



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y SU
IMPLICANCIA EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON
LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**

2002 – 2012

**PRESENTADA POR
CARMEN LAURA ACEVEDO ZANABRIA**

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA CLÍNICA**

LIMA – PERÚ

2015



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y SU IMPLICANCIA
EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS
DEL MANTO**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

2002 – 2012

TESIS

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTADO POR:

CARMEN LAURA ACEVEDO ZANABRIA

LIMA-PERÚ

2015

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y SU IMPLICANCIA
EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS
DEL MANTO**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

2002 – 2012

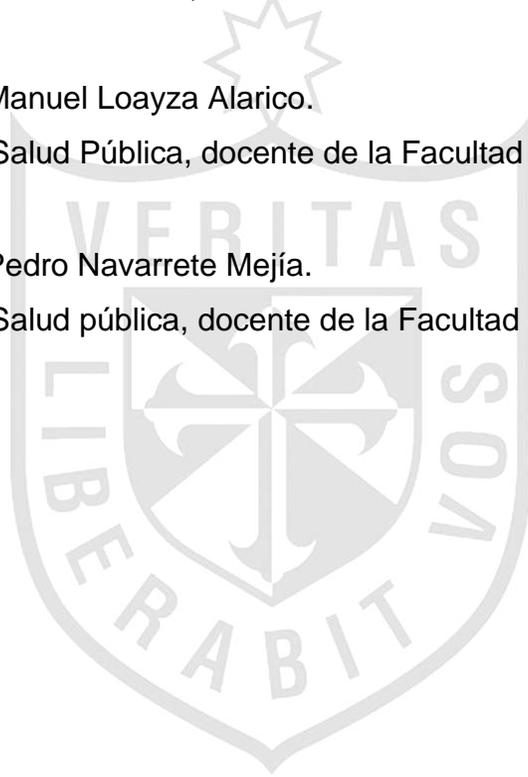


ASESOR:

Dr. Enrique Alanya Rodríguez, Oncólogo Médico Hospital Militar Central

MIEMBROS DEL JURADO:

- Presidente: Juan Carlos Velasco Guerrero.
Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina –USMP
- Miembro: Manuel Loayza Alarico.
Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina-USMP
- Miembro: Pedro Navarrete Mejía.
Doctor en Salud pública, docente de la Facultad de Medicina-USMP



DEDICATORIA:

A mi madre por ser un apoyo incondicional en todos los días de mi vida.



AGRADECIMIENTOS

A mis hermanos Zenia y Juan Rodrigo, por su paciencia y cariño

A mi novio Elyan Ariza, por su apoyo estadístico

A mi maestro Dr. Carlos Mejía, por su guía profesional y ética

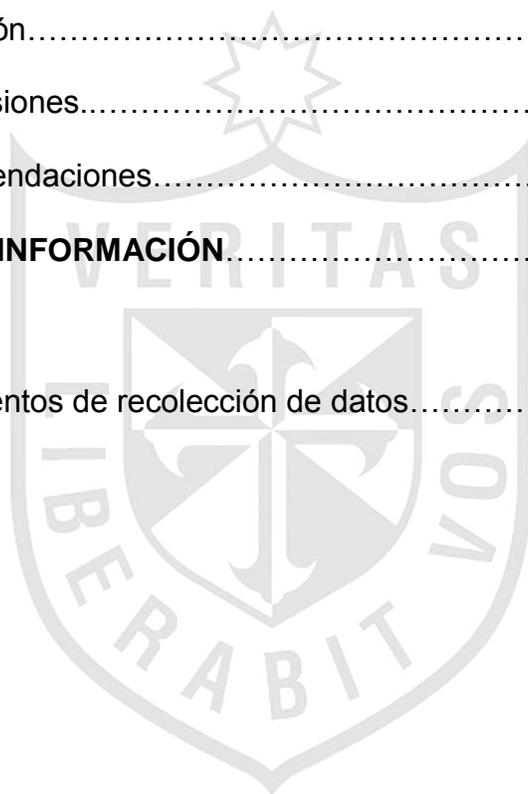
A Dios por todo lo bueno y lo malo de mi vida.



ÍNDICE

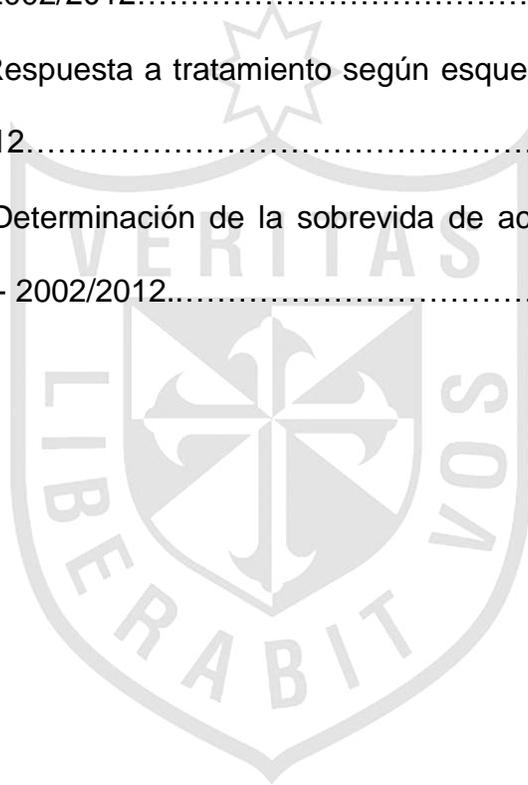
• RESUMEN.....	01
• ABSTRACT.....	02
• INTRODUCCIÓN.....	03
• CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	
1.1 Antecedentes de la investigación.....	06
1.2 Bases teóricas.....	17
1.2.1 Linfoma no Hodgkin.....	17
1.2.1.1 Epidemiología.....	17
1.2.1.2 Presentación.....	18
1.2.1.3 Estadificación.....	18
1.2.1.4 Factores Pronósticos.....	19
1.2.2 Linfoma de Células del Manto.....	21
1.2.2.1 Epidemiología.....	22
1.2.2.2 Histopatología.....	23
1.2.2.3 Factores Pronósticos.....	26
1.2.2.4 Diagnóstico.....	27
1.2.2.5 Tratamiento.....	27
1.3 Definiciones conceptuales.....	30
• CAPÍTULO II: METODOLOGÍA	
2.1 Tipo y diseño de Investigación.....	31
2.2 Universo y muestra.....	31

2.3 Técnicas de recolección de datos.....	31
2.4 Procesamiento y Plan de análisis de los datos.....	32
2.5 Aspectos éticos.....	32
• CAPÍTULO III: RESULTADOS	
• Resultados.....	33
• CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
4.1 Discusión.....	47
4.2 Conclusiones.....	49
4.3 Recomendaciones.....	50
• FUENTES DE INFORMACIÓN.....	52
• ANEXOS:	
• Instrumentos de recolección de datos.....	59



ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla N°01.** Características Clínico-Patológicas de Pacientes con LCM- INEN-2002/2012.....33
- **Tabla N° 02.** Sitio de Presentación Primaria al diagnóstico en Pacientes con LCM – INEN- 2002/2012.....35
- **Tabla N° 03.** Respuesta a tratamiento según esquemas de quimioterapia – INEN-2002/2012.....37
- **Tabla N° 04.** Determinación de la sobrevida de acuerdo a estadio clínico por sexo-INEN- 2002/2012.....46



ÍNDICE DE GRÁFICOS

- **Gráfico N°01.** Distribución del índice pronóstico internacional, según sexo de pacientes con diagnóstico de LCM - INEN – 2002/2012.....38
- **Gráfico N°02.** Distribución del MIPI según sexo en pacientes con LCM – INEN – 2002/2012.....39
- **Gráfico N°03.** Estimación de la sobrevida según el método de Kaplan-Meier, de los pacientes con LCM – INEN – 2002/ 2012.....40
- **Gráfico N°04.** Estimación de la Sobrevida según Sexo comparados con el Test Log Rank – INEN – 2002/ 2012.....40
- **Gráfico N°05.** Estimación de la Sobrevida por edad determinado por el Método Kaplan-Meier – INEN – 2002/2012.....41
- **Gráfico N°06.** Distribución de la Sobrevida según Estado Funcional –INEN – 2002/2012.....42
- **Gráfico N°07.** Distribución de la Sobrevida por Método Kaplan-Meier según la presencia de Síntomas B – INEN – 2002/2012.....42
- **Gráfico N°08.** Estimación de la sobrevida en relación con la presencia de síntomas B por el Test de Log Rank – INEN – 2002/2012.....43
- **Gráfico N°09.** Distribución de la sobrevida según compromiso extranodal- INEN - 2002/ 2012.....44
- **Gráfico N°10.** Distribución de la sobrevida de acuerdo a la presencia de infiltración de médula ósea – INEN – 2002/2012.....45

RESUMEN

Objetivo: El linfoma de células del manto es de curso agresivo, con peor pronóstico, con un curso clínico heterogéneo; por lo se trata de conocer las características más resaltantes que estén relacionadas con el tiempo de sobrevida.

Metodología: Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, y la probabilidad de sobrevida fue analizada por el método de Kaplan-Meier.

Resultados: se llevó a cabo utilizando los datos de 91 pacientes tratados en el Instituto Nacional de Enfermedad Neoplásicas, del 2002 al 2012. Se encontró una mediana de edad de 64 años, a predominio de varones (3,7:1), el sitio primario de presentación fue el ganglionar con 87,9%, el estadio clínico III- IV con el 87% y el 95,7% de estos, presentaron infiltración de médula ósea. El tratamiento de quimioterapia más utilizado fue CHOP; y el 37,9% obtuvieron respuesta completa. Se determinó el IPI, donde el porcentaje más alto fue para los de Alto riesgo con el 39,6% mientras que el MIPI, fue el de Bajo Riesgo con 42,9%. La sobrevida media fue de 24,38 meses con IC al 95%. La presencia de síntomas B otorga una menor sobrevida con una media de 18,4 meses ($p=0,006$), B2MG con 17,6 meses ($p=0,044$) el compromiso extranodal con un media de 18,7 meses ($p=0,003$) y la infiltración de médula ósea con 18,2 meses ($p=0,003$).

Conclusiones: Se concluye que los pacientes con linfoma de células del manto presentan una variedad de características clínicas patológicas que modifican la sobrevida.

Palabras clave: Linfoma de células del manto, características clínico-patológicas, sobrevida.

ABSTRACT

Objective: Mantle cell lymphoma shows aggressive course respect of other lymphomas, with poor prognosis; and has a heterogeneous clinical course, for this reason, this study try to know the characteristics more salient which be related with the overall survival.

Methodology: The study was retrospect, descriptive, transversal; the analyzed of survival was using Kaplan- Meier Method.

Results: the data were collected from registries of patients treated at Neoplastic National Diseases Institute (INEN) during 2002-2012, the patients for this study was 91, average age was 64 years, with a predominance of male (3,7:1); the site primary was ganglionic with 87,9%, Clinic stage more frequently was III-IV with 87% and the 95,7% of all, shows bone marrow infiltrated, The initial treatment used was CHOP, and only the 37,9% obtained a complete response. Was examined the IPI, found an average more high for Risk elevated with 39,6%, while for the MIPI, was Low Risk with 42,9%. Using Kaplan-Meier estimates and the log-Rank test, showed that the media overall survival was 24,38 months (IC-95%). The B symptoms obtained a media of 18,4 months ($p=0,006$), B2MG with 17,6 months ($p=0,044$) the extranodal compromise with a media of 18,7 months($p=0,003$) and the bone marrow infiltrated with 18,2 months ($p=0,003$),

Conclusions: that the patients with mantle cell lymphoma present a variety of characteristics clinical-pathological which modified the overall survival.

Keywords: Mantle cell lymphoma, characteristics clinical and -pathological overall survival.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de las neoplasias hematológicas, en especial los Linfomas No Hodgkin (LNH) de células B, está aumentando en las últimas décadas, encontrándose entre las diez neoplasias comunes, que representa el 3 al 4% de casos diagnosticados anualmente. La frecuencia entre los distintos linfomas en la población también son floridos, y de acuerdo con su geografía, se diferencian considerablemente en la edad de la población afecta y en sus variantes predominantes.

En Estados Unidos y en los grupos socioeconómicos altos son frecuentes estos linfomas, sobretodo, las variantes indolentes, y afectan al grupo etario de adultos mayores. Es así que en EEUU corresponde al quinto cáncer más común y representan un 4% de todos los canceres. La tasa de incidencia anual es de aproximadamente de 19.1 casos por 100000 habitantes. Caso contrario ocurre en Asia y África donde los linfomas de células T son más frecuentes y en los países en vías de desarrollo son frecuentes los linfomas agresivos, predominado en personas jóvenes.

Este estudio se basó en el Linfoma de células del manto (LCM) el cual es poco frecuente entre LNH, representando alrededor del 6 a 7% de los casos anualmente, se puede presentar comprometiendo la médula ósea, bazo, sangre periférica, tracto gastrointestinal y ganglios linfáticos, entre otros. La mayoría de pacientes diagnosticados presentan la enfermedad en estadios clínicos avanzado en el momento del diagnóstico, llegando alrededor de un 80%; involucrando a sitios extra nodales principalmente médula ósea en más del 50%, un componente leucémico en 20-30% de los casos y un curso indolente o moderadamente

agresivo que tiene de 3 a 5 años como mediana de supervivencia, que es mucho más corta comparado con otros linfomas. Este no es un linfoma de crecimiento muy rápido, pero la respuesta al tratamiento quimioterápico es pobre y al parecer incurable. Aunque la variante blastoide y el patrón difuso, presentan un rápido crecimiento con una supervivencia mucho más corta.

El LCM constituye un 2.5% a 4% de todos los en los Estados Unidos, alcanzando cifras de 7 a 9% en Europa. En nuestro país la tasa de incidencia de los LNH es de 3.8% y la mortalidad es de 3.7% (¹). En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el promedio de casos nuevos por año de LNH fue de 204 casos del periodo del 2000 al 2009. En cuanto a la incidencia y mortalidad de LCM, no hay informes completos acerca de la presentación clínico patológico de este linfoma.

