



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**SOBREVIDA CON RADIOTERAPIA EN LINFOMA NO HODGKIN  
PRIMARIO DEL ANILLO DE WALDEYER  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS  
1997 - 2007**

**PRESENTADA POR  
ODÓRICO IVÁN BELZUSARRI PADILLA**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
RADIOTERAPIA**

**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**

**SOBREVIDA CON RADIOTERAPIA EN LINFOMA NO HODGKIN  
PRIMARIO DEL ANILLO DE WALDEYER  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS  
1997 - 2007**

**TESIS**

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN**

**RADIOTERAPIA**

**PRESENTADO POR**

**ODÓRICO IVÁN BELZUSARRI PADILLA**

**LIMA – PERÚ**

**2015**

**SOBREVIDA CON RADIOTERAPIA EN LINFOMA NO HODGKIN  
PRIMARIO DEL ANILLO DE WALDEYER  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS**



## **ASESOR**

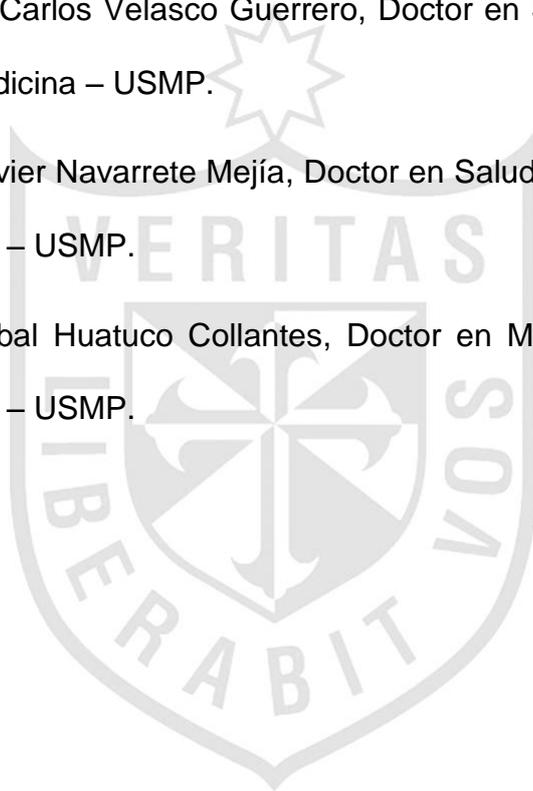
Gustavo Sarria Bardales, Especialidad Radioterapia, Médico del Departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

## **MIEMBROS DEL JURADO**

PRESIDENTE: Juan Carlos Velasco Guerrero, Doctor en Salud Pública, Docente de la Facultad de Medicina – USMP.

MIEMBRO: Pedro Javier Navarrete Mejía, Doctor en Salud Pública, Docente de la Facultad de Medicina – USMP.

MIEMBRO: Zoel Aníbal Huatuco Collantes, Doctor en Medicina, Docente de la Facultad de Medicina – USMP.



## DEDICATORIA

A Mónica, mi esposa, por el gran apoyo prestado y a mi hijo Iván Andrés.

Para ser una estrella debes brillar con luz propia, seguir tu propio camino y no te preocupes por la oscuridad porque es cuando las estrellas brillan con mayor intensidad.



## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco sinceramente a mi asesor de Tesis, Dr. Gustavo Sarria por su esfuerzo y dedicación. Además quisiera agradecer también al Dr. Alberto Lachos por su apoyo y recomendaciones. Sus conocimientos, motivación y manera de trabajar han sido fundamentales para mi desarrollo como investigador. Han inculcado en mi seriedad, responsabilidad y rigor académico. Tienen mi admiración y respeto, por todo lo recibido durante el periodo de tiempo que ha durado esta Tesis para Radioterapia.

A todas las personas que forman parte del Departamento de Radioterapia del INEN, y en especial al Dr. Moscol, por su constante estímulo y orientación en la confección del trabajo y por las enseñanzas de él recibidas.

Agradecer por último al Dr. Poquioma su gran amistad y su gran ayuda en el manejo y elaboración en la estructura iconográfica.

Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo y sentido va para mi familia. Sin su apoyo, colaboración e inspiración habría sido imposible realizarlo. A mis padres Odórico y Evelina por su ejemplo de lucha y honestidad; a mis hermanos por su generosidad, a mi esposa por su paciencia y a mi hijo que tanto lo quiero.

# ÍNDICE

	<b>Pág.</b>
<b>RESUMEN</b> .....	01
<b>ABSTRACT</b> .....	02
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	03
<b>CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO</b>	
1.1. Antecedentes de la investigación.....	07
1.2. Bases teóricas.....	21
1.3. Definiciones conceptuales.....	37
1.4. Formulación de Hipótesis.....	39
<b>CAPÍTULO II: METODOLOGÍA</b>	
2.1 Tipo y diseño de investigación.....	40
2.2 Población y muestra.....	40
2.3 Procedimientos de recolección, procesamiento y análisis de datos..	42
2.4 Aspectos éticos.....	42
<b>CAPÍTULO III: RESULTADOS</b> .....	43
<b>CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
4.1 Discusión.....	61
4.2 Conclusiones.....	72
4.3 Recomendaciones.....	73
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b> .....	74
<b>ANEXOS</b> .....	84

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág
<b>TABLA N° 01</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	45
<b>TABLA N° 02</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR RANGO DE EDAD SEGÚN DOSIS DE RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	46
<b>TABLA N° 03</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	46
<b>TABLA N° 04</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN ABANDONO A LA RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	47
<b>TABLA N° 05</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD A NIVEL LOCAL O REGIONAL – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	59
<b>TABLA N° 06</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD A DISTANCIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	59
<b>TABLA N° 07</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LA RECURRENCIA A DISTANCIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	60

