La sobrevida global a 6 meses demuestra que el 90 % de los pacientes con linfomas indolentes se mantienen en remisión (16 en remisión completa , 1 en remisión completa no confirmada y, 1 en remisión parcial) y, 2 fallecieron por progresión de la enfermedad.
7. En linfomas agresivos la sobrevida global a 6 meses el 90.9 % de los pacientes se mantienen en remisión (9 en remisión completa y, 1 en remisión completa no confirmada) , y uno falleció por progresión de la enfermedad.

8. Es necesario el seguimiento clínico y molecular en todo paciente con diagnóstico de linfoma indolente y/o agresivo para poder evaluar el comportamiento de las curvas de sobrevida y las respuestas moleculares.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Seligman M. B-cell and T- cell markers in lymphoid proliferations. *N. Engl. J. Med* 1974; 290: 1483 – 1484.
2. Jaffe ES, Braylan Rc, Nanba K, Frank MM, Berard CW. Functional markers: a new perspective on malignant lymphomas. *Cancer treat Rep* 1977; 61: 953 – 952.
3. Lukes RJ, Paker JW, Taylor CR, Tindle BH, Cramer AD, Lincoln TL. Immunologic approach to non-Hodgkin lymphomas and related leukemias. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. *Semin Hematol* 1978; 15: 322 – 351 .
4. Kaneko Y. Rowley JD, Variakojis D, Haven JM, Veshima Y, Daly K, Kluskens LF. Prognostic implications of karyotype and morphology in patients with non – Hodgkin’s lymphoma. *Int J Cancer* 1983; 32: 683 – 692 .
5. Momburg F, Herrmann B, Moldenhausser G, Moller D. B – cell lymphomas of high grade malignancy frequently lack HLA – DR, -DP and –DQ antigens and associated invariant chain. *Int J Cancer* 1987; 40 : 598 – 603.
6. Fifth International Workshop on chromosomes abnormalities with histologic and immunologic characteristics in non – Hodgkin’s lymphoma and adult T – cell leukemia/lymphoma. *Blood* 1987; 70: 1554 – 1564.
7. Kristoffersson U, Heim S, Mandahl N, Olsson H, Ranstam J, Akerman M, Mitelman F. Prognostic implications of cytogenetic findings in 106 patients with Non – Hodgkin’s Lymphoma . *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 25: 55 – 64.
8. Sanger WG, Armitage JO, Bridge J, Weisenburger DD, Fordyce R, Purtilo DT. Initial and subdequent cytogenetic studies in malignant lymphoma. *Cancer* 1987; 60: 3014 – 3019.

9. Yunis JJ, Frizzera G, Oken MM, McKenna J, Theologides A, Arnesen M. Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphoma. A possible model for cancer. *N Engl Med* 1987; 316: 79 – 84.
10. 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.
11. 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 – 372 .
12. Lippman SM, Miller TP, Spier CM, Slymen DJ, Grogan TM. The prognostic significance of the T-cell and B – cell phenotype. *Blood* 1988; 72: 436 441.
13. Pals ST, Host E, Ossekoppele GJ, Figdor CG, Scheper RJ, Meijer CJLM. Expression of lymphocyte homing receptor as a mechanism of dissemination in non – Hodgkin's. *Blood* 1989; 73: 885 – 888.
14. Cabanillas F, Pathak S, Grant G, Hagemester FB, McLaughlin P, Swan F, et al. Refractoriness to chemotherapy and poor survival related to abnormalities of chromosomes 17 and 7 in Lymphoma. *Am J Med* 1989; 87: 167 – 172.
15. Yunis JJ, Mayer MG, Arnesen MA, Aeppli DP, Oken MM, Frizzera G. Bcl – 2 and other genomic alterations in the prognosis of large cell lymphoma. *N Engl J Med* 1989; 320: 1047 – 1054.
16. Schouten HC, Sanger WG, Weisenburger DD, Anderson J, Armitage JO. Chromosomal abnormalities in untreated patients with Non – Hodgkin's Lymphoma: association with histology, clinical characteristics, and treatment outcome. *Blood* 1990; 75: 1841 – 1847.