El presente trabajo se planteó para conocer las características clínicas de este tipo de linfoma y su relación con factores pronósticos clínicos y biológicos. Se hará énfasis en la asociación de los caracteres clínicos generales de los pacientes y sus implicancias en la supervivencia; ya que en la actualidad en nuestro país no existen datos exactos sobre esta patología por lo que espero sea un aporte y sirva como base para futuros trabajos de investigación.

El pronóstico de los LCM diagnosticado en estadios avanzados es malo; aunque es una entidad poco frecuente, el tratamiento que se ofrece es a título paliativo, es decir, es conocida como incurable.

Este estudio pretende mostrar las características clínico-patológicas y su relevancia en la supervivencia, que podrán ayudar a brindar un rápido diagnóstico conociendo los factores pronósticos dependientes del paciente para un mejor

manejo de la enfermedad, contribuyendo además a incrementar la información estadística de la Institución donde se realiza el estudio y siendo esta centro de referencia nacional, reflejaría indirectamente la prevalencia y sobrevida de dicha enfermedad en nuestro país.

Se planteó como objetivo general: Estudiar las características clínico-patológicas y su implicancia en la sobrevida de los pacientes portadores de Linfoma de Células del Manto diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2002 al 2012. Y como específicos: Conocer las características clínicas de los pacientes portadores de linfoma de células del manto diagnosticados en el INEN durante el periodo 2002 al 2012; conocer las características patológicas de los pacientes portadores de linfoma de células del manto diagnosticados en el INEN durante el periodo 2002 al 2012; conocer los factores pronósticos clínicos y biológicos de los pacientes portadores de linfoma de células del manto diagnosticados en el INEN durante el periodo 2002 al 2012; determinar la sobrevida de los pacientes portadores de linfoma de células del manto diagnosticados en el INEN durante el periodo 2002 al 2012; relacionar las características histopatológicas de la enfermedad con la respuesta al tratamiento instaurado.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Chihara et al. estudiaron un total de 608 pacientes evaluaron la asociación del Ki67 con recaída a nivel del sistema nerviosos central; encontrando que la mediana de tiempo entre diagnóstico y recaída a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) fue de 20.3 meses un análisis univariado relevó varios factores de riesgo incluyendo la variante blastoide, presentación leucemoide. MIPI alto riesgo y conteo de Ki67 alto. El análisis multivariado reveló que un $Ki67 \geq 30$ tuvo significancia por si solo como factor de riesgo para recaída del SNC. Dos años de incidencia acumulada de recaída a nivel del SNC con $Ki67 \geq 30$ fue 25.4% (95%CI: 13.5-39.1). Mientras que en los pacientes con $Ki67 < 30$ fue 1.6% (95% CI: 0.4-4.2). Ninguna de los esquemas de tratamiento utilizado, incluyendo rituximab, citarabina a altas dosis, altas dosis de metotrexate o trasplante autólogo fueron asociados con baja incidencia de recaída a nivel del SNC. La sobrevida luego de presentar la recaída fue pobre, con una mediana de sobrevida de 8.3 meses.²

Zhou et al. en China desarrolló un análisis retrospectivo donde analizaron las características clínicas, terapia y factores pronósticos del LCM, en 68 pacientes admitidos del 2003 al 2013, tuvieron una edad media de 58.5 años, a predominio masculino (2.8:1), 59 pacientes (86.8%) con estadio clínico III/IV. 56 casos (82.4%) con sitio de presentación primaria en nódulos linfoides, 49 casos mostro compromiso extra nodal y 19 casos (38.8%) tuvieron infiltración de médula ósea. Los Pacientes fueron seguidos de 4 a 122 meses. La sobrevida a los 3 y 5 años fue del 78.5% y 64.1%, respectivamente. La sobrevida libre de progresión

(SLP) a los 2 y 3 años fue 41.3% y 23.7%, respectivamente, y la mediana del tiempo de progresión fue 20 meses. El rango de respuesta al régimen CHOP fue superior a otros régimen intensivos ($P = 0.036$). Un análisis univariado mostró que el estadio clínico III/IV, IPI alto riesgo, expresión del Ki-67 alto en más del 30%, DHL elevado, B2MG elevada, variante blastoide, más de 5 sitios nodulares involucrados y falla a la quimioterapia fueron considerados factores negativos. Un análisis multivariado mostro que el conteo de Ki67, DHL y la respuesta a quimioterapia fueron factores que independientemente afectaban la sobrevida. Concluyendo que la mayoría de pacientes con LCM fueron ancianos, varones con estadios clínicos avanzados y con compromiso de médula ósea. Aunque la respuesta al régimen CHOP es superior a una terapia intensiva, el pronóstico de remisión en estos pacientes es pobre. ³

Guevara et al. en Sudamérica, estudiaron los factores pronósticos en pacientes con LNH. Trabajo desarrollado en el Hospital universitario de Colombia entre 2009 al 2012, mediante un estudio descriptivo se estudiaron 40 pacientes comparando la concentración de $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2$ MG) con los factores pronósticos que componen el IPI, determinando la asociación entre el IPI y la concentración de $\beta 2$ MG, infiltración medular, masa voluminosa y expresión de BCL-2 y Ki-67. El 40% de los pacientes pertenecían al grupo de riesgo alto según el IPI; 82.5% expresaron BCL-2 y 61.5% tenían un Ki-67 > 70%. Concluyó que se observa asociación entre la $\beta 2$ MG y el Ann Arbor ($p=0.036$), la $\beta 2$ MG y la infiltración medular ($p=0.003$), y la $\beta 2$ MG y el IPI revisado ($p=0.037$). Concluyendo que es probable que el tiempo de la presentación de los síntomas y el diagnóstico haya favorecido que los pacientes se presentaran en estados avanzados de la enfermedad y como consecuencia, con un pronóstico pobre. Así

mismo, el estudio de la infiltración medular, el porcentaje de expresión de Ki-67 y la concentración de β 2MG favorece a la identificación de pacientes con un pronóstico adverso. ⁴

Leux et al. estudiaron en una población francesa, 135 pacientes diagnosticados entre el 2002 al 2006, encontraron que el 74% fueron varones, la edad media al diagnóstico fue 72 años (rangos de 30-92), EL estadio avanzado se presentó en el 81.5% de los casos y el 55% fueron identificados como de alto riesgo de acuerdo al MIPI. El principal factor pronóstico independiente fue la edad al diagnóstico, estado funcional y el uso de rituximab en primera línea. La mediana de sobrevida fue de 36 meses para los de alto riesgo por MIPI y de 60 meses para los de bajo riesgo. Concluyendo que el LCM pertenece a los LNH agresivos con una media de sobrevida menor a 4 años y demostró que el uso de rituximab ha modificado este valor. ⁵

Hoster et al. confirmaron la validez del MIPI con los datos de 958 pacientes, teniendo la edad promedio de 65 años (entre los rangos de 32 a 87 años). La Sobrevida global a los 5 años en los grupos con MIPI bajo, intermedio y alto riesgo fue 83%, 63% y 34%, respectivamente. El Hazard ratio para SG de los grupos intermedio versus bajo y alto versus intermedio fue 2.1 (CI 95%, 1.5 -2.9) y 2.6 (2-3.3), respectivamente. Se concluyó que existe un factor pronóstico independiente como es el tiempo de falla al tratamiento (TTF) para SG. ⁶

Abrahamsson et al. realizó un estudio donde comparaban la relación de los factores pronóstico y el tratamiento de primera línea recibido en una población de

1389 pacientes, registrados entre 2000 y 2011 en el Registro Suizo y Danes de Linfoma. Se encontró que el género masculino fue asociado a pobre sobrevida en un análisis multivariado; el 3.6% con estadio clínico I/II recibió radioterapia con intento curativo, mostrando una sobrevida global (SG) a los 3 años de 93%; 2.4% pasaron a observación y mostraron una SG a los 3 años de 79.8%; entre los pacientes que recibieron tratamiento sistémico, el esquema CHOP fue el régimen más frecuente en un 37%, seguido por clorambucilo 17%. El uso de rituximab se incrementó significativamente entre el periodo del 2000 al 2005 y del 2006 al 2011 de un 52% a 77% con SG a los 3 años de 57% para los que recibieron rituximab y 40% para el grupo que no recibió rituximab ($p < 0.001$), estableciendo que el uso de rituximab está asociado a la mejoría de SG en pacientes con LCM.⁷

Salek et al. estudiaron la importancia del Ki67, seleccionando 235 pacientes con LCM; determinando en estos el MIPI, sMIPI y Ki67 y en un subgrupo de 155 pacientes tratados con rituximab. MIPI dividió a los pacientes en subgrupo de bajo riesgo (22%), riesgo intermedio (29%) y alto riesgo (49%), con mediana de sobrevida de 105.8 vs. 54.1 vs. 24.6 meses respectivamente ($p < 0.001$), el sMIPI reveló resultados similares. Concluyendo que el Ki67, por sí solo como es un factor predictivo de sobrevida (64.4 vs. 20.1 meses, $p < 0.001$).⁸

Ambinder et al. examinaron la asociación entre el sitio primario de la enfermedad y la sobrevida en pacientes con LCM separándolos por subgrupos con diferentes características. Fueron incluidos 4477 casos, el 19.6% presentó enfermedad extra nodal como sitio primario, siendo el más común el tracto gastrointestinal (GI) 7.8%, cabeza y cuello 6.2% y sistema retículo-endotelial/

hematológico el 3.6%. la población Asiática y los de las islas del pacífico fueron más numerosos que los caucásicos y africanos que presentaron la enfermedad a nivel del tracto GI o en cabeza y cuello ($p < 0.0001$ y $p = 0.002$, respectivamente). La enfermedad avanzada y los síntomas B fueron menos común en estos grupos de pacientes con enfermedad en tracto GI y cabeza y cuello que aquellos que presentaron enfermedad a nivel los nódulos linfoides como sitio primario ($p < 0.0001$, ambos). Una análisis multivariado con el modelo regresión de Cox mostro que los pacientes con enfermedad primaria en GI, y cabeza y cuello tuvieron una sobrevida superior en comparación con los que presentaron enfermedad en nódulos linfoides, con un Hazard ratio 0.75 (CI 95%= 0.62-0.90) y 0.68 (CI 95%=0.55-0.85), respectivamente. En conclusión, el sitio primario de presentación puede ser un importante factor pronóstico para los pacientes con LCM.⁹

Bacallao et al. presentaron un caso clínico del LCM , que llega a afectar a nivel renal en forma de infiltración renal linfomatosa con glomerulonefritis mesangiocapilar, en un varón de 44 años, con cuadro de hematuria, síntomas B y conteo leucocitario normal, llegando al diagnóstico por medio de excéresis de ganglio cervical con CD20 positivo, ciclina D1, CD3 negativo, CD5 positivo, CD43 positivo, Bcl 2 positivo, Ki67 positivo en 10% de las células, CD23 débil, CD 10 negativo, con infiltración de médula ósea. Recibe tratamiento con esquema R-CHOP con respuesta completa.¹⁰

Vogt et al. analizó una población de 47 que presentaron recaída con confirmación citológica y conteo de Ki67, mostro que el 22% de LCM con citología clásica o de células pequeñas se transformaron en variante blastoide durante el

curso de la enfermedad; sin embargo, el 50% con citología blastoide al inicio del diagnóstico recurren como variante clásica. En conclusión, el conteo de Ki67 se incrementó en el tiempo y fue asociado como factor de mal pronóstico para recaídas.¹¹

Todorovic et al. evaluó la significancia pronóstica del índice pronóstico internacional (IPI) de los linfoma de células del manto (MIPI), simplificado (sMIPI) y biológico (MIPIb), correlacionando con el inmunofenotipo, aspectos clínicos y tiempo de sobrevida, seleccionando a 54 pacientes en estadios avanzados, tratados uniformemente con esquema de quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida-Doxorrubicina-Vincristina- Prednisona). Diecisiete pacientes tuvieron estadio clínico IV, 37 presentaron fase leucémica a la presentación. La infiltración difusa de la médula ósea fue verificado en un 68,5%. La localización extra nodal fue de 25.9% que incluían efusión pleural, infiltración palpebral, y gastrointestinal. Todos los pacientes expresaban inmunofenotipo típico de Linfoma de células del manto (LCM): CD19+, CD20+ CD22+, CD5 +, CICLINA D-1 + CD23 -, CD10-. La mediana de sobrevida del grupo entero fue de 23 meses, sin diferencias significativas del estadio clínico IV y los de la fase leucémica. Treinta y dos pacientes (59.3%) respondieron al tratamiento inicial, 9 (16.7%) con respuesta completa y 23 (42.6%) con respuesta parcial. La influencia de un pronóstico negativo en la sobrevida fue por un alto IPI ($p < 0.01$), un alto sMIPI ($p < 0.01$), MIPI ($p < 0.01$), MIPIb ($p < 0.01$), localización extra nodal ($p < 0.01$) y la infiltración difusa de la médula ósea ($p < 0.01$). La evaluación randomizada de los grupos seleccionados mostraron que los pacientes con menor proporción de células CD5+(<80%) se correlacionó con la variante citológica blastoide y tuvo menor

sobrevida en comparación con el grupo que tenía mayor proporción de células CD5+ (>80%) ($p<0.01$). Utilizando la regresión univariada de Cox, probaron que el IPI, sMIPI y MIPIb fueron un importante factor predictivo independiente ($p<0.01$) para la sobrevida en los pacientes tratados en forma uniforme, aunque el sMIPI fue el más significativo ($p<0.01$).¹²