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
<b>GRÁFICO N° 01</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN SEXO – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	43
<b>GRÁFICO N° 02</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN EDAD – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	43
<b>GRÁFICO N° 03</b>	
CLASIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN SUBTIPO HISTOLÓGICO – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007...	44
<b>GRÁFICO N° 04</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN PRESENCIA DE ENFERMEDAD BULKY – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	44
<b>GRÁFICO N° 05</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN ANEMIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	45
<b>GRÁFICO N° 06</b>	
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN DÍAS DE SUSPENSIÓN DE RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	47
<b>GRÁFICO N° 07</b>	
SOBREVIDA GLOBAL EN MAYORES DE 60 AÑOS CON RADIOTERAPIA TRATADOS PREVIAMENTE CON QUIMIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	48
<b>GRÁFICO N° 08</b>	
SOBREVIDA GLOBAL EN MENOR O IGUAL A 60 AÑOS CON RADIOTERAPIA TRATADOS PREVIAMENTE CON QUIMIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	49
<b>GRÁFICO N° 09</b>	
SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES SIN ANEMIA ANTES DE INICIAR RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007.....	50

**GRÁFICO Nº 10**

SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON ANEMIA ANTES DE INICIAR  
RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
NEOPLÁSICAS 1997-2007..... 51

**GRÁFICO Nº 11**

SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON RESPUESTA NINGUNA O  
PARCIAL A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE – INSTITUTO  
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007..... 52

**GRÁFICO Nº 12**

SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON RESPUESTA COMPLETA A  
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE – INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007..... 53

**GRÁFICO Nº 13**

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN RANGO DE EDAD –  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007... 54

**GRÁFICO Nº 14**

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON Y SIN ANEMIA  
ANTES DE INICIAR RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007..... 55

**GRÁFICO Nº 15**

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN RANGO DE DOSIS DE  
RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
NEOPLÁSICAS 1997-2007..... 56

**GRÁFICO Nº 16**

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD CON RESPUESTA PARCIAL O  
COMPLETA A LA RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007..... 57

**GRÁFICO Nº 17**

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
BULKY O GROSER  $\geq 10$ cm – INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007..... 58

## RESUMEN

**Objetivo:** El propósito del estudio fue evaluar la sobrevida con diferentes dosis de radioterapia en adultos con Linfoma no Hodgkin primario del anillo de Waldeyer tratados inicialmente con quimioterapia. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo en 82 pacientes con diagnóstico histológico recibió quimioterapia seguido de radioterapia con dosis 36-40Gy ó mayores a 40Gy. **Resultados:** En mayores de 60 años, la sobrevida global fue mejor estadísticamente significativo con dosis de 36-40Gy a los 3, 5 y 8 años con 76.9%, 76.9% y 57.7% versus dosis mayor a 40Gy con 40%, 30% y 20% respectivamente. En pacientes sin anemia, la sobrevida global fue mejor estadísticamente significativo con dosis de 36-40Gy a los 3, 5 y 8 años con 82.5%, 80% y 80% versus dosis mayor a 40Gy con 62.5%, 58.3% y 50% respectivamente. Después de finalizar radioterapia, la sobrevida libre de enfermedad fue mejor en pacientes con respuesta completa a los 3, 5 y 8 años con 92.9%, 91.1% y 91.1% que respuesta parcial con 37.5%, 37.5% y 37.5% respectivamente. **Conclusiones:** La sobrevida global en todos los pacientes tuvo mejor impacto con dosis de 36-40Gy, la sobrevida libre de enfermedad no presentó modificaciones aún con dosis mayores a 40Gy. Los pacientes sin anemia antes de iniciar radioterapia tienen mayor sobrevida global independiente del rango de dosis. La respuesta completa con radioterapia tuvo impacto en la sobrevida libre de enfermedad. La quimioterapia y radioterapia con respuesta completa presentaron mejor control local y regional de la enfermedad.

**Palabras Clave:** linfoma no Hodgkin, anillo de Waldeyer, radioterapia, gray (Gy), anemia.

## ABSTRACT

**Background:** The purpose of the study was to evaluate survival with different doses of radiation therapy in adult patients with non-Hodgkin's Lymphoma primary in Waldeyer ring initially treated with chemotherapy. **Methods:** Retrospective study in 82 patients with histological diagnosed received chemotherapy followed by 36-40Gy or greater than 40Gy. **Results:** In over 60-years-old patients, overall survival (OS) was statistically significant better with dose 36-40Gy within 3-, 5- and 8 years were 76.9%, 76.9% and 57.7% versus greater than 40Gy were 40%, 30% and 20% respectively. In patients without anemia, the overall survival (OS) was statistically significant better with dose 36-40Gy within 3-, 5- and 8 years were 82.5%, 80% and 80% versus greater than 40Gy were 62.5%, 58.3% and 50% respectively. After finishing radiotherapy, the event-free survival (EFS) was better in patients with complete response within 3-, 5- and 8 years were 92.9%, 91.1% and 91.1% versus partial response were 37.5%, 37.5% and 37.5% respectively. **Conclusions:** The overall survival radiotherapy in on all the group of patients had a better impact with doses 36-40Gy, the event-free survival did not present any modifications even greater than 40Gy. The patients without anemia before starting radiotherapy have improved overall survival independent of the dose range. The complete response when finished the radiotherapy impacted on event-free survival. The chemotherapy and radiotherapy with complete response each one, present much better local and regional disease control.