17. Offit K, Wong G, Filippa DA, Tao Y, Chaganti RSK. Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of Non – Hodgkin’s Lymphoma: clinical correlations. *Blood* 1991; 77: 1508 – 1515.
18. Joensuu H, Ristamaki R, Klemi PJ, Jalkanen S. Lymphocyte homing expression is associated with poor prognosis in gastrointestinal lymphoma. *Br J Cancer* 1993; 68: 428 – 432.
19. Prognostic Factors in Aggressive Non – Hodgkin’s Lymphoma: Who Has ‘‘ High Risk ‘‘ Disease ?. Margaret A. Shipp. *Blood*, vol 83, No 5 (March 1), 1994: pp 1165 – 1173.
20. Pirc – Danowinata H, Chott A, Onderka E, Drach I, Schlogf E, Jager U, et al. Karyotype and prognosis in Non – Hodgkin’s Lymphoma. *Leukemia* 1994; 8: 1929 – 1939.
21. Whang – Peng J, Knutsen T, Jaffe Es, Steinberg SM, Raffeld M, Zhao WP, et al. Sequential analysis of 43 patients with Non – Hodgkin’s Lymphoma: clinical correlations with cytogenetic, histology, immunophenotyping, and molecular studies. *Blood* 1995; 85: 203 – 216.
22. BCL-2 antisense therapy in patients with non-Hodgkin lymphoma., A Webb, D Cunningham, F Cotter, P A Clarke, F di Stefano, Et al. *THE LANCET*, Vol 349, april 19, 1997, 1137 – 1141.
23. HARRIS NL et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 17:3835, 1999.
24. The Bcl-2 Protein Family: Arbitres of Cell Survival., Jerry M. Adams and Suzanne Cory., 28 august 1998, Vol. 281, *SCIENCE*, 1322-1325.

25. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, Briere J, Haioun C, et al. Prognostic significance of T – cell phenotype in aggressive non-Hodgkin’s lymphomas. *Blood* 1998; 92: 76 – 82.
26. Progress and Promise in the Treatment of Indolent Lymphomas. Peter McLaughlin M.D. *The Oncologist*, 2002; 7: 217-225.
27. Solal-Celigny P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004 May 4.

13.ANEXOS

ANEXO I.

CLASIFICACION REAL MODIFICADA DE LAS ENFERMEDADES

LINFOPROLIFERATIVAS

1. Desordenes de las células plasmáticas

1. Hueso
2. Extramedular
 1. MGUS
 2. Plasmocitoma
 3. Mieloma múltiple
 4. Amiloidosis

2. Linfoma de Hodgkin

1. Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular
2. Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos
3. Linfoma de Hodgkin celularidad mixta
4. Linfoma de Hodgkin depleción linfocitaria

3. Linfoma / leucemia Indolente

1. Linfoma folicular (Células pequeñas hendidas foliculares , Grado 1; De células foliculares pequeñas mixtas hendidas y células grandes , Grado 2; De células pequeñas difusas hendidas)

2. Leucemia linfocítica crónica/ Linfoma linfocítico de células pequeñas
3. Linfoma linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Waldenström)
4. Linfoma de células B de la zona marginal extranodal (Linfoma MALT)
5. Linfoma de células B de la zona marginal nodal (Linfoma de células B monocitoide)
6. Linfoma de la zona marginal esplénico (Linfoma esplénico con linfocitos vellosos)
7. Leucemias de células pilosas
8. Micosis fungoides/ Síndrome de Sezary
9. Leucemia linfocítica granular de células T
10. Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo/Papuloso linfomatoide (CD30 +)
11. Linfoma de Hodgkin predominantemente linfocítico nodular

4. Linfoma/ Leucemia agresivo

1. Linfoma difuso de células grandes (incluye difuso de células mixtas, difuso de células grandes, inmunoblástico, linfoma de células B grandes rico en células T)

Distinguiendo:

1. Linfoma de células B grandes mediastinal
2. Linfoma folicular de células grandes (grado 3)
3. Linfoma anaplásico de células grandes (CD 30 +)
4. Linfoma extranodal de células NK/ T tipo nasal
5. Granulomatosis linfomatoide (Linfoma angiocéntrico pulmonar de células B)

6. Linfoma angoinmunoblástico de células T
7. Linfoma de células T periféricas inespecífico
8. Linfoma de células T subcutaneo paniculitis – like
9. Linfoma hepatoesplenico de células T
10. Linfoma de células T , tipo enteropatico
11. Linfoma de células B grandes intravascular

2.Linfoma Burkitt/ Leucemia tipo Burkitt/ Linfoma Burkitt-like

3.Linfoma linfoblástico de células T o B precursoras/ leucemia

4.Linfoma primario de SNC

5.Leucemia de células T del adulto (HTLV 1 +)

6.Linfoma de células del manto

7. Desordenes linfoproliferativos polimorfito post-transplante

8. Linfoma relacionado a SIDA

9. Linfoma histiocitico

10. Linfoma pleural primario

11. Leucemia de células NK agresivo / Leucemia de células NK blastico

12. Leucemia prolinfocitica de células T o B

ANEXO II.

GRUPOS PRONOSTICOS DE LOS LINFOMAS

Las histologías del linfoma no Hodgkin están divididas en 2 grupos:

Linfomas indolentes

Los cuales crecen con más lentitud y provocan menos síntomas.

Linfomas agresivos:

Que se expanden más rápidamente.