Bao et al. evaluaron 47 casos de LMC para determinar los factores pronóstico de manera retrospectiva. El promedio de edad encontrada fue de 58 años a predominio masculino en la proporción de 3.3:1, 42 casos (89.4%) tuvieron estadio clínico III/IV, 13 casos (27.7%) infiltración de médula ósea, 6 casos (12.8%) linfocitosis, 18 casos (38.3%) con DHL elevada y 28 casos (59.6%) con elevación de B2MG. La edad, infiltración de médula ósea, incremento de DHL y quimioterapia sin rituximab fueron factores de pobre pronóstico. La eficiencia y CR otorgada por la combinación de quimioterapia con rituximab fueron 91.4% y 48.6% respectivamente; se concluyó que la mayoría de pacientes son adultos mayores, varones y usualmente con infiltración de médula ósea y pobre pronóstico. Se concluye que la combinación de quimioterapia con rituximab puede mejorar la sobrevida del paciente.¹³

Ying et al. evaluaron 30 casos de LCM, entre los años 2006 al 2011, encontraron una edad media de 58 años, 23 de sexo masculino, 29 (96.7%) tuvieron estadios avanzados, 11 (36.7%) con compromiso de médula ósea, 9 (30%) con compromiso gastrointestinal y 15 (50%) presentaron esplenomegalia; 18 fueron tratados con R-CHOP, y los otros con otras terapias no convencionales, obteniendo una RC significativa en el grupo que recibió R-CHOP. La sobrevida

libre de enfermedad (SLE) fue más alta en el grupo que recibió R-CHOP y los que tenían bajo Índice Pronóstico Internacional de Linfoma de células del manto (MIPI). La respuesta completa se vio en mayor proporción en aquellos que habían recibido R-CHOP (38.9% vs. 16.7% $p=0.187$) y la supervivencia libre de progresión a los dos años fue de 53% vs. 25% y más alto en pacientes con MIPI bajo (51% para MIPI 0-3, 33% para MIPI 4-5 y 0% para MIPI mayor de 6).¹⁴

Hoster et al. desarrolla el MIPI usando la data de 400 pacientes participantes en ensayos clínicos de la Network European LCM, basados en los rutinarios factores pronósticos obtenidos de estudios previos como son la edad, estado funcional, DHL elevada, leucocitosis, tres grupos de riesgo MIPI fueron definidos con diferentes supervivencias, concluyendo que el MIPI sea considerado como factor pronóstico de los pacientes con LCM.¹⁵

Abrahamsson et al. estudiaron la asociación de los regímenes de quimioterapia con la prolongación de la supervivencia de los pacientes con LCM, investigando los factores pronósticos, incluyeron a todos los pacientes diagnosticados desde el 2000 al 2010 en el Registro de linfoma Suizo, con un total de 785, encontraron que la edad, el estado funcional y los síntomas B presentaron significancia estadística para el tiempo de supervivencia global (SG) realizando un análisis multivariado. Adicionalmente, SG fue mejor para los pacientes diagnosticados durante los últimos años (2006-2010), llegando a un 62% a los 3 años comparado con 47% para los pacientes diagnosticados en los primeros años ($p<0.01$), La razón puede ser debido a la introducción de terapia más específica y más potente.¹⁶

Padilla et al. Realizó un estudio en el Hospital Cayetano Heredia, llevó a cabo el estudio retrospectivo de 433 pacientes con Linfoma no Hodgkin, entre 1998 al 2008; encontrando una edad promedio de 44,8 años, a predominio de varones en un 60,04%. En la estratificación se encontró que presentaban estadios clínicos tempranos (I-II) en un 55,08%, el sitio de presentación más frecuente fue ganglionar en un 55,1%, seguido de gastrointestinal y piel, con 15,2% y 10.8% respectivamente. El LCM estuvo presente en un 0.69%. De los pacientes tratados, 78,12% tuvieron respuesta completa y parcial. Concluyeron que estos pacientes tienen similares características clínicas que los encontrados en otras latitudes.¹⁷

Geisler et al. reclutaron 158 pacientes de un ensayo clínico Nórdico de quimioterapia intensiva como primera línea seguido por alta dosis de quimioterapia y trasplante autólogo mostraron que el MIPI y el MIPI simplificado (sMIPI) fueron predictores de sobrevida significativamente mejores ($p < 0.01$) que el IPI ($p > 0.004$). Se concluyó que incorporando el Ki 67 al MIPI biológico (MIPIb) se pudieron identificar a casi la mitad de los pacientes como de alto riesgo.¹⁸

Beltrán et al. llegaron a estudiar las características clínicas patológicas de linfoma no Hodgkin, donde fueron revisados 1014 casos, diagnosticados durante el periodo de 2002-2006 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins; encontrando 763 (75.2% neoplasias de célula B y 189 (18.6%) neoplasias TNK. Los linfomas indolentes sumaron un 17% y los agresivos 83%. LNH nodales ocurrieron en el 52% y los extra nodales en 48%. Curiosamente el linfoma del manto presentó una baja incidencia, siendo el porcentaje que puede alcanzar de series americanas y europeas de 6%, en este caso alcanzo un porcentaje inferior, mencionando en dicho estudio, que la cifra puede deberse a un sub diagnóstico, puesto que

requiere un marcaje inmunohistoquímico especial y alto entrenamiento para su detección.¹⁹

Hoster et al. utilizaron los datos de 455 pacientes con LCM con estadios avanzados tratados en 3 estadios clínicos, examinando la relevancia del pronóstico del IPI y FLIPI y derivando de estos un nuevo índice pronóstico internacional para pacientes con LCM (MIPI) de sobrevida (SG). Los métodos estadísticos incluyeron la estimación de Kaplan-Meier y el log-rank test para evaluar el IPI y FLIPI y la regresión múltiple de Cox para el desarrollo del MIPI. El IPI y FLIPI mostraron pobre separación de las curvas de sobrevida. De acuerdo al MIPI los pacientes fueron clasificados como bajo riesgo (44%, con mediana de sobrevida no evaluada), riesgo intermedio (35%, SG 51 meses), y alto riesgo (21%, 29 meses), basados en 4 independientes factores pronósticos: edad, estatus performance, DHL y conteo de leucocitos. El índice de proliferación celular (Ki67) tuvo un análisis como un importante marcador biológico una fuerte relevancia adicional al pronóstico. Este estudio concluyó que el MIPI es el primer índice pronóstico para los pacientes con LCM y puede servir como una herramienta importante para la decisión terapéutica en pacientes con estadios avanzados.²⁰

Hoster et al. analizaron el valor pronóstico del Ki67 en 249 pacientes con LCM en estadios avanzados, mostrando alta relevancia pronóstica en la sobrevida (Riesgo relativo 1.27 para un Ki67 mayor al 10%, $p < 0.001$) independientemente de otros factores pronósticos. Se dividió en tres grupos diferentes según Ki67, menor del 10%, entre el 10 y 30%, y mayor de 30% mostrando significancia

estadística en la sobrevida en pacientes tratados con CHOP ($p=0.001$) al igual que en los tratados con CHOP en combinación con terapia anti CD-20 (R-CHOP, $P=0.013$). Concluyendo, al igual que en trabajos anteriores la importancia pronóstica del Ki67.²¹

Râty et al. encontraron que aproximadamente el 20% de los pacientes con LCM presentan la variante blastoide al momento del diagnóstico, por lo que se estudió la incidencia y factores predictivos de la transformación a la variante blastoide, con una muestra de 52 pacientes que al momento del diagnóstico presentaron la variante común de LCM y tuvieron una o más biopsias en el transcurso de la evolución de la enfermedad. La transformación blastoide ocurrió en 18 (35%) pacientes. El mínimo riesgo estimado de transformación fue de 42% a los 5 años de seguimiento. Al momento de la transformación todos excepto dos pacientes presentaron linfoma sistémico en fase leucémica encontrado en sangre periférica. La mediana de sobrevida después de la transformación fue de 3.8 meses en comparación a 26 meses de los pacientes que no sufrieron transformación ($p<0.01$). La leucocitosis, una elevada DHL sérica y un alto índice de proliferación mitótica (diagnosticado por conteo de Ki67) estuvieron asociados con el incremento del riesgo de transformación blastoide y un elevado DHL sérico y leucocitosis en sangre periférica con un corto intervalo de transformación. Concluyendo que la transformación blastoide no es raro en pacientes con LCM durante la evolución de la enfermedad. Una elevada DHL sérica, Ki67 alto y leucocitosis son predictores para alto riesgo de transformación blastoide en LCM.²²

Decaudin et al. Revisaron 45 con diagnóstico de células del manto (LCM). La histopatología fue difusa en 95%, 8 casos presentaron células blastoides y CD5 positivo fue observado en 28/34 casos. Las características de los pacientes fueron: edad media de 59 años, síntomas B en 38%, 87% en estadio clínico III/IV, infiltración de médula ósea en 67% con células leucémicas en sangre periférica en 24%. Cuarenta y cuatro pacientes fueron tratados con quimioterapia y 7 recibieron radioterapia. La respuesta completa (RC) tuvo un rango de 58%. De los 26 pacientes con respuesta completa, 19 presentaron recaída a los 15 meses. Se encontró un periodo libre de enfermedad de 42% y tiempo de supervivencia de 73% a los 3 años. Concluyeron que el tiempo de supervivencia fue relacionado a la infiltración hepática y de médula ósea, la presencia en sangre periférica de células leucémicas y la falta de una respuesta completa.²³

1.2 BASES TEÓRICAS

1.2.1 LINFOMA NO HODGKIN

El término de Linfoma No Hodgkin (LNH) comprende un conjunto de enfermedades que comparten un origen común con el sistema linfóide, 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 quimioterapia.^{1,24,25,26,27}

1.2.1.1 Epidemiología

La incidencia del LNH es muy variable entre unos países y otros, pero se aprecia un aumento global y progresivo en el mundo. 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 . El cálculo del número de casos nuevos y defunciones por LNH en los Estados Unidos en 2015 es casos nuevos: 71,850 y defunciones: 19,790 . 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 EEUU. 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. ^{1,6,7,28,31}

1.2.1.2 Presentación

La historia clínica de los pacientes afectos de LNH vendrá determinada por el subtipo histológico y por los territorios que se vean afectados. ^{25,27}

- **LNH ganglionares**

Constituyen el 60%-80%, se manifiestan en forma de adenomegalias indoloras.

- **LNH extra ganglionares**

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), los linfomas cutáneos (8%), glándulas salivares (5%), hueso (5%), pulmón (4%), tiroides, mama, testículo, etc.

1.2.1.3 Estadificación

Se utiliza la clasificación de Ann Arbor (Cuadro N°01), ofrece información descriptiva de la extensión de la enfermedad y establece un lenguaje común.

CUADRO N° 01. 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 extra linfática 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 extra linfática localizada (III-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES).
Estadio IV:	Afectación diseminada de uno o más órganos extra linfáticos, 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.

1.2.1.4 Factores Pronósticos

Los factores pronósticos de los LNH pueden dividirse en tres grandes grupos (^{33,34,35}):

- **Factores pronósticos dependientes del tumor**
 - Subtipo histológico: Es el factor pronóstico más importante de los LNH.
 - Fracción del crecimiento que ha demostrado su valor pronóstico. Su nivel de actividad se relaciona inversamente con el pronóstico.
- **Carga tumoral**
 - Extensión de la enfermedad: se realiza mediante la clasificación Ann Arbor.

- Síntomas B: Su papel como factor pronóstico en los LNH es controvertido.
- Infiltración ósea o sistema nervioso central implica un pronóstico adverso.
- Enzima láctico deshidrogenasa (DHL): parece depender directamente de la producción por parte de las células tumorales.
- Beta-2-microglobulina (b2MG): Se relaciona con la masa tumoral presente por lo que tiene importancia pronóstica.
- **Factores pronósticos dependientes del paciente**
 - Edad: Es un factor pronóstico importante e independiente
 - Estado general: Es uno de los factores con mayor influencia pronóstica independiente (Cuadro N°02).

CUADRO N° 02. ESCALA DEL ESTADO FUNCIONAL: ECOG

Escala de ECOG	Definición
0	Asintomático
1	Sintomático. Deambulación plena.
2	Sintomático. En cama menos del 50% del día
3	Sintomático. En cama más del 50% del día pero no postrado.
4	Postrado

1.2.1.4.1 Índices pronósticos

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 (Cuadro N° 03).^{33,34,35}

CUADRO N° 03. ESCALA DEL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL: IPI

Variables	Puntaje 0	Puntaje 1
Edad	< 60 años	>60 años
Estadio Ann Arbor	I-II	III-IV
N° áreas extra ganglionares	0-1	>= 2
Estado funcional (ECOG)	0-1	>=2
DHL	Normal	Elevada

Se definieron 4 grupos según la puntuación obtenida:

- Riesgo bajo: puntuación 0-1 Riesgo intermedio bajo: puntuación 2
- Riesgo intermedio alto: puntuación 3 Riesgo alto: puntuación 4-5

1.2.2 LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

La combinación de datos clínicos, hallazgos morfológicos y características inmunofenotípicas permiten arribar a un diagnóstico en la mayoría de los procesos linfoproliferativos crónicos B. No obstante, el mismo sigue siendo incierto en un pequeño porcentaje de casos, como el que se presenta con algunas neoplasias B CD5+. El LCM fue originalmente reconocido en 1980 por Tolksdorf y col. sobre la base de sus características citomorfológicas, las cuales en algunos aspectos semejan a las de los centrocitos de centros germinales reactivos. Después de detectarse la translocación t (11; 14) característicamente asociada con este linfoma y basado sobre los demás análisis morfológicos, Banks y col,

propusieron en 1992 el término “linfoma de células del manto” para esta entidad de linfomas malignos hoy día ampliamente aceptada. Posteriormente varios grupos establecieron a mediados de la década de los 90’, a la ciclina D1 como el inmunomarcador de esta entidad.^{36,37,38,39}

Se presenta en estadios avanzados (III/IV) con adenopatías generalizadas, hepato-esplenomegalia e infiltración de médula ósea. El compromiso de sangre periférica se observa en un 25% de los casos, y de los sitios extra nodales el tracto gastrointestinal es el más comúnmente afectado.⁴⁰

1.2.2.1 Epidemiología

El LCM corresponde a entre un 3 a 6 % de todos los LNH, su incidencia se estima entre 3000 a 4000 nuevos casos anuales en EEUU, predomina en hombres (3:1), con una edad al diagnóstico de 60 a 65 años, presencia frecuente de linfadenopatía no bultosa generalizada, compromiso extra nodal y estadio Ann Arbor avanzado, la afectación gastrointestinal se ha reportado en el 10-25% de los pacientes, tanto en el momento de la presentación como durante el curso de la enfermedad, en cambio la afectación del sistema nervioso central, que puede ocurrir en el 10-20% de los casos suele ser un evento tardío en la evolución de la neoplasia. Además se describe el compromiso de médula ósea en >50% de los pacientes, un componente leucémico en 20-30% de los casos y un curso clínico indolente o moderadamente agresivo con una mediana de supervivencia de 4 a 5 años. Estudios epidemiológicos muestran mayor incidencia en caucásicos en comparación con las demás etnias. No existen datos acerca de la frecuencia ni características del LCM en la población peruana. Consolidando los datos se concluye que las localizaciones más frecuentes son: ganglios linfáticos (80.4%),

aparato gastrointestinal (7.8%) y cabeza y cuello (6.2%); aproximadamente 75% de los casos se diagnostica en estadios avanzados. Los tratamientos más prescritos en casos de afectación a cabeza y el cuello son la intervención quirúrgica o la radioterapia.^{31,40-43}

Aunque este tipo de linfoma puede ser agresivo, existe un subgrupo de pacientes con curso clínico indolente que manifiestan enfermedad estable sin necesidad de tratamiento en un periodo variable y que, por lo general, pueden sobrevivir más de 10 años.