**Keywords:** non-Hodgkin's lymphoma, Waldeyer ring, radiotherapy, gray (Gy), anemia.

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas malignas linfoproliferativas con una biología y comportamiento clínico diferente, la causa sigue siendo desconocida, pero se conocen factores de riesgo que pueden causar linfoma como principios activos químicos en insecticidas o productos de conservación de la madera y personas con déficit inmunitario congénito o adquirido (VIH, pacientes receptores de un trasplante de órganos, etc.)<sup>1</sup>. Esta enfermedad se origina en células llamadas linfocitos que pertenecen al sistema inmunológico que puede localizarse en ganglios linfáticos (la mayoría presentan adenopatías con infiltración focal o difusa) y también en otros tejidos linfáticos extraganglionares como el bazo y médula ósea<sup>2</sup>. A consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea linfoide (linfocito B, T o NK: Natural Killer) se desarrollan dos grupos: Linfoma de Hodgkin (LH) responsable del 15 a 20% y Linfoma no Hodgkin (LNH) que ocasionan entre el 80 y 85% de los casos<sup>3</sup>.

En los linfomas en general, la prevalencia aumenta con la edad y es 50% mayor en hombres que en mujeres, siendo más alta en América del Norte y Europa Occidental y más baja en el Este de Europa y Asia. La incidencia en Estados Unidos representa cerca del 4% de los casos nuevos de cáncer<sup>4</sup>.

Sin embargo, el LNH tiene una incidencia a nivel mundial de 300,000 casos nuevos por año, lo que representa el 3% de los casos nuevos de cáncer y ocupa el sexto lugar de muerte por cáncer en el mundo<sup>2</sup>. Estados Unidos en

el año 2004 notificó 54,370 casos nuevos<sup>5</sup>. En el INEN, durante el periodo 2000-2011 esta patología se ha notificado en tercer lugar en los varones con 3,150 casos nuevos, (después del cáncer de próstata y estómago) y cuarto lugar en las mujeres con 2,898 casos nuevos (después del cáncer de cuello uterino, mama y estómago)<sup>6</sup>.

En cuanto a los LNH de localización extranodal, tienen incidencia entre el 20 y 45% del total de casos de LNH, tanto en tejidos linfáticos extraganglionares (anillo de Waldeyer o bazo), como en el sistema retículo endotelial (RES) y órganos no linfáticos (gastrointestinal, glándula salivar, cutáneo, sistema nervioso central, pleuropulmonar, óseo, tiroideo, de mama, testicular, genitourinario, ocular y ginecológico)<sup>7</sup>. La clasificación de Ann Arbor excluye al anillo de Waldeyer, bazo, timo, apéndice cecal y placas de Peyer como definición de sitios extraganglionares<sup>8</sup>; aunque la mayoría de los autores continúan incluyendo al LNH en estas localizaciones por convención como si fueran áreas de ganglios linfáticos<sup>9</sup>.

En general, puede afirmarse que en todos los LNH de localización extranodal en estadios clínicos avanzados, el tratamiento vendrá determinado por la histopatología y características pronósticas específicas de la enfermedad, independientemente de la presentación ganglionar o extraganglionar. Sin embargo, en los estadios clínicos tempranos, es tan importante determinar el lugar anatómico donde asienta el LNH extraganglionar como el subtipo histológico, pudiendo suponer cambios en la orientación terapéutica<sup>10</sup>.

En la región de la cabeza y el cuello para los LNH como localización primaria, la mayoría de ellos (40 a 50%) son de origen extraganglionar, frecuentemente en varones mayores de 50 años de edad de manera unilateral y son, en más de 90% de los casos de tipo difuso, de células grandes y linfocitos B<sup>11</sup>. Representa el 8% de los tumores de localización orofaríngea, siendo mayormente afectadas la amígdala palatina (5%), nasofaringe, adenoides y base de lengua (los más raros), teniendo como localización más frecuente el anillo de Waldeyer y en menor grado la glándula salival menor y la parótida<sup>12</sup>.

El Linfoma no Hodgkin primario del anillo de Waldeyer tiene una presentación clínica e historia natural de la enfermedad diversa con respecto a otros tipos de LNH extraganglionares, que provee diferente pronóstico. Especificar la dosis de radiación requerida por radioterapia es de gran importancia, considerando el extenso campo de tratamiento y dado que las estructuras u órganos a riesgo (OAR) de esta región anatómica son muy cercanos a la zona de tratamiento, como por ejemplo laringe, músculos constrictores faríngeos, médula espinal, articulación témporo-mandibular, glándulas tiroides, salivales, etc., teniendo implicancia directa en la toxicidad y calidad de vida ulterior<sup>15</sup>.

Es importante resaltar que en el Perú se realizaron estudios de casos con LNH en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins y Arzobispo Loayza, publicados en el año 2009 y 2012 respectivamente; sin embargo, no se reportaron pacientes con Linfoma no Hodgkin primario del anillo de Waldeyer en la literatura nacional<sup>13,14</sup>. Debido a que la literatura nacional y mundial reporta pocos casos acerca de esta enfermedad, la conducta terapéutica está

incluida en protocolos de tratamiento junto con otros LNH extraganglionares. Hasta la fecha, no existen estudios nacionales en la especialidad de Radioterapia en pacientes con este diagnóstico solamente, realizándose las decisiones de tratamiento para esta enfermedad en base a extrapolaciones de casos similares accesibles.

Por lo tanto, el estudio del Linfoma no Hodgkin primario del anillo de Waldeyer proporcionará a la especialidad la base de datos nacionales necesaria para estudios prospectivos posteriores, ya que actualmente no hay suficiente evidencia nacional acerca de la dosis de radioterapia idónea ni resultados con experiencia clínica.