Indolentes	Agresivos
Linfoma folicular de células pequeñas hendidas	Linfoma difuso de células mixtas en adultos
Linfoma folicular de células mixtas	Linfoma difuso de células grandes en adultos
Linfoma folicular de células grandes	Linfoma inmunoblástico de células grandes en adultos
Linfoma difuso de células pequeñas hendidas en adultos	Linfoma linfoblástico en adultos
Linfocítica de células pequeñas (zona marginal)	Linfoma de células pequeñas no hendidas en adultos

Otros tipos de linfoma no Hodgkin indolente son el linfoma linfoplasmacitoide, el linfoma monocitoide de células B, el linfoma linfoide asociado a mucosas, el linfoma esplénico de la zona marginal, la leucemia de células pilosas y el linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary).

Entre los tipos de linfoma no Hodgkin agresivo están el linfoma anaplásico de células grandes, el linfoma/leucemia de células T en adultos, el linfoma de células del manto, la linfomatosis intravascular, el linfoma angioinmunoblástico de células T, el linfoma angiocéntrico, el linfoma intestinal de células T, el linfoma mediastínico primario de células B, el linfoma periférico de células T, el linfoma linfoblástico, el trastorno linfoproliferativo postrasplante, el linfoma histiocítico verdadero, el linfoma primario del sistema nervioso central, y el linfoma de derrame primario. Los linfomas agresivos se dan con más frecuencia entre los pacientes VIH positivos (linfoma relacionado con el SIDA). Los linfomas Indolentes también llamados de bajo grado, se consideran incurables y estos normalmente sobre expresan la proteína bcl-2 que le confiere la inmortalidad a la células linfoide maligna. Los linfomas agresivos son también conocidos como de alto grado, y se consideran potencialmente curables.

ANEXO III.

Sistema de estadificación Ann Arbor de la enfermedad de Hogking

Estadio	Definición
I	Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfoidea (p. ej., bazo, timo, anillo de Waldeyer).
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares a un solo lado del diafragma (el mediastino se considera un solo sitio; los ganglios hiliares se consideran lateralizaciones y la afección de ambos lados corresponde al estadio II de la enfermedad).
III	Afectación de regiones ganglionares o de estructuras linfoides a ambos lados del diafragma.
III ₁	Afectación subdiafragmática circunscrita al bazo, ganglios del hilio esplénico, ganglios célicos o ganglios portales.
III ₂	Afectación subdiafragmática extendida a los ganglios para aórticos, ilíacos o mesentéricos, más la estructuras afectadas en III ₁ .
IV	Afectación de zona(s) extraganglionar(es) más allá de las llamadas E. Más de una afectación extraganglionar en cualquier sitio. Cualquier afectación del hígado o de la médula ósea.
A	Sin síntomas.
B	Pérdida inexplicable de > 10 % del peso corporal en los últimos 6 meses antes de efectuar la estadificación. Fiebre inexplicable, persistente o recidivante con temperaturas > 38 °C en el mes anterior.

Sudores profusos, nocturnos y recidivantes en el mes anterior.

E Afectación única, localizada en los tejidos extralinfáticos, salvo el hígado y la médula ósea

ANEXO IV.

INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL (IPI)

Cinco factores clínicos de riesgo:

Edad Mayor o igual a 60 años

Niveles séricos elevados de deshidrogenasa láctica

Clase funcional mayor o igual 2 (ECOG) o menor o igual 70 (de Karnofsky)

Estadio III o IV de la clasificación de Ann Arbor

Afectación extraganglionar en más de 1 sitio.

A cada paciente se la asigna un número por cada factor de riesgo que presenta.

Se reúne a los pacientes en grupos distintos según el tipo de linfoma.

Para el linfoma difuso de células grandes:

<u>No. factores</u>	<u>Riesgo</u>	<u>Número de casos</u>	<u>Supervivencia a 5 años</u>
0,1 factor	Bajo	35 %	73 %
2 factores	Bajo-intermedio	27 %	51 %
3 factores	Alto-intermedio	22 %	43 %
4,5 factores	Alto	16 %	26 %

Esta fue diseñada inicialmente para valorar el pronóstico de los linfomas agresivos, posteriormente fue adaptada para valorar el pronóstico de los linfomas indolentes.

ANEXO V.

**INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL DEL LINFOMA FOLICULAR
(FLIPI) (4).**

Evalúa cinco parámetros:

Edad menor de 60 contra Mayor o igual a 60 años.

Hemoglobina mayor o igual a 12 g/dl contra menor de 12 g/dl.

Niveles de DHL sérica menor o igual a lo normal contra mayor de lo normal.

Estadio Ann Arbor I-II contra III –IV.

Número de sitios nodales involucrados menor de 4 contra más de 4.

Se definen tres grupos de acuerdo a la puntuación obtenida:

<u>Pronóstico</u>	<u>Número de factores</u>
Bueno	0,1
Intermedio	2
Malo	3 o más

Esta es una escala de medición específicamente para el pronóstico de los linfomas indolentes.