1.2.2.2 Histopatología

El inmunofenotipo es bastante característico. Por inmunohistoquímica (IHQ) se observa marcación positiva para CD45, CD20, CD5 y bcl-2, y negatividad con CD10 y CD23. Presenta además una tinción nuclear con el anticuerpo monoclonal ciclina D1 (cD1), cuya sobreexpresión se debe a la presencia en estos linfomas de la translocación t(11;14)(q13;q32). Si bien esta marcación es altamente específica y sensible, la cD1 es muy lábil, y puede verse afectada por la fijación o el procesamiento.^{44,45,46}

- **Ganglio linfático**

- Patrones arquitecturales: Los ganglios linfáticos afectados muestran una arquitectura borrada por una proliferación linfoide atípica, que puede adoptar tres patrones de crecimiento: zona del manto, nodular o difuso (fig. 1).⁴⁷

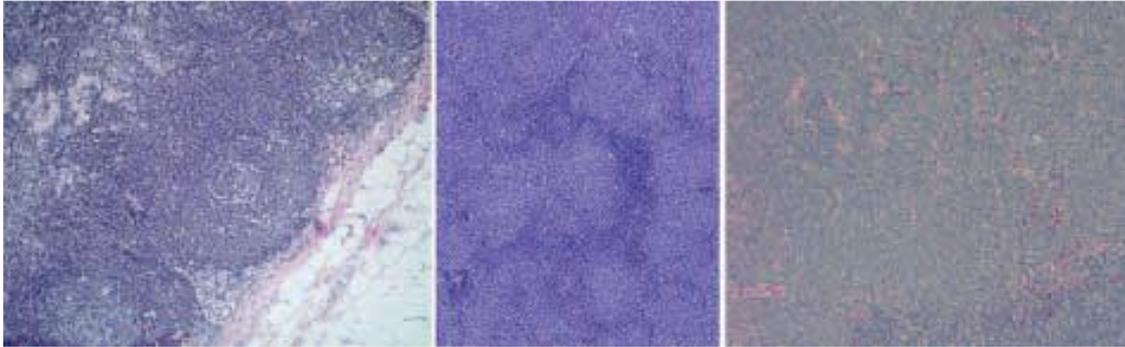


Fig. 1: Patrones arquitecturales en el linfoma de células del manto. (A) Patrón de zona del manto: Las células tumorales expanden la corona de células del manto, que rodea a los centros germinales reactivos. (B) Patrón nodular: Los nódulos están compuestos por células tumorales sin evidencia de centros germinales residuales. (C) Patrón difuso: El ganglio linfático está difusamente infiltrado por las células tumorales.

- Variantes citológicas: Se han descrito dos variantes citológicas principales de LCM: típica y blastoide (Cuadro N° 04). El término blastoide incluye las variantes blástica y pleomórfica, previamente reconocidas, que pueden representar los extremos de un espectro morfológico, puesto que en algunos casos se pueden observar áreas de transición entre estos subtipos. ^{47,48}

- **Características específicas del LCM en médula ósea y sangre periférica.**

La infiltración de la Médula ósea (MO) tiene lugar en alrededor del 60- 90%. El patrón infiltrativo puede ser nodular, intersticial o paratrabecular, aunque la mayoría de las biopsia muestran una combinación de los diversos patrones. En la

mayoría de los casos la morfología es idéntica en la observada a nivel ganglionar, con ausencia de centros de proliferación y células grandes transformadas.

La expresión hemoperiférica en el LCM se caracteriza por la presencia de linfocitos atípicos polimorfos.^{48,49}

CUADRO N° 04: VARIANTES CITOLÓGICAS DEL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

<p>Típica o clásica</p> <p>Proliferación monótona de células linfoides de tamaño pequeño-intermedio</p> <p>Núcleos con contornos levemente hendidos y ausencia de nucleolos</p> <p>Variante de célula pequeña con núcleos redondeados imitando a la LLC</p> <p>Ausencia de centroblastos, prolinfocitos, o parainmunoblastos</p>
<p>Blástica</p> <p>Células de tamaño intermedio</p> <p>Núcleos redondeados con cromatina finamente dispersa.</p> <p>Nucleolos inconspicuos</p> <p>Índice mitótico muy elevado</p>
<p>Pleomórfica</p> <p>Células de tamaño intermedio-grande</p> <p>Núcleos irregulares con cromatina dispersa y a veces pequeño nucléolo</p> <p>Índice mitótico elevado</p>
<p>Variante de tipo Zona Marginal</p> <p>Células tumorales con citoplasma amplio y pálido. El núcleo puede mostrar morfología típica o blastoide.</p>

1.2.2.3 Factores Pronósticos

El índice Pronóstico Internacional (IPI) y el índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular (FLIPI) han sido utilizados en LCM, pero no permiten una buena separación de las curvas de supervivencia. Hoster y col., han descrito un nuevo score pronóstico, llamado Índice Pronóstico Internacional para LCM (MIPI) (Cuadro N° 05,06). Las variables incluidas son edad, performance status, LDH, y recuento de leucocitos. El índice proliferativo medido por el índice mitótico y el Ki67, es uno de los factores con mayor impacto pronóstico en LCM, encontrándose frecuentemente elevado en las variantes blásticas y pleomórficas. El MIPIb incorpora el Ki67, como variable biológica asociada, pero formando parte de una fórmula compleja. Los autores han propuesto una versión simplificada del MIPI.^{46,47}

CUADRO N° 05: ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL DEL LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO: MIPI SIMPLIFICADO

Puntos	Edad (años)	ECOG	DHL/LSN	Leucocitos/mm3
0	<50	0-1	<0.67	<6,700
1	50-59	-	0.67-0.99	6,700-9,900
2	60-69	2-4	1-1.49	10,000-14,999
3	>= 70	-	>1.5	>=15,000

CUADRO N° 06: MIPI GRUPOS PRONÓSTICOS

Grupo de Riesgo	Puntos	% de pacientes	Mediana de SG
Bajo	0-3	44	No alcanzada. (60% vivos a los 5 años)
Intermedio	4-5	35	51 meses
Alto	>5	21	29 meses

1.2.2.4 Diagnóstico

El diagnóstico del LCM es hecho de la biopsia de nódulos linfáticos, aspirado de médula ósea u otros tejidos afectados, y por sangre periférica.⁴⁶

- Deberá obtenerse tejido (ganglio linfático) o MO para identificar la translocación t(11;14)(q13;q32) (ciclina D1) de preferencia por FISH.
- La inmunohistoquímica deberá incluir ciclina D1 además de CD20, CD5, CD23 y FMC-7 cuando sea posible.
- Debe especificarse la variante morfológica de que se trate (blastoide, pleomórfica, células pequeñas o tipo zona marginal).

1.2.5.5 Tratamiento

En la actualidad no existe ningún tratamiento que pueda ser considerado estándar para el LCM en primera línea ni en recaída⁴⁷. Ver Cuadro N°07.

- **Rituximab**

El anticuerpo monoclonal anti-CD20 se ha utilizado como monoterapia en el LCM tanto en primera línea como en el tratamiento de recaídas, con una tasa de respuestas del 27-38% y menos de un 5% de RC. Por el contrario, utilización en combinación con regímenes de poliquimioterapia para la inducción a la remisión ha permitido incrementar notablemente la tasa de respuestas globales y RC, por lo que actualmente forma parte de la mayoría de esquemas terapéuticos.

- **Tratamiento de 1ra línea**

La calidad de la remisión es un factor pronóstico importante en términos de supervivencia global. Por esta razón, el objetivo del tratamiento de primera línea debe ser alcanzar la remisión completa a nivel clínico y si es posible a nivel molecular.

- R-CHOP: convencional no es recomendado como único tratamiento . El R-CHOP-21 x 6-8 ciclos logra un 50% de RC y una mediana de SLP de 16 meses cuando es utilizado como único tratamiento. No tiene potencial de curación. De acuerdo a los resultados no satisfactorios alcanzados con R-CHOP se han desarrollado esquemas de inducción a dosis intensificadas.
- Inducción a dosis intensificadas más TAMO: HyperCVAD-MTX/AraC más Rituximab . Mejor porcentaje de RC que R-CHOP (87% vs 50%). Con un seguimiento de 10 años la mediana de supervivencia global no es alcanzada. La toxicidad hematológica es el efecto adverso más significativo con alta incidencia de neutropenia y trombocitopenias grado III/IV. R-HyperCVAD MTX/AraC puede ser utilizado como tratamiento de primera línea en pacientes jóvenes. Se recomienda reducir el número de ciclos a dos fases A y dos B si se planea consolidar con un trasplante autólogo de médula ósea.
- Esquema: R-CHOP más 3 R-DHAP (alternados) + TAMO. SLP del 68% a 2 años. La inclusión de Ara-C en altas dosis mejora el porcentaje de RC. La necesidad de administrar los ciclos de R-CHOP están en discusión y bajo evaluación en el protocolo LyMa. El esquema R-CHOP más 3 R-DHAP + TAMO es una alternativa terapéutica válida para pacientes jóvenes con LCM. Los esquemas de inducción deberían incluir altas dosis de Ara-C.

CUADRO N° 07: TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

R-CVP	Rituximab 375 mg/m ² IV D 0 Ciclofosfamida 750 mg/m ² IV D 1 Vincristina 1.4 mg/m ² IV D 1 Prednisona 40 mg/m ² VO D 1-5
R CHOP	Rituximab 375 mg/m ² IV Ciclofosfamida 750 mg/m ² IV D 0 Vincristina 1,4 mg/m ² IV D 0 Doxorrubicina 50 mg/m ² IV D 0 Prednisona 100 mg VO D 1-5 Cada 21 días
R-FND	Rituximab 375 mg/m ² IV D 0 Fludarabina 25 mg/m ² /día IV D 1-3 Mitoxantrona 10 mg/m ² /día IV D 1 Dexametasona 20 mg/día VO D 1-5
ESHAP	Etopósido 50 mg/m ² IV D 1-4 Solumedrol 500 mg IV D 1-4 Cisplatino 25mg/m ² IV D 1-4 Ara C 2000 mg/m ² IV D 5
MINE	Ifosfamida 1330 mg/m ² IV continuo día 1 al 3 Mesna 1330 mg/m ² IV continuo día 1 al 3 Mitoxantrona 12 mg/m ² IV D 1 Etopósido 100 mg/m ² IV D1-3

1.3 DEFINICIONES CONCEPTUALES

- **Linfoma de células del manto (LCM):** Se trata de una neoplasia de células neoplásicas monomorfas de fenotipo B. Las células neoplásicas proceden de la zona del manto de los folículos linfoides. La expresión de la proteína intranuclear ciclina D1, que es el *gold estándar* para establecer el diagnóstico de LCM.
- **Índice pronóstico:** 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.
- **Ki 67:** es la actividad del anticuerpo monoclonal Ki67, que reacciona con un antígeno nuclear de las células en proliferación. También conocido como índice de proliferación mitótica.
- **Deshidrogenasa láctica (DHL):** se mide con mayor frecuencia para verificar daño tisular. La enzima de deshidrogenasa láctica se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, El incremento de la DHL refleja varios fenómenos tales como: actividad osteoblástica, hemolisis, daño y necrosis celular, proliferación neoplásica, etc.
- **Beta 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 b-2-microglobulina.
- **Sobrevida global.** Es el periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

2.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo será Retrospectivo, Observacional, Descriptivo, Transversal.

2.2 UNIVERSO Y MUESTRA

La población del estudio está conformada por pacientes con el diagnóstico de Linfoma de células del Manto atendidos en el INEN durante el periodo del 2002 al 2012 y que cumplan los siguientes criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con confirmación histológica completa de Linfoma de células del manto en el INEN. Las técnicas histológicas empleadas fueron microscopía óptica y la inmunohistoquímica, por el patólogo certificado de la institución.
- Pacientes mayores de 18 años.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con tratamiento previo en otra institución.

El presente estudio no cuenta con una muestra ya que se trabajará con la totalidad de los pacientes que cumplan los criterios arriba mencionados durante el periodo 2002- 2012.

2.3 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica a utilizar es observacional descriptivo utilizando una matriz de análisis, que serán recolectados e ingresados por el investigador. El instrumento de recolección de datos consistió de una ficha (ver Anexo 2). Las variables

consideradas para el estudio (incluidas en la ficha de recolección de datos) así como la operacionalización de las mismas.

El presente trabajo se ejecutará de la siguiente manera:

- Revisión de la historia clínica.
- Llenado de la ficha de recolección de datos.
- Vaciado de la información en un programa estadístico.