La investigación buscó dar respuesta a la siguiente pregunta: ¿Cuál es el estudio de sobrevida con radioterapia en adultos con Linfoma no Hodgkin primario del anillo de Waldeyer tratados inicialmente con quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 1997 - 2007?, motivo por el cual el objetivo de la investigación fue conocer los efectos de la radioterapia en la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y tasa de recurrencia local, regional y a distancia.

# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### 1.1 Antecedentes de la Investigación

A partir de 1950 hasta finales de 1961 se inició el tratamiento de LNH con agentes alquilantes y radioterapia, irradiando a los pacientes con 250 Kv. En estadio local y regional de la enfermedad, la dosis tumoral fue 3000cGy - 4000cGy en cuatro o cinco semanas, mientras que en las otras dos etapas (enfermedad localmente avanzada y metástasis) las dosis variaron según el caso. La irradiación profiláctica de la zona cervical no se llevaba a cabo en el escenario de la enfermedad local y la quimioterapia se solía administrar sólo a los pacientes resistentes a la radioterapia o para aquellos con afectación visceral. De 1962 a 1971, los pacientes fueron tratados con la terapia de cobalto y con varios medicamentos para quimioterapia. En estadio local y regional de la enfermedad, la dosis tumoral fue 4500 - 5000cGy en cuatro a cinco semanas, mientras que en la enfermedad avanzada la dosis por lo general no era superior de 3500 - 4000cGy tratando las áreas de compromiso de los ganglios distantes. La irradiación profiláctica de ambos lados del cuello se realizaba en todos los pacientes en estadio temprano con enfermedad local y en casos de afectación ganglionar cervical unilateral siempre se irradiaban ambas regiones del cuello. A partir de 1970 fue adoptado curso de quimioterapia intensivo régimen de cinco fármacos en los estadios temprano y avanzados<sup>16</sup>.

En el año 2004 en Estados Unidos, Horning realizó una investigación para comparar radioterapia (RT) a dosis bajas (30Gy) versus observación desde 1984 hasta 1992 en 173 pacientes con LNH en estadio localizado que alcanzaron remisión completa (RC) después de quimioterapia, y para medir la conversión de la respuesta parcial (RP) a RC con dosis altas (40Gy) de RT. Encontró que en pacientes con RC, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 6 años fue del 73% para las dosis bajas de RT frente al 56% para observación ( $p$  bilateral = 0,05). En pacientes con RP la SLE fue del 63% a los 6 años a pesar de las anomalías radiológicas residuales; la conversión a RC no influyó significativamente en los resultados clínicos. Los pacientes con RC después de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona), las dosis bajas de RT prolongan la SLE y proporcionan control local, pero no se observó beneficio en la supervivencia. La debilidad del estudio fue la calidad de la imagen para evaluación y la terapia sistémica<sup>17</sup>.

En el año 2005 en Irán, Mohammad Mohammadianpanah realizó una investigación en el departamento de Radiación de la Universidad de Shiraz Oncología en el periodo 1992 - 2002, analizando 19 pacientes con LNH estadio IE (10), IIE (7), y IIIE (2). Los pacientes fueron tratados con quimioterapia esquema y luego radiación (40-50 Gy en el sitio primario y el cuello). La media y promedio fue de 48 y 44 años (rango: 22 - 76 años) respectivamente, con razón hombre:mujer de 1,2:1. Los pacientes varones fueron significativamente más jóvenes que las mujeres ( $p=0,021$ ). Los linfomas de células B grandes difusos fueron los más prevalentes. El periodo de seguimiento osciló entre 18 y 141 meses, la SLE fue una mediana de 60

meses y la tasa de supervivencia global (SG) a 5 años fue del 100%, desarrollando algún grado de mucositis orofaríngea. Tres pacientes (16%) experimentaron grado 3 ó 4 de neutropenia. Leve (grado I) xerostomía se mantuvo persistentemente en cuatro pacientes (21%). Se observó un efecto secundario tardío fatal en un paciente que desarrolló sarcoma inducido por radiación 7 años después del diagnóstico inicial y murió 8 meses después sin evidencia de linfoma recurrente. Sin embargo, los factores pronósticos significativos no fueron identificados mediante análisis multivariado. Concluyendo que la combinación de quimioterapia y radioterapia es segura, altamente eficaz, y probablemente curativa para la mayoría de los pacientes con linfoma primario amigdalino<sup>18</sup>.

En el año 2005 en Francia, Reyes realizó una investigación para determinar el tratamiento óptimo para personas menores de 61 años con LNH localizado estadio I ó II de bajo riesgo, se estudiaron 318 pacientes con ensayo aleatorio que compara la quimiorradioterapia con esquema CHOP versus quimioterapia sola esquema ACVBP (doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona) seguida por consolidación secuencial. La mediana de seguimiento fue 7,7 años, la tasa de supervivencia sin complicaciones fueron significativamente mayores en el grupo que recibió sólo quimioterapia que en el grupo que recibió CHOP y radioterapia ( $p < 0,001$  y  $p = 0,001$  respectivamente). Estimaciones a cinco años de SLE fueron de 82% (intervalo de confianza al 95%: 78-87%) para los pacientes que recibieron quimioterapia sola y el 74% (intervalo de confianza al 95%: 69-78%) para los que recibieron quimiorradioterapia. La SG a 5 años fue del 90% (intervalo de confianza al

95%: 87-93%) y 81% (intervalo de confianza al 95%: 77-86%) respectivamente. Se concluye que en pacientes que no son ancianos con linfoma localizado de bajo riesgo, la quimioterapia seguida por consolidación secuencial es superior a quimiorradioterapia<sup>19</sup>.

En el año 2006 en Estados Unidos, Moser realizó un análisis retrospectivo sobre el impacto de la radioterapia en pacientes que recibieron quimioterapia y tuvieron RP en LNH agresivo en la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer. Se revisaron los registros de 974 pacientes (periodo 1980-1999) en relación con estado inicial, resultado final, tipo y momento del tratamiento de rescate. Después de 8 ciclos de quimioterapia basada en doxorubicina, 227 pacientes con LNH estaban tratados con RP: de ellos 130 recibieron radioterapia del campo involucrado, 93 quimioterapias de segunda línea, y 4 fueron operados. La mitad de los pacientes con RP se convirtieron en RC. Después de la conversión, la supervivencia fue comparable a los pacientes directamente en RC. La mediana de SG fue 4,2 años y el 48% se mantuvo con SLE a los 5 años. La radioterapia es claramente el factor más importante que afecta la sobrevida. En conclusión, la radioterapia puede ser eficaz para los pacientes con RP después de la quimioterapia<sup>20</sup>.

En el año 2007 en Australia, Wirth realizó una evaluación de los datos sobre el uso de la radioterapia en el tratamiento inicial del LNH célula grande B difuso en etapa temprana y avanzada, considerando implicancias de enfermedad voluminosa y residual, y la aportación del PET a las decisiones

de radioterapia después de quimioterapia R-CHOP. En estadio temprano de alto riesgo y en enfermedad con estadio avanzado requieren tratamiento con R-CHOP dosis completa. La presencia de enfermedad voluminosa predice para un mayor riesgo de recaída, que puede ser mejorado en parte mediante la adición de la radioterapia. En conclusión, la rapidez de la respuesta en el PET, la presencia de una masa residual después del tratamiento, la toxicidad potencial de la radioterapia y las opciones de terapia de rescate disponibles, todo se necesita tener en consideración por cada paciente, al considerar el uso de la radioterapia para la enfermedad avanzada<sup>21</sup>.

En el año 2007 en Francia, Bonnet realizó un estudio prospectivo que comparó la quimiorradioterapia en 299 pacientes versus quimioterapia sola esquema CHOP en 277 pacientes mayores de 60 años con LNH estadio I ó II de bajo riesgo. Tuvo una mediana de seguimiento de 7 años, las estimaciones a los 5 años de SLE fue de 61% para los pacientes que recibieron quimioterapia sola y el 64% para los pacientes que recibieron CHOP más radioterapia ( $p=0,6$  y  $p=0,5$ , respectivamente); las estimaciones a los 5 años de SG fue 72% y 68%, respectivamente. En un análisis multivariado, la supervivencia global fue afectado por el estadio II de la enfermedad ( $p<0,001$ ) y el sexo masculino ( $p=0,03$ ). En conclusión, CHOP más radioterapia no proporcionó ninguna ventaja sobre CHOP sola para el tratamiento de linfoma localizado de bajo riesgo en paciente adultos mayores<sup>22</sup>.

En el año 2008 en Canadá, Ballonoff realizó una investigación para evaluar el efecto de la RT en pacientes con LNH células grandes B difuso estadio clínico

I, IE, II ó IIE entre 1988 y 2004. Los datos analizables fueron sexo, edad, raza, estadio clínico, presencia de enfermedad extranodal, y administración de RT. Un total de 13420 pacientes cumplieron con los criterios de búsqueda, de ellos 5547 (41%) habían recibido RT y 7873 (59%) no recibieron. Se excluyeron los pacientes que habían muerto o se perdieron durante el seguimiento a los 6 meses del diagnóstico. Los resultados de SLE a los 5 años fueron muy variables entre los subgrupos definidos por edad, estadio y enfermedad extranodal (rango para los pacientes tratados con RT: 70% para el estadio clínico II, edad > 60 años y 87% para el estadio clínico I, edad ≤ 60 años). La RT se asoció con aumento en SLE y SG significativa, un beneficio que se extiende a pacientes de edad avanzada. Conclusión, desarrollar terapia de acuerdo con el riesgo de recaída en lugar del tratamiento uniforme en todos los LNH células grandes B difuso en etapa temprana<sup>23</sup>.

En el año 2008 en India, Laskar realizó una investigación en LNH en la región de la cabeza y el cuello observándose más comúnmente en el anillo de Waldeyer, con una alta incidencia de linfoma de células grandes B difuso. Se reporta alta asociación de afectación gastrointestinal. En ausencia de un sistema de clasificación específico, se realiza la clasificación de Ann Arbor. El estadio clínico de la enfermedad, histología y tratamiento de modalidad combinada se propusieron como factores pronósticos significativos. El tratamiento ha evolucionado a partir del uso de RT de campo extendido combinada con la utilización de quimioterapia que conduce a casi el doble de la supervivencia. En conclusión, los avances en patología y una mayor estratificación del riesgo de los pacientes en grupos de pronóstico podrían

conducir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar el resultado<sup>24</sup>.

En el año 2009 en Estados Unidos, Chang realizó una investigación del grado de xerostomía en 15 pacientes tratados por LNH primario del anillo de Waldeyer grado intermedio o alto estadio clínico I / IV. Se inició RT y se les administró un cuestionario relacionado a signos y síntomas de xerostomía calificando numéricamente (0=no xerostomía; 100=xerostomía máxima) comparándolas con otros pacientes que agrupan gran cantidad de parótida en el campo de RT tratados en la cabeza y cuello: carcinoma de células escamosas, laringe solamente, parótida ipsilateral, parótida bilateral parcial, parótida bilateral total, radioterapia de intensidad modulada con preservación de la parótida. La mediana de la calificación del cuestionario para xerostomía en los pacientes con LNH primario del anillo de Waldeyer fue 31, que fue significativamente diferente del grupo laringe solamente, parótida bilateral parcial, parótida bilateral total, pero no significativamente diferente del grupo de parótida ipsilateral o radioterapia de intensidad modulada con preservación de la parótida. En conclusión, la xerostomía en los sobrevivientes por esta enfermedad presenta gravedad semejante al de los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello que recibieron RT en parótida ipsilateral y técnicas de radioterapia de intensidad modulada<sup>25</sup>.