2.4 PROCESAMIENTO Y PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para el análisis de los datos, en primer lugar estos serán vaciados en el programa estadístico SPSS versión 17.0 y en hoja de cálculo Excel. En el presente estudio la variable dependiente es el tiempo de sobrevida, que es estimada desde la fecha del diagnóstico histológico hasta la fecha del último control, la cual será trabajada bajo el método de Kaplan-Meier y para su comparación con las características clínica y patológicas consideradas pronósticas se utilizó el método de log Rank. El resto de variables cualitativas y cuantitativas se realizó promedios y se obtuvo la media y en algunos casos la mediana para su comparación.

2.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo no irrumpe ningún código de ética, ya que no se menciona los nombres de los pacientes analizados, ni se expone algún aspecto de su vida íntima. Por tal motivo, se obtuvo la autorización del comité de ética de la institución donde se desarrolla el estudio de investigación, para la revisión de las Historias clínicas, las cuales fueron trabajadas dentro del ambiente hospitalario de archivo, donde no se permitió el fotocopiado total o parcial de estos. Además, en la recolección de la información (Anexo N°01), no será redactado los nombres ni DNI de los pacientes.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

El presente estudio retrospectivo, fue realizado en la ciudad de Lima, Perú, donde fueron identificados 102 pacientes con el diagnóstico de Linfoma de Células del Manto tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre los años 2002 al 2012, con datos de seguimiento hasta enero del 2014. Según el material histopatológico, presentaban morfológicamente linfoma de células del manto, pero en algunos casos la inmunohistoquímica no marcaba para Ciclina D-1, no contando con un método de comprobación en esa institución hasta ese entonces. Por lo que solo se consideraron para nuestro estudio 91 pacientes que presentaban inmunohistoquímica para linfoma del manto con Ciclina D-1 positivo. Las características clínicas y patológicas de los pacientes es mostrado en la tabla N°01. Se toma característica epidemiológicas y clínicas las como variables en ella descritas, las cuales tiene implicancia en la sobrevida. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 64 años, y la media 63,09, con un rango de 40 a 86 años. El género predominante fue de varones con un 79%(72) y mujeres con 21%(19), La relación varón/mujer fue de 3,7:1. La mediana de edad de los varones fue de 64 años entre los rangos de 40 a 86 años; y de las mujeres, 60 años de mediana entre los rangos de 43 a 86 años.

TABLA N°01. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE PACIENTES CON LCM – INEN -2002/2012

CARACTERISTICAS	N° Total=91	%
EDAD (años)		
<60	34	37%
≥60	57	63%
SEXO		
FEMENINO	19	21%
MASCULINO	72	79%

<i>(CONTINUACIÓN)</i>		
ECOG (Estado Funcional)		
0	6	7%
1	51	56%
2	21	23%
3	12	13%
4	1	1%
ESTADIO CLINICO		
I	3	3%
II	9	10%
III	9	10%
IV	70	77%
DESHIDROGENASA LÁCTICA		
<0.67	64	70%
0.67-0.99	17	19%
1.00-1.50	6	7%
>1.50	4	4%
BETA 2 MICROGLOBULINA		
NORMAL	49	54%
ELEVADO	42	46%
COMPROMISO EXTRANODAL		
NO	22	24%
SI	69	76%
ANATOMIA PATOLOGICA		
BLASTOIDE	12	13%
CLASICO	72	79%
NODULAR	5	5%
PLEOMORFICO	2	2%
Ki67 (Indice de proliferación)		
<10	16	18%
11-29	17	19%
≥30	58	64%
IPI (Indice Pronóstico Internacional de LNH)		
Bajo	9	10%
Intermedio Bajo	19	21%
Intermedio Alto	27	30%
Alto riesgo	36	40%

<i>(CONTINUACIÓN)</i>		
MIPI (Índice pronóstico de LCM)		
Bajo	39	43%
Intermedio	29	32%
Alto	23	25%

TRATAMIENTO		
Ciclofosfamida via oral	2	2%
CHOEP-14	10	11%
CHOP	48	53%
CVP	6	7%
DHAP	1	1%
ESHAP	2	2%
HyperCVAD	2	2%
RITUXIMAB + CHOP	5	5%
RITUXIMAB + HyperCVAD	1	1%
SIN TRATAMIENTO	14	15%

Fuente: Historia Clínica INEN 2002-2012

El sitio primario de presentación más común fue el compromiso ganglionar en un 87,9% (83), ver tabla N° 02. Los pacientes que presentaron compromiso del tracto gastrointestinal (3 pacientes) fueron sometidos a colonoscopia baja, ya que fue a nivel de colon y recto.

Tabla N° 02. SITIO DE PRESENTACIÓN PRIMARIA AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON LCM- INEN- 2002/2012

Sitio de presentación primaria	N° pacientes	Porcentaje
Ganglio cervical	13	14.3%
Ganglio Axilar	7	7.7%
Ganglio Inguinal	23	25.3%
Ganglio Retroperitoneal	37	40.7%
Ganglio Mediastinal	3	3.3%
Tracto gastrointestinal	3	3.3%
Sangre periférica	4	4.4%
Pleural	1	1.1%
TOTAL	91	100.0%

Fuente: Historias Clínicas – INEN 2002-2012

El tamaño tumoral se evaluó en 84 pacientes, el cual estuvo comprendido de 1 a 22cm, teniendo los que presentaron masa bulky un 16,6%(14) los cuales todos fueron varones.

En cuanto al compromiso extranodal, 69 pacientes tuvieron algún o varios compromisos extranodales; 67 pacientes (73,6%) presentaron infiltración de médula ósea, 15 (16,4%) presentaron derrame pleural, 4 (4,4%) compromiso en sangre periférica, 3(3,2%) infiltración del tracto gastrointestinal 1(1,1%) presentó ascitis, del total de pacientes.

La estirpe blastoide solo se encontró en 12 pacientes (13%), y solo 2 de ellos no presentaron infiltración de médula ósea.

El estadio clínico más frecuente, según Ann Arbor, fue el estadio clínico avanzado (III-IV) con el 87% (79 pacientes), mientras que los estadios tempranos se presentaron en un 13%. Los síntomas B se presentaron en 35 pacientes (38,4%) y el 100% de estos, tenían un estadio clínico IV. De los 70 pacientes en estadio clínico IV, 67 (95,7%) presentaron infiltración de médula ósea, 3 (4,3%) presentaron infiltración del tracto gastrointestinal.

El tratamiento de quimioterapia de primera línea instaurado, fue diverso, dependiendo de estado funcional, exámenes de laboratorio basales, el médico tratante, que no se han determinado en este estudio. En la tabla N°8 se muestran los diferentes esquemas utilizados; pero hubieron pacientes que no tuvieron indicación de quimioterapia por el estado de gravedad en el que vinieron y en otros casos por negativa del paciente, y las razones tampoco fueron determinadas en este estudio. Es así que solo recibieron tratamiento 77 pacientes (84,5%). Lo mismo sucedió en la evaluación de la respuesta de la quimioterapia, se evaluó la respuesta a la primera línea de quimioterapia en 66 pacientes, de los cuales 25

(37,9%) obtuvieron respuesta completa, 19 (28,8%) respuesta parcial, 5 (7,6%) enfermedad estable y 17 (25,7%) progresión de enfermedad. Según la terapia recibida, ver tabla N°03. Se instauró a 2 pacientes el régimen HyperCVAD (Metotrexate, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, citarabina-C, prednisona), cuya respuesta no fue evaluable por fallecimiento luego del primer curso por toxicidad severa. El esquema HyperCVAD + Rituximab, recibe 1 paciente con respuesta al tratamiento de enfermedad estable; 1 paciente recibe el esquema DHAP (Ciclofosfamida, prednisona, doxorubicina, vincristina), cuya respuesta no fue evaluable por abandono del tratamiento. El esquema Ciclofosfamida vía oral se instauró a 2 pacientes a título paliativo, quienes presentaron progresión de enfermedad. Se halló que el esquema más frecuente utilizado es el CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona), seguido del esquema CHOEP-14 (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etoposido, Vincristina, Prednisona) en un 65% y 15% respectivamente.

TABLA N° 03. RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA - INEN 2002/2012

	CHOP		R-CHOP		CHOEP-14		CVP		ESHAP	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
RC	21	48.8%	1	25.0%	3	30.0%	0	0.0%	0	0.0%
RP	10	23.3%	2	50.0%	4	40.0%	3	75.0%	0	0.0%
EE	3	7.0%	1	25.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
PE	9	20.9%	0	0.0%	3	30.0%	1	25.0%	2	100.0%
Total	43		4		10		4		2	

RC: respuesta completa, RP: Respuesta Parcial, EE: Enfermedad Estable, PE: Progresión de enfermedad.

Fuente: Historias clínicas –INEN 2002-2012.

El índice pronóstico internacional (IPI) se dividió en 4 grupos: Bajo, Intermedio Bajo, Intermedio Alto y Alto distribuidos con el 9,9%, 20,9%, 29,7% y 39,6% respectivamente; y el MIPI en 3 grupos: Bajo, Intermedio y Alto con el 42,9%, 31,9% y 25,3% respectivamente. Se determinó también la relación del IPI de acuerdo al sexo, ver Gráfico N°01, al igual que para el MIPI, ver gráfico N°02.

GRÁFICO N°01. DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL, SEGÚN SEXO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LCM- INEN 2002/2012.

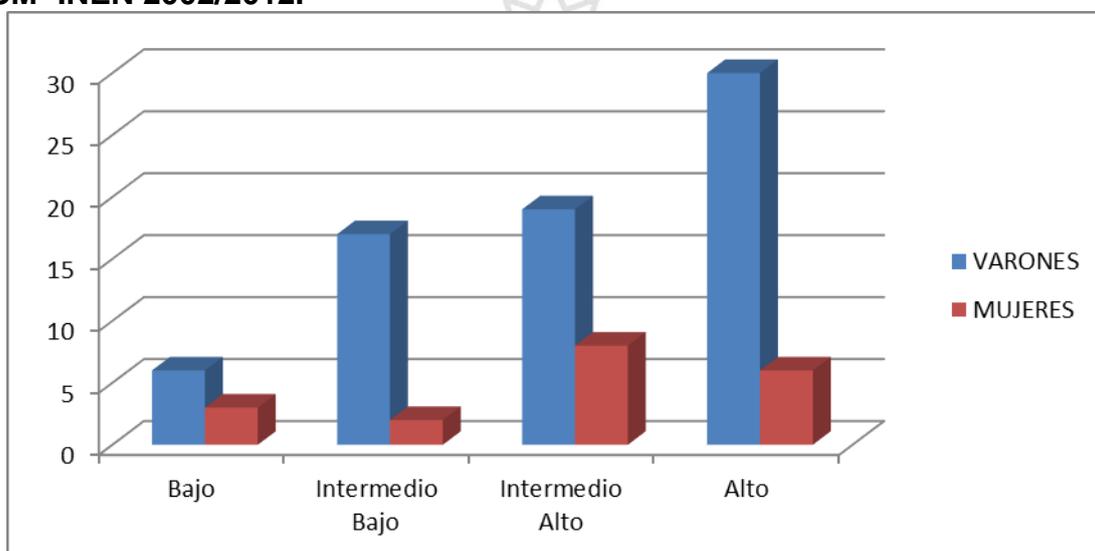


Gráfico N°01: La distribución de IPI en varones fue: bajo=6(8,3%), intermedio bajo=17 (23,6%), intermedio alto= 19 (26,4%), alto= 30 (41,7%). La distribución en mujeres: bajo=3(15,8%), intermedio bajo=2 (10,5%), intermedio alto=8 (42,1%), alto=6 (31,6%).

Fuente: Historias clínicas-INEN 2002-2012.

Se puede observar que en el grupo de varones es predominante el grupo de alto riesgo con la escala IPI, en cambio, la predominancia es en el bajo riesgo con la escala MIPI.