En el año 2009 en Estados Unidos, Chang realizó una investigación con 46 pacientes tratados con RT en la Universidad de Florida para LNH del anillo de Waldeyer desde 1964 hasta 2006. De este grupo, 20 pacientes fueron

tratados con RT sola y 26 con RT y quimioterapia: 24 pacientes con inducción y 2 con la quimioterapia concomitante o adyuvante. El grupo RT y quimioterapia tenía SLE a 10 años superioridad en comparación con el grupo de RT sola (57% vs 37%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No hay diferencia en SG a los 10 años que se observó entre el grupo RT y quimioterapia versus el grupo de RT solo. Las tasas de control a 5 años y 10 años en el campo de tratamiento fueron del 95% y 85%, respectivamente, y las tasas de control fuera del campo de tratamiento fueron de 67% y 63%, respectivamente. En conclusión, La SLE fue superior con RT y quimioterapia en comparación con la RT sola y sigue siendo el tratamiento estándar<sup>26</sup>.

En el año 2009 en Venezuela, Pineda-Daboin revisó en linfoma extraganglionar primario de cabeza y cuello las características clínicas, histológicas, inmunofenotípicas y genotípicas, representando menos del 10% de todos los LNH y LH extraganglionares. Afectan principalmente a pacientes varones mayores de 40 años. La mayoría es de tipo LNH difusos de linfocitos B y ocasionalmente LH. El anillo linfático de Waldeyer es la localización más frecuente y la laringe la más rara. En conclusión, aún cuando el diagnóstico es posible en material cito-histológico bien obtenido y procesado, con frecuencia requiere técnicas inmunofenotípicas y genotípicas para su identificación y diferenciación con distintos procesos benignos y malignos que los simulan<sup>27</sup>.

En el año 2009 en Perú, Beltrán realizó un estudio de investigación en 1014 pacientes del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en Perú durante el período 2002-2006, determinando las características clínicas y patológicas de LNH y la frecuencia de varios subtipos de esta enfermedad. Se encontraron 763 (75.2%) neoplasias de célula B y 189 (18.6%) neoplasias T-NK. Los linfomas indolentes sumaron un 17% y los agresivos 83%. Los LNH nodales ocurrieron en el 52% y los extranodales en 48%. En conclusión, la alta incidencia de linfomas T, la presentación extranodal y la reducida frecuencia de linfoma indolente en el presente estudio son comparables a los reportes de países asiáticos<sup>13</sup>.

En el año 2010 en Estados Unidos, Phan realizó un análisis retrospectivo en 469 pacientes con diagnóstico histológico de LNH células grandes B difuso tratado entre enero 2001 y diciembre 2007 sobre el papel de la RT de consolidación en relación a la quimioterapia R-CHOP. De 469 pacientes, 190 (40,5%) tenían la enfermedad en estadio clínico I ó II y 279 (59,5%) en estadio clínico III ó IV, 327 (70%) tuvieron al menos seis ciclos de R-CHOP, y 142 (30,2%) tenían RT en campos comprometidos (dosis 30Gy - 39,6Gy) después de la respuesta completa a la quimioterapia. La mediana de seguimiento fue de 36 meses (rango 8-85 meses). El análisis multivariado mostró que la RT ( $p < 0,0001$ ), puntuación del Índice Pronóstico Internacional o IPI ( $p = 0,001$ ), respuesta al tratamiento ( $p = 0,001$ ), seis a ocho ciclos R-CHOP ( $p < 0,001$ ), Ki67 presente ( $p = 0,006$ ) o ausente ( $p = 0,025$ ), PET y enfermedad voluminosa, influyen la SG y SLE. En conclusión, los pacientes que

recibieron RT de consolidación después de la quimioterapia R-CHOP mejoró la SG y la SLE en comparación con ninguna RT<sup>28</sup>.

En el año 2010 en Korea, Yu Ji realizó una investigación en 86 pacientes con LNH células grandes B difuso estadio clínico I - II de cabeza y cuello que recibieron quimioterapia y radioterapia consecutivas en el periodo 1995 - 2006. Después de cuatro ciclos de CHOP o R-CHOP, una dosis promedio de 41,4Gy fue entregado a la lesión macroscópica inicial conocida con margen adecuado (de 2 a 3cm). Tras una mediana de seguimiento de 57 meses, se observaron metástasis a distancia en 8 pacientes; y fracaso locorregional en 4 pacientes (3 presentaron fallas en el campo de tratamiento, y 1 tanto en el campo como fuera del campo de tratamiento). Las tasas de SG y SLE a los 10 años fueron 74,1% y 88,9%, respectivamente. No hubo un efecto secundario grave, excepto en 1 paciente con mucositis grado 3 durante y después de la finalización de la radioterapia. El análisis multivariado mostró que el IPI de 0 ó 1 ( $p=0,003$ ), la ausencia de síntomas B ( $p=0,022$ ) y la deshidrogenasa láctica normal ( $p=0,017$ ) se relacionó con SG favorable. La edad > 60 años ( $p=0,033$ ) se relacionó con favorable SLE. En conclusión, la RT es bien tolerada con pocos efectos secundarios en pacientes con estadio clínico I-II y posiblemente no necesita irradiación de todo el cuello reduciendo toxicidad de la radiación con resultados favorables del tratamiento<sup>29</sup>.