GRÁFICO N°02: DISTRIBUCIÓN DEL MIPI SEGÚN SEXO EN PACIENTES CON LCM - INEN – 2002/2012

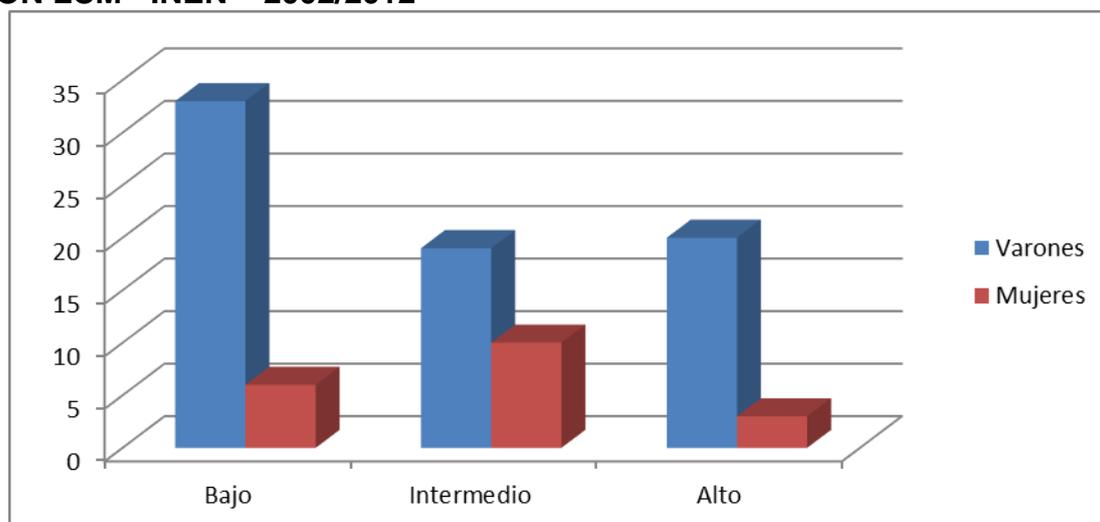
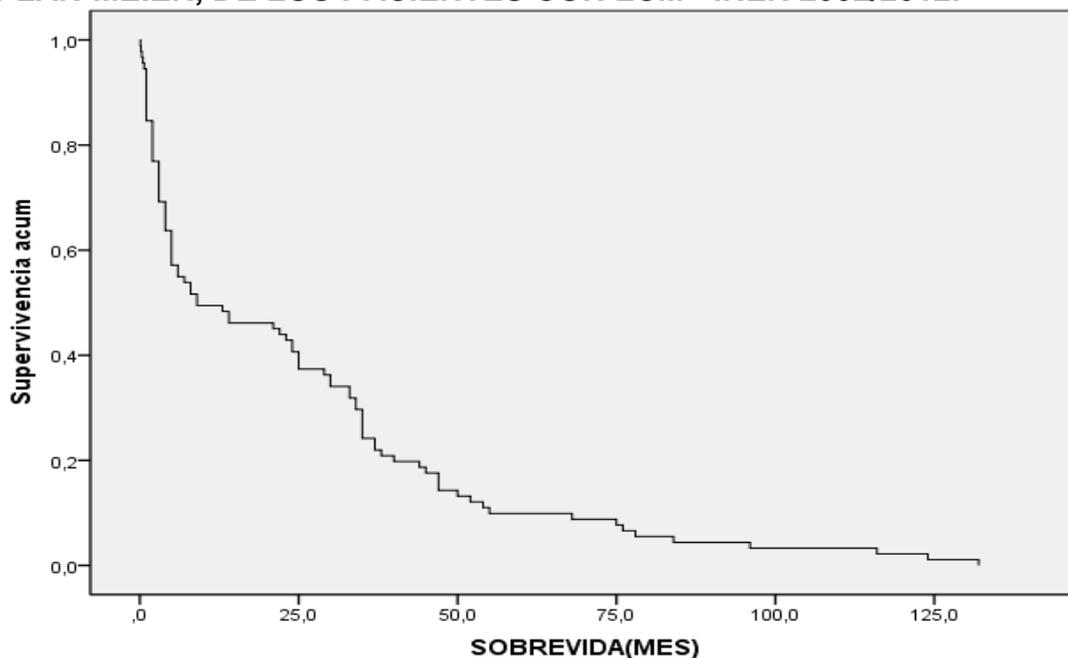


Gráfico N°02: La distribución de MIPI en varones fue: bajo=33 (45,8%), intermedio=19(26,4%), alto=20(27,8%) y en mujeres fue: bajo= 6(31,6%), intermedio=10 (52,6%) y alto=3(15,8%).

Fuente: Historias clínicas-INEN 2002-2012.

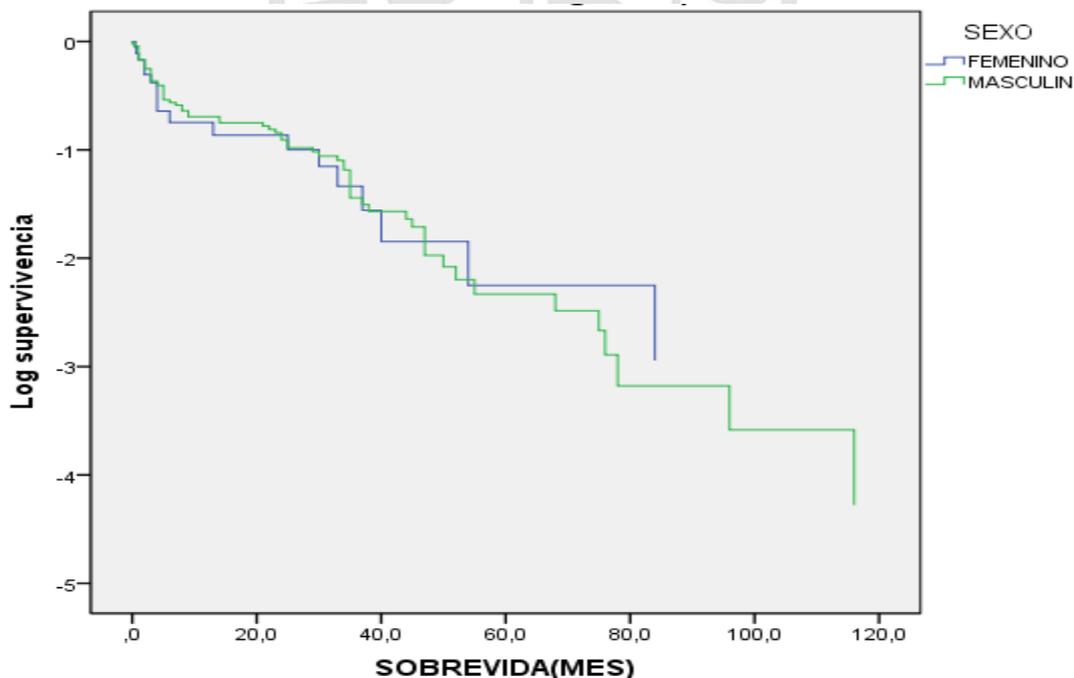
Se encontró que fallecieron 78 (85,7%) pacientes con una media de 18,63 que van en rangos de 3 días a 84 meses y 13 (14,3%) con una media de seguimiento de 58,84 que van de los 5 a 132 meses. Utilizando el método de Kaplan-Meier se halló que la media de la sobrevida global fue de 24,38 meses, con IC del 95% (18,36-30,39), gráfico N°03. También se determinó la sobrevida de acuerdo al sexo, hallando en varones una media de 24,2 meses con IC al 95% (17,7-30,6) y en mujeres de 25 meses con IC al 95% (9,5-40,4) y utilizando el test de log Rank, se halló que no tienen significancia estadística ($p=0,817$), ver gráfico N°04. Con referente a la edad se dividió en dos grupos: menores de 60 años y mayores o igual a 60 años, donde se ve que no existe significancia estadística ($p=0,600$) con referente al tiempo de sobrevida, ver el grafico N°05.

GRÁFICO N°03. ESTIMACIÓN DE LA SOBREVIVENCIA SEGÚN EL METODO DE KAPLAN-MEIER, DE LOS PACIENTES CON LCM - INEN 2002/2012.



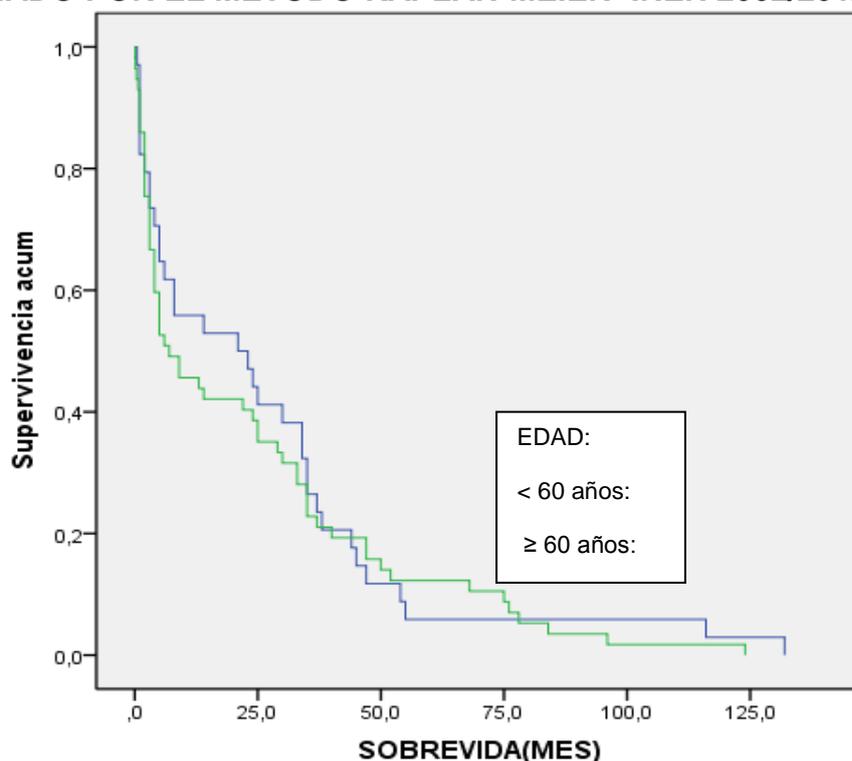
Fuente: Historias clínicas – INEN 2002-2012

GRÁFICO N°04. ESTIMACIÓN DE LA SOBREVIVENCIA SEGÚN SEXO COMPARADOS CON EL TEST LOG RANK - INEN 2002/2012.



Fuente: Historias clínicas - INEN 2002-2012.

GRÁFICO N°05: ESTIMACIÓN DE LA SOBREVIDA POR EDAD DETERMINADO POR EL METODO KAPLAN-MEIER- INEN 2002/2012.

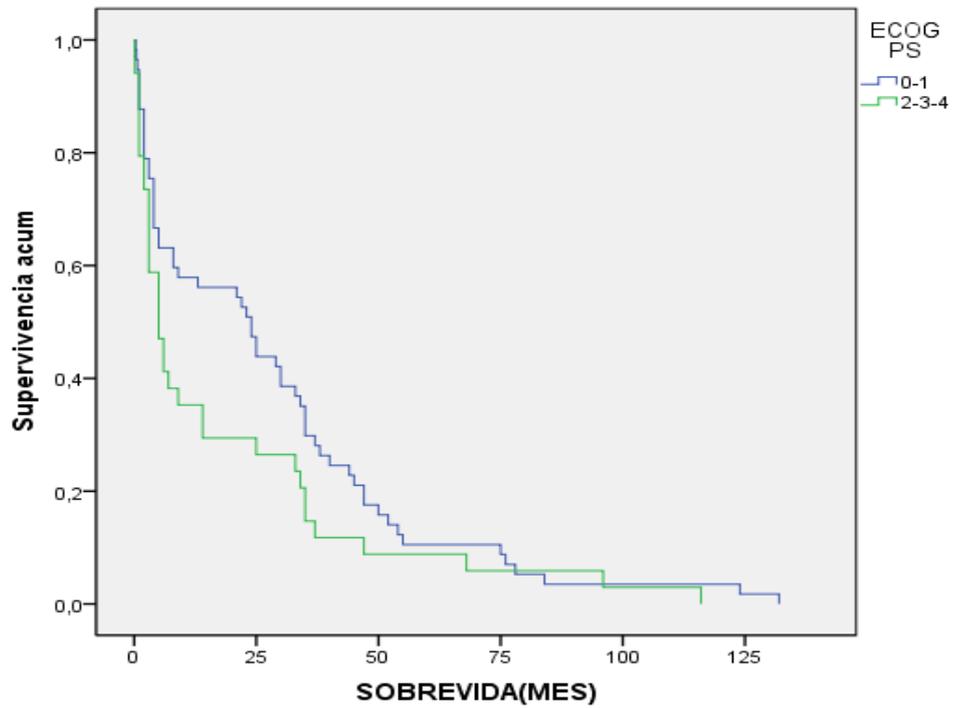


Fuente: Historias clínicas –INEN 2002/2012

En cuanto al estado funcional (ECOG), se tabulo en dos grupos: 0-1 y 2-3-4, se encontró que la mayoría se encontraba en un ECOG de 0-1 con 57 pacientes (62,6%) y en ECOG 2-3-4 con 34 pacientes (37,4%), se determino para el primer grupo una media de 27,9 meses y para el segundo grupo de 18,4 meses con un IC al 95% (20,2-35,6 y 9,1-27,7 respectivamente) con $p=0,119$. Ver gráfico N°06.

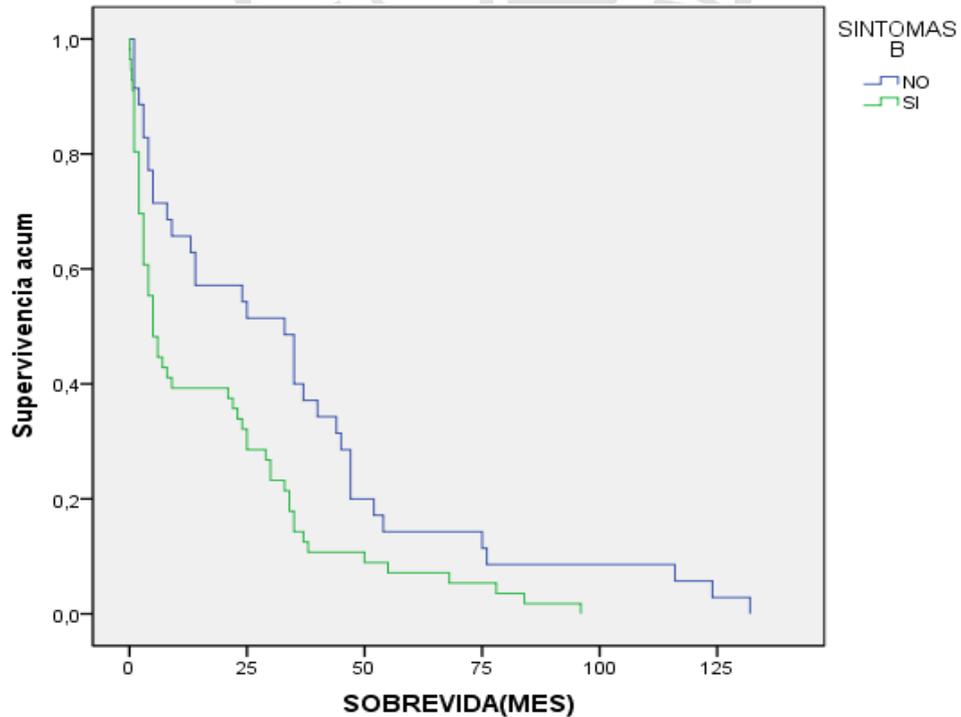
La relación entre los síntomas B y la sobrevida mostro una media de 18,01 meses con IC al 95%(11,9-24,1) y para los que no presentaron síntomas B una media de 34,6 meses con un IC al 95%(22,9-46,2) y con el test de log Rank se calculo $p=0,006$, lo cual muestra significancia estadística. Ver Gráfico N°07 y 08.

GRÁFICO N°06: DISTRIBUCIÓN DE LA SOBREVIDA SEGÚN ESTADO FUNCIONAL - INEN - 2002/2012



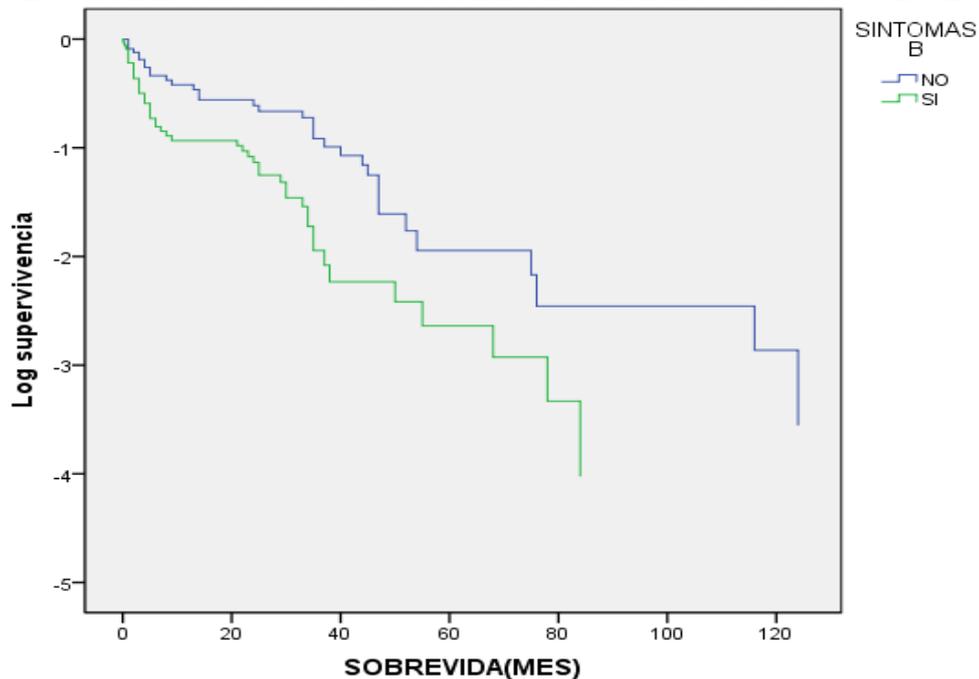
Fuente: Historias clínicas – INEN 2002-2012.

GRÁFICO N°07. DISTRIBUCIÓN DE LA SOBREVIDA POR MÉTODO KAPLAN-MEIER SEGÚN LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS B-INEN 2002/2012.



Fuente: Historias clínicas – INEN 2002-2012

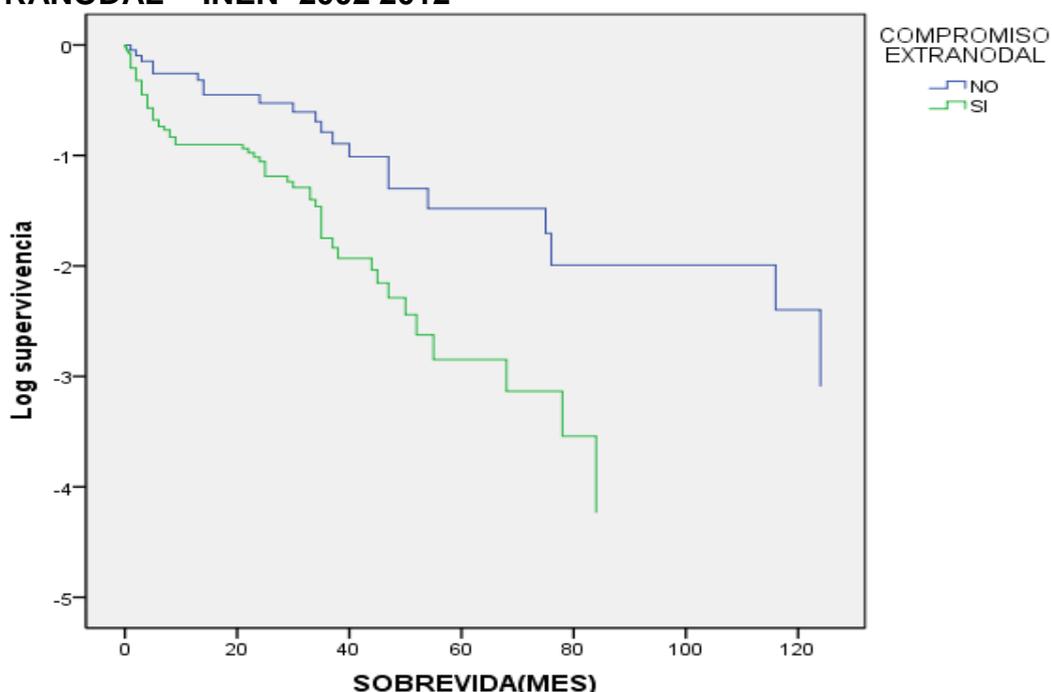
GRÁFICO N°08. ESTIMACIÓN DE LA SOBREVIDA EN RELACIÓN CON LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS B POR EL TEST DE LOG RANK- INEN 2002/2012



Fuente: Historias clínicas – INEN 2002-2012

Para el estudio del Ki67, se agrupó en dos: los menores de 30% y los mayores o igual de 30%, que al compararlo con la supervivencia nos mostró una media, para el primer grupo de 27,57 meses con un IC al 95% (17,54-37,61) y para el grupo 2 fue de 22,56 meses con un IC al 95% (15,03-30,1), con $p=0,46$, no teniendo diferencia estadística significativa. Se halló que el compromiso extranodal disminuía la supervivencia global con una media de 18,7 meses, frente a 42,18 con un intervalo de confianza al 95% (13,3-24,8) y un $p=0,003$ que muestra diferencia estadística significativa. Ver gráfico N°09.

GRÁFICO N°09: DISTRIBUCIÓN DE LA SOBREVIDA SEGÚN COMPROMISO EXTRANODAL - INEN- 2002 2012

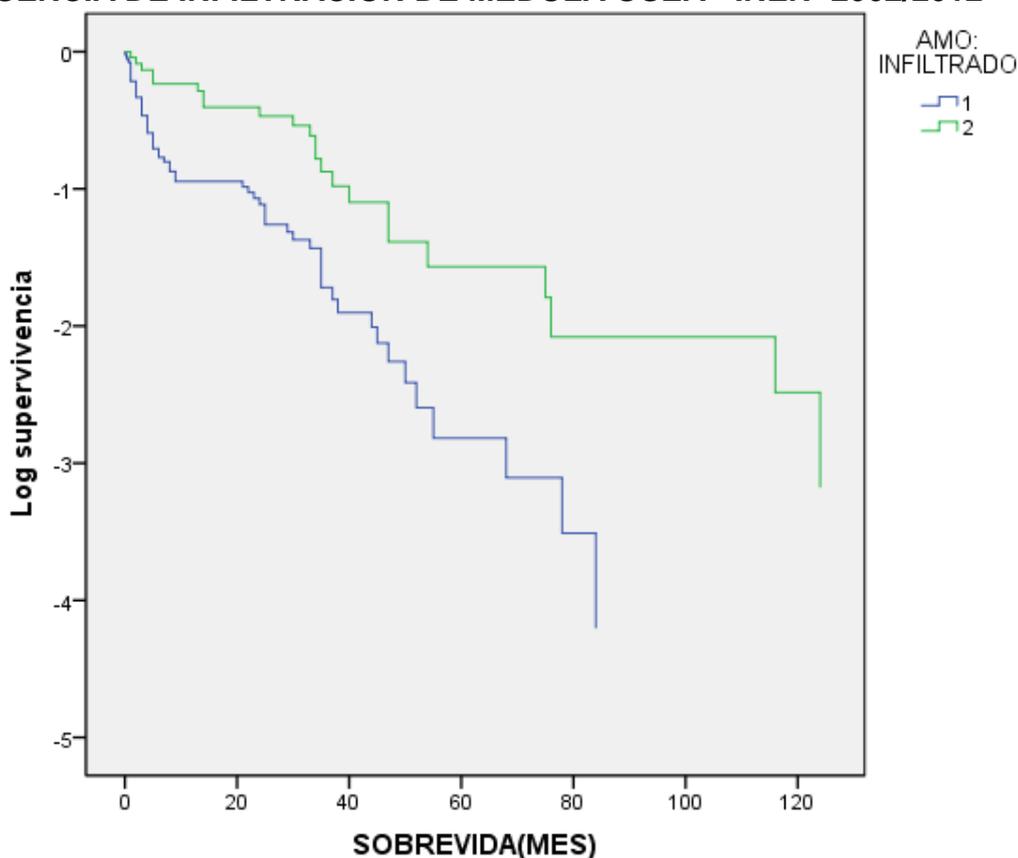


Fuente: Historias clínicas – INEN 2002-2012

En el análisis de la beta 2 microglobulina (B2MG), se realizó formando dos grupos: normal y elevada. Los pacientes que presentaban un conteo normal presentaron una media de supervivencia de 30,22 meses con un IC al 95% (21,1-39,4), mientras los que presentaron cifras elevadas tenían una media de 17,6 meses con un IC al 95% (10,48-24,65) con una $p=0,044$. Para relacionar la característica histopatológica con la supervivencia, se agrupó en dos 2: los blastoides y no blastoides, encontrando una supervivencia media de 23,9 y 24,4 meses respectivamente, con un IC al 95% y una $p=0,98$, no siendo estadísticamente significativo. En cambio al relacionar la infiltración de Médula ósea con la supervivencia, se encontró una media de 18,2 meses con un IC al 95% (12,8-23,7), comparando con los que no presentaron infiltración cuya media es de 41,4 meses

con un IC al 95% (26,2-56,7) con un $p=0,003$, que muestra diferencia estadística significativa . Ver Gráfico N°10.

GRÁFICO N°10: DISTRIBUCIÓN DE LA SOBREVIDA DE ACUERDO A LA PRESENCIA DE INFILTRACIÓN DE MÉDULA ÓSEA - INEN- 2002/2012



Fuente: Historias clínicas – INEN 2002-2012

De acuerdo al estado clínico se determinó, que la supervivencia media en meses para el estadio clínico I, II, III y IV fue de 44.0, 52.50, 39.48, 15,58 respectivamente. Se determinó también dividiéndolo de acuerdo al sexo, según la tabla N°11. Se observó que a un mayor estadio clínico menor era el tiempo de supervivencia, y comparado con el sexo no presentaban variación.

TABLA N° 04. DETERMINACIÓN DE LA SOBREVIDA DE ACUERDO A ESTADIO CLÍNICO POR SEXO-INEN-2002/2012.

ESTADIO CLINICO	FEMENINO		MASCULINO	
	N°	SOBREVIDA MEDIA (MESES)	N°	SOBREVIDA MEDIA (MESES)
I	0	0.00	3	44.00
II	4	54.50	5	50.60
III	2	45.50	7	34.57
IV	13	12.78	57	19.59
TOTAL (N=91)	19		72	

Fuentes: Historias clínicas – INEN 2002-2012



CAPITULO IV

DISCUSION, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos en el presente trabajo se aprecia que las características clínicas de nuestros pacientes fueron consistentes con otros reportes (tabla N^o08), teniendo así que la mediana de la edad al diagnóstico fue de 64 años, el sexo predominante es el masculino, en una proporción de 3,7:1, el estadio clínico IV fue el más frecuente, tanto la deshidrogenasa láctica como el dosaje de Beta 2 microglobulina, en la mayoría de pacientes se encontraba dentro de límites normales, la patología blastoide de la no blastoide fue menor, el sitio primario de diagnóstico fue el ganglionar, un Ki67 alto se encontró en la mayoría de la población (64%), todas estas podemos encontrar que no hay variación según las literaturas revisadas y los trabajos realizados por Hoster y col.^{15,20,21.}, en nuestro país solo hemos obtenidos los datos realizados por Padilla y col.¹⁷ y Beltran y col.¹⁹, pero estos trabajos fueron en pacientes con Linfoma no Hodgkin, encontrando muy poca casuística del linfoma de células del manto, por lo que no vieron a bien distinguirlos, aunque cabe resaltar que el estadio clínico prevalente era el II según la clasificación Ann Arbor.

El sitio de presentación primaria también fue considerado como factor predictor, siendo semejante en nuestro estudio, que los realizados en otras latitudes.⁹ Uno de los sitios extranodales que no se ha visto comprometido en nuestra población estudiada es la infiltración del Sistema Nervioso central, a diferencia del realizado por Chihara y col.² que mostró que se encontraba en relación con un conteo de ki67 alto, variante blastoide y MIPI alto, con una mediana de 20,3 meses, teniendo

nosotros una media más elevada no se pudo ver la aparición de dicho cuadro. Así también comparando con en el estudio realizado por Bacallao y col¹⁰, no se halló infiltración a nivel renal.

Vemos que el uso de rituximab en nuestros pacientes fue limitado, por lo que no se llegó a realizar algún método comparativo, habiendo mostrado en los estudios realizados por Ying y col.¹⁴, Salek y col.¹⁵, Determann y col.¹⁹, Bao y col.¹³ que mejoran la sobrevida y la respuesta al tratamiento de quimioterapia; esto debido que nuestra población carece de medios económicos para solventar dicha terapia. El ki67 es otro de los factores pronóstico más estudiados, pero en nuestro estudio, no se llegó a comprobar una significancia estadística en relación con la sobrevida, es decir que no se llegó a determinar su valor pronóstico, a diferencia de otros estudios, Zhou y col.³, Determann y col.²¹ Decaudin y col.²³ donde un Ki67 alto infiere un menor tiempo de sobrevida; cabe recordar que el Ki 67 es un valor subjetivo, es decir que mucho depende del patólogo que realice la lectura; el dato encontrado en la patología no paso por revisión de láminas, por lo que no se debe tomar en cuenta como dato absoluto.