En el año 2010 en Estados Unidos, Pugh realizó una investigación en 15454 pacientes con LNH células grandes B difuso estadios clínicos I / II tratados con quimioterapia basada en antraciclinos (riesgo dosis-dependiente de la

disfunción sistólica ventricular izquierda) con gran aumento de dosis si es solo quimioterapia, RT entregada a 6021 (39%) pacientes y anticuerpo anti-CD20, entre el periodo 1988 - 2004, analizando la tasa de mortalidad específica del corazón (MEC). Datos analizables fueron sexo, edad, raza, estadio clínico, presencia de enfermedad extranodal, y administración de RT. La mediana de seguimiento fue 36 meses (rango, 6-180 meses). La mediana de edad fue de 64 años. Las tasas de incidencia actuarial de los MEC a los 5, 10 y 15 años fueron 4,3%, 9,0% y 13,8%, respectivamente, en los pacientes tratados con RT frente a 5,9%, 10,8% y 16,1%, respectivamente, en los pacientes tratados sin RT solamente con mayores ciclos de quimioterapia totales ( $p < 0.0001$ ; razón de riesgo, 1,35; 95% de confianza intervalo [IC]: 1,16-1,56). En conclusión, aumento de la exposición de antraciclínicos en pacientes tratados sólo con regímenes de quimioterapia en altas dosis puede resultar en un aumento del riesgo de las muertes cardíacas, detectables sólo mediante el análisis de muestras de gran tamaño<sup>30</sup>.

En el año 2010 en Estados Unidos, Dorth realizó una investigación en 99 pacientes con LNH células grandes B difuso con estadio clínico I-II (70%) y III-IV (30%) en el periodo 1996 - 2007 en la Universidad de Duke, evaluando la respuesta después de quimioterapia esquema R-CHOP o CHOP en el 88%, con FDG-PET o galio-67 y posteriormente recibió RT (30Gy) de consolidación. La mediana de seguimiento fue 4,4 años. PET post-quimioterapia (n=79) o de galio (n=20) fue positiva en 21 pacientes. El control en el campo comprometido a cinco años fue de 95% con exploración PET/galio negativo. La SLE a cinco años 83% y la SG de 89%. En conclusión,

PET/galio positiva después de la quimioterapia se asocia con mayor riesgo de fracaso local y muerte, así también la RT de consolidación tiene resultados clínicos menos definidos dando lugar a SLE en el 65 % de los pacientes<sup>31</sup>.

En el año 2011 en Inglaterra, Lowry realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado. Comparó eficacia y toxicidad de diferentes dosis de radioterapia en LNH de cualquier subtipo histológico con todos los estadios de la enfermedad para control local (radical, consolidación o paliativo), presentaciones de la enfermedad en etapa temprana predominaron. En 361 casos de LNH indolente (predominantemente folicular y de la zona marginal) fueron asignados al azar para recibir 40-45Gy en 20 a 23 fracciones ó 24Gy en 12 fracciones. En 640 casos de LNH agresivo (predominantemente de células grandes B difuso) fueron aleatorizados para recibir 40-45Gy en 20 a 23 fracciones ó 30Gy en 15 fracciones. Con una mediana de seguimiento de 5,6 años no hubo diferencia significativa detectada en la tasa de progresión dentro del campo de la radiación. En el grupo de LNH indolente no hubo diferencia en la SG entre la dosis estándar (93%) y dosis menor (92%) con  $p=0,72$ . En el grupo de LNH agresivo la SG fue 91% en ambos grupos ( $p=0,87$ ). Hubo una tendencia a la reducción de la toxicidad en los brazos de dosis bajas; sólo la reducción del eritema reportado alcanzó significación. En conclusión, no hubo pérdida de eficacia asociada con dosis de radioterapia de 24Gy en LNH indolente y 30Gy en el LNH agresivo, en comparación con las dosis estándar anteriores de 40-45Gy<sup>32</sup>.

En el año 2012 en Perú, Alegría-Valdivia realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional en 114 pacientes con LNH registrados en el servicio de Oncología Médica del Hospital Loayza en Perú, desde enero del 2005 a diciembre del 2009, para conocer las características clínicas de los LNH en un hospital general. La distribución por estadio clínico fue IV (46,8%) y III (35,5%). Se identificaron 52,6% mujeres; edad promedio 58,7 años, linfadenopatías 66,7%, pérdida de peso 51,8%, síntomas B 57,0%, compromiso extraganglionar 50%, tipo histológico más frecuente de células grandes B difuso (63,2%) seguido por el folicular (15,8%). En conclusión, la mayoría de los casos fue estadio clínico tardío, las formas ganglionares fueron más frecuentes, el subtipo histológico más común fue células grandes difuso y el inmunofenotipo B<sup>14</sup>.

En el año 2012 en Australia, Campbell BA realizó estudio retrospectivo en 288 pacientes durante el periodo 1981 - 2007 con LNH células grandes B difuso estadio clínico temprano donde la quimioterapia es abreviada a tres ciclos y posteriormente se realiza RT a los campos comprometidos (IFRT) o RT a los ganglios comprometidos previa a la quimioterapia (INRT) para reducir la toxicidad. Los resultados se centran en el tamaño del campo: IFRT con 138 (48%) pacientes entre 1981 - 1996 versus INRT ≤ 5cm con 150 (52%) pacientes entre 1996 - 2007. La mediana de seguimiento en ambos grupos fue de 117 y 89 meses, respectivamente. El tamaño del campo en radioterapia no era un factor pronóstico significativo en el análisis multivariado. Se observó que el 56% tenían una edad > 60 años, 34% en estadio II, 55% enfermedad extranodal, 19% niveles elevados de lactato

deshidrogenasa y 15% recibió rituximab. La SLE ( $p=0,575$ ) y la SG ( $p=0,417$ ) no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos de radioterapia. En conclusión, reducir el tamaño del campo de IFRT a INRT  $\leq 5\text{cm}$  mantiene un riesgo de recurrencia marginal baja sin ningún impacto en la SG<sup>33</sup>.