La comparación realizada entre los índices pronósticos empleados para el linfoma de células del manto, mostró que la presencia de síntomas B estaba relacionada con un sobrevida baja, igual que lo mostrado en otras literaturas.^{6,16} No se ha encontrado mucha literatura que compare o que tenga relación con otros factores pronósticos. El estado general que refleja la situación del paciente, es considerado en nuestro estudio una característica que influye en la sobrevida, disminuyendo esta cuando presentan ECOG mayor o igual a 2, como lo muestran otros autores.^{4,5,13,15}

En este estudio el estadio clínico I estaba relacionado con una mejor sobrevida, similar a otros estudios.^{3,4,5} Pero esta clasificación no es suficiente para establecer el pronóstico de estos pacientes, por lo que con el correr del tiempo se desarrollo el índice pronóstico internacional y el índice pronóstico de linfoma de células del manto. Se determinó el IPI y el MIPI como factores pronóstico, pero se hallo que la relación entre ellos, es discordante, en comparación con otros estudios.^{12,18,20}

El estudio de la variante histológica mostro que la variante blastoide no tiene significancia estadística, en comparación con otros estudios en donde la variante blastoide está relacionada en una menor sobrevida.²² Esto debido a la escasa cantidad que se tiene del total del paciente.

El dosaje de DHL (deshidrogenasa láctica) no alcanzó significancia estadística, por lo que no coincide con otras series.^{8,11,14} Esto puede ser debido a que el grado de deterioro clínico con el que debuta el paciente es poco, lo que se ve reflejado en que la gran mayoría acude con ECOG 1, y recibe tratamiento inmediatamente luego del diagnóstico.

4.2. CONCLUSIONES

El linfoma de células del manto es una de las neoplasias hematológicas, que durante los últimos años, no ha tenido un avance terapéutico significativo, que puede estar en relación a las características clínico patológicas que esta presenta.

El rango de la edad de presentación del linfoma de células del manto es menor que en otros ámbitos y la proporción hombre mujer también difiere de estudios en otras latitudes.

La presencia de histología blastoide, está en relación con una menor sobrevida.

Sigue siendo el compromiso extranodal un factor de riesgo de mal pronóstico, encontrándose en mayor proporción que la infiltración de médula ósea otorga, incluso, una menor sobrevida.

El Ki67 no se encontró relacionado como factor pronóstico de sobrevida.

La presencia de síntomas B esta en estrecha relación con una menor sobrevida.

El Estadio clínico IV es el más frecuente en los pacientes con Linfoma de células del manto.

Las características clínico-patológicas relacionadas a una menor sobrevida fueron: afectación del estado funcional (ECOG), presencia de síntomas B, estadio clínico III-IV, elevación de dosaje de B2MG, compromiso extraganglionar e infiltración de médula ósea.

La sobrevida global de los pacientes con LCM fue de 24,38 meses.

4.3. RECOMENDACIONES

No se puede concluir que la utilización de rituximab como parte del tratamiento ha mostrado beneficio en la sobrevida de los pacientes, ya que su utilización fue mínima debido a factores socio-económicos, a pesar que desde hace 1 década es estándar de tratamiento. Se recomienda que este anticuerpo monoclonal sea coberturado íntegramente por el sistema de salud.

Se debe incidir en el estudio molecular de estos linfomas, ya que se ve que existen diferencias en cuanto a la sobrevida independientemente de los factores pronósticos, claro que no ocurre en la mayoría de casos, pero ayudaría a un mejor entendimiento de la enfermedad, y en el futuro tener hallar un mejora en los índices pronósticos incluyendo los factores moleculares.

En base a este estudio se puede hallar por métodos estadísticos como el test Exacto de Fisher si las variables estudiadas tienen un valor predictivo, el cual ayudaría aún más en el entendimiento y manejo de esta neoplasia. De igual forma el empleo de otras pruebas estadísticas nos brindarían resultados significativos para una comparación mucho mas exacta con otros trabajos desarrollados en otros continentes.

Este estudio aporta a enriquecer la data de nuestro país, ya que fue desarrollado en el centro de referencia nacional para las enfermedades neoplásicas.



FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014 Sep. 13.
2. Chihara D, Asano N, Ohmachi K, Nishikori M, Okamoto M, Sawa M, et al. Ki-67 is a strong predictor of central nervous system relapse in patients with mantle cell lymphoma (MCL). *Ann Oncol*. 2015 Feb 23.
3. Zhou P, Shi Y, He X, Zhou S, Liu P, Dong M, et al. Clinical features and prognostic analysis of mantle cell lymphoma patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2014 Dec;36(12):928-32.
4. Guevara N, Jaramillo P, Rendón J, Gaviria L. Caracterización de factores pronósticos en pacientes con linfoma B difuso de células grandes. *Acta Médica Colombiana*. 2014, 39:137-147.
5. Leux C, Maynadié M, Troussard X, Cabrera Q, Herry A, Le Guyader-Peyrou S, et al. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann Hematol*. 2014 Aug;93(8):1327-33.
6. Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluin-Nelemans H, Walewski J, Hoof A, Trneny M, Geisler C, et al. Confirmation of the Mantle-Cell Lymphoma International Prognostic Index in Randomized Trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *Journal of Clinical Oncology*. 2014: 32. Numero: 13:1338-1346.
7. Abrahamsson A, Dahle N, Jerkeman M. Marked improvement of overall survival in mantle cell lymphoma: a population based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Leuk Lymphoma*. 2011 Oct;52(10):1929-35.

8. Salek D , Vesela P , Boudova L, Janikova A, Klener P, Vokurka S, et al . Retrospective analysis of 235 unselected patients with mantle cell lymphoma confirms prognostic relevance of Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index and Ki-67 in the era of rituximab: long-term data from the Czech Lymphoma Project Database. *Leukemia & Lymphoma*, 2014; 55(4): 802–810.
9. Ambinder A, Shenoy P, Nastoupil L, Flowers C. Using Primary Site as a Predictor of Survival in Mantle Cell Lymphoma. *Cancer* 2013. 15:1570-1577.
10. Bacallao R, López L, Chong A, Llerena B, Chávez Y, Castillo Y. Linfoma no Hodgkin de células del manto con infiltración renal y glomerulopatía mesangiocapilar asociada. *Revista Cubana de Medicina*. 2013;52(2):128-134.
11. Vogt N, Klapper W. Variability in morphology and cell proliferation in sequential biopsies of mantle cell lymphoma at diagnosis and relapse: clinical correlation and insights into disease progression. *Histopathology*. 2013 Jan;62(2):334-42
12. Todorovic M, Balint B, Andjelic B, Stanisavljevic D, Kraguljac Kurtovic N, Radisavljevic Z, et al. Outcome prediction of advanced mantle cell lymphoma by international prognostic index versus different mantle cell lymphoma indexes: one institution study. *Med Oncol*. 2012, 29:2212–2219.
13. Bao WY, Wang Y, Hu XM, Li JM, Shen ZX, Zhao WL. et al. Clinical features and prognostic analysis of mantle cell lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2012 Oct;33(10):814-8.

14. Ying ZT, Zheng W, Wang XP, Xie Y, Tu MF, Lin NJ, Ping LY, et al. The clinical features, therapeutic responses, and prognosis of the patients with mantle cell lymphoma. *Chin J Cancer*. 2012 Jul;31(7):348-53.
15. Hoster E. Prognostic relevance of clinical risk factors in mantle cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2011 Jul;48(3):185-8.
16. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1288-95.
17. Padilla J, Ulloa V, Venegas D. Características epidemiológicas, clínicas y patológicas de los linfomas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia del año 1998 al 2008. *Acta Med Per*. 2011, 28:12-18.
18. Geisler C, Kolstad A, Laurell A, Røytum R, Jerkeman M, Eriksson M, Nordstrom M, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood* 2010, 115: 1530-1533.
19. Beltran B. Características clínicas y patológicas de Linfoma No Hodgkin: estudio de 1014 casos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. Perú. 2009, 9:3-5.
20. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, Hoof A, Kloess-Nelemans C, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*, 2008; 111, number 2: 558-565.
21. Determann O, Hoster E, Ott G, Wolfram B, Lodenkemper C, Hansmann M, Barth T, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell

- lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCLNetwork and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008, 111: 2385-2387.
22. Raty R, Franssila K, Jansson H, Joensuu U, Elonen E. et al. Predictive Factors for blastoid transformation in the common variant of mantle cell lymphoma. *European Journal of Cancer*. 2003. 39:321-329.
23. Decaudin D, Bosq J, Munck J, Bayle C, Koscielny S, Boudjemaa S, Bennaceur A, et al. Mantle Cell Lymphomas: Characteristics, Natural History and Prognostic Factor of 45 Cases. *Leukemia and Lymphoma*. 1996 Vol 26: 539-550.
24. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 7:750-62 2007.
25. Gómez Codina J, Pastor Borgoñón M. Linfomas no hodgkinianos. En: Cortés-Funes H, Colomer Bosch R. *Tratado de Oncología*. Barcelona: Permanyer; 2009. p: 589-614.
26. Roman E, Smith A. Epidemiology of lymphoma. *Histopathology*. 2011; 58: 4-14.
27. Eichenauer DE, Engert A, Dile V, Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al. Hodgkin lymphoma: clinical manifestations, staging, and therapy. *J. Hematology basic principles and practice*. 6th. ed. Philadelphia: ELSEVIER. 2013. p. 1138-56.
28. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). SEER stat database: mortality—all COD, public-use with state, total U.S. for expanded races/Hispanics (1990–2003),

- National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2006. Underlying mortality data provided by NCHS (www.cdc.gov/nchs), 2006.
29. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 380 (9844): 848-57, 2012.
 30. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2015.
 31. Wang Y, Shuangge M. Racial differences in mantle cell lymphoma in the United States. *BMC cancer* 2014; 14: 764-771
 32. Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, et al.: From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities? *Ann Oncol* 9 (6): 607-12, 1998.
 33. Gómez Codina J. Factores pronósticos de los LNH. En: *Linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento*. Madrid: IDEPSA 1997; 152-186.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Kodet R, Mrhalová M, Krsková L, et al. Mantle cell lymphoma: improved diagnostics using a combined of immunohistochemistry and identification of t(11;14) (q13;q32) by polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization. *Virchows Arch* 2003; 442: 538-47.

37. Tolksdorf, G., Stein, H. and Lennert, K. Morphological and immunological definition of a malignant lymphoma derived from germinal centre cells with cleaved nuclei (centrocytes). *British Journal of Cancer*. 1980; 41: 168–182.
38. Banks PM, Chan J, Cleary ML, et al. Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol*. 1992; 16: 637-640.
39. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinic pathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood*. 2000;95: 2253–61.
40. Smedby K, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Seminars in Cancer Biology*. 2011; 21: 293-298.
41. Hitz F, Bargetzi M, Cogliatti S, Lohri A, Taverna C, Renner C, Mey U. Diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *Swiss Medical Weekly. The European Journal of Medical Sciences*. 2013.143:w13868.
42. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans H, Le Gouil S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014; 25:83-92.
43. Ferrer A, Salaverria I, Bocsh F, et al. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109: 2473-80.
44. Parekh S, Weniger M, Wiestner A. New Molecular Targets in Mantle Cell lymphoma. *Semin Cancer Biol*. 2011 November ; 21(5): 335–346.

45. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2012; 122(10):3416-3423.
46. Dreyling M, Hoster E, Bea S, Hartmann E, Horn H, Hutter G. Update on the molecular pathogenesis and clinical treatment of mantle Cell lymphoma (mcl): minutes of the 9th european mcl network Conference. *Leukemia & Lymphoma*, September 2010; 51(9): 1612–1622.
47. Perez-Galan P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood*. 2011. 117:26-38.
48. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood* 2015. 125:48-55.
49. Brett K, Williams M. Current and emerging therapies in mantle cell lymphoma. *Current Treatment Options in oncology*. 2013. 10:199-211.



ANEXO N° 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N°: HC:.....

Fecha de Filiación:.....(Fecha en que se apertura historia clínica en INEN)

Edad: años Sexo:.....

Lugar de nacimiento:(Dpto)

Ocupación:.....(especificar)

Antecedentes Familiares:(Neoplasias)

Antecedentes Personales:.....

Enfermedad

Escala ECOG: 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ()

Tiempo de enfermedad:(en meses, hasta la fecha de ingreso a INEN)

Síntomas:(especificar)

Síntomas B: Si () No ()

Compromiso Ganglionar: Si () No ()

Tamaño tumoral:(si es ganglionar)

Número de sitios ganglionares:.....(en números)

Patología

Pieza de Biopsia:.....

Tipo:

Tamaño:

Variable Histológica:.....

Inmunohistoquímica:

Ki67:.....

Biopsia de Hueso:.....

Lectura de aspirado de Médula ósea:.....

.....

Exámenes de laboratorio:

Leucocitos: Hemoglobina:..... Plaquetas:.....

DHL:..... B2MG:.....

Exámenes por Imágenes:

TAC TORAX:.....(detallar hallazgos de importancia)

TAC Abdomino-pelvica:.....(Hallazgos de importancia)

Hepatomegalia: si () no () Esplenomegalia: si () No ()

Compromiso:

Ganglionar () Extra ganglionar ()

Estadio clínico al diagnóstico:

I () II () III () IV () (según Ann Harbor)

IPI:

Bajo Riesgo () Intermedio () Alto ()

MIPI:

Bajo Riesgo () Intermedio () Alto ()

Tratamiento

Radioterapia

Fecha:

Quimioterapia

Tipo:

Fecha:

Ciclos:

2da Línea ()

Fecha:

Lugar afectado/progresión:

Tratamiento de rescate:

Tipo de respuesta:.....

Ultimo contacto

Fecha: Fallecido : si () no () SG:...(en meses)

SLE:...(en meses)

Observaciones:.....

.....

Respuesta

Tipo:

Fecha:

Recurrencia ()

Fecha:.....

Lugar de recurrencia:.....

Tratamiento de rescate:.....

Tipo de respuesta:.....