En el año 2012 en Estados Unidos, Dorth realizó una investigación en el periodo 1995 - 2009 en el Instituto del Cáncer de Duke en 214 pacientes con LNH células grandes B difuso estadio clínico I - IV evaluando la eficacia de diferentes dosis de RT posterior a la quimioterapia con respuesta completa. Los esquemas de quimioterapia (mediana de 6 ciclos) fueron R-CHOP (65%), CHOP (26%), R-CNOP (2%), u otro (7%). Las imágenes post-quimioterapia se evaluaron con PET (88%), galio (1%), o sólo tomografía (11%). Solamente 105 pacientes tuvieron respuesta completa y fueron tratados con RT con una mediana de dosis 30Gy (rango: 12-40Gy). La dosis de radiación media fue mayor para los pacientes con estadio clínico I-II 30Gy en comparación con estadio clínico III-IV 24,5Gy ( $p < 0,001$ ). A cinco años el control en el campo de tratamiento, la SLE y la SG para todos los pacientes fue de 94% (IC 95%: 89-99%), 84% (IC 95%: 77-92%), y el 91% (IC 95%: 85-97%), respectivamente. Seis pacientes desarrollaron recurrencia en el campo de tratamiento, con más alta probabilidad en tumor  $\geq 10\text{cm}$  (14% frente a un 4%,  $p=0,06$ ). En conclusión, los pacientes con quimioterapia y respuesta completa presentaron control en campo de tratamiento, sin clara respuesta en dosis de radiación<sup>34</sup>.

En el año 2012 en Dinamarca, Specht realizó una investigación aleatorizada en pacientes con LNH extraganglionar. Los ensayos aleatorios no han sido llevados a cabo para la mayoría de los casos de LNH y las decisiones de tratamiento están basadas en series pequeñas de pacientes y extrapolaciones de LNH nodales. El curso clínico y respuesta al tratamiento para los órganos extra-nodales más comunes, por ejemplo, estómago, anillo de Waldeyer, piel y cerebro muestran una variación significativa. La radioterapia moderna altamente conformada permite una mejor cobertura de afectación linfoide extra-nodal con una mejor preservación de los tejidos normales. En conclusión, es necesaria que las dosis y el volumen de radiación deben ser definidas por las diferentes entidades de LNH extraganglionar para optimizar el uso de RT en el tratamiento multimodal moderno<sup>35</sup>.

## **1.2 Bases teóricas**

### **A. Linfoma no Hodgkin (LNH)**

Es un grupo heterogéneo de enfermedades que representan una expansión clonal de las células linfoides. En base a los datos del Grupo Internacional de Estudios LNH (Proyecto Linfoma clasificación no Hodgkin 1997) y la cuarta edición de la Clasificación de la OMS de tumor de los tejidos hematopoyéticos y linfoides, el LNH de células grandes B difuso representa más del 50% de todos los casos de LNH en los países occidentales y 37% de los tumores de células B en todo el mundo<sup>36</sup>. En Europa y Estados Unidos la incidencia anual de LNH se estima en 15 a 20 casos por 100000. Existen otros subtipos histopatológicos como: Linfoma folicular, de la zona marginal tipo MALT, linfocítico de células pequeñas y células del manto. La mediana de la edad de

presentación cae entre la sexta y séptima década, aunque otros tipos de LNH agresivos están presentes en una menor mediana de edad, como por ejemplo el linfoma de Burkitt y linfoma primario mediastínico. Es importante destacar que, los principios utilizados para la organización actual de LNH son las establecidas en 1994 por la clasificación Revised European American Lymphoma (REAL) y posteriormente aprobada en la tercera y cuarta ediciones de la clasificación de la OMS, en el que cada linfoma se define por la característica de los datos clínicos, morfología, fenotipo, citogenética y molecular, separando a los linfomas de células B de los linfomas de células T/NK o Natural Killer, y también divide los linfomas como derivados de células precursoras inmaduras y linfomas derivados de células maduras<sup>37</sup>.

En la mayoría de LNH la causa sigue siendo desconocida, una distinción se debe hacer entre los casos que surgen de novo (referido como primaria) y los que representan la progresión o transformación (referido como secundaria) de un linfoma menos agresivo, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico small, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal o linfoma con predominio nodular de linfocitos. Los factores predisponentes incluyen agentes productores de aberraciones moleculares, así como estados de inmunodeficiencia congénita y adquirida<sup>38</sup>. Varias sustancias químicas, como pesticidas y fertilizantes, y fármacos médicos se han sugerido como agentes etiológicos. Entre otros son los agentes alquilantes utilizados en el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos. La combinación de agentes alquilantes y la radiación ionizante aumenta significativamente la incidencia de linfomas,

sobre todo cuando grandes volúmenes de la médula ósea o el bazo se irradian<sup>39</sup>.

Se registra con frecuencia en pacientes con enfermedades de deficiencia inmunológica hereditaria y en las familias de los pacientes con trastornos inmunológicos. Pacientes con inmunosupresión crónica por medicamentos, sobre todo después de trasplantes de órganos, tienen una mayor incidencia de linfomas con agresividad difusa, a menudo en el cerebro<sup>40</sup>. Son de interés los casos recientemente observados de LNH con Epstein-Barr Virus (VEB) positivo desarrollados en los pacientes tratados con alemtuzumab, sin relación de neoplasias hematológicas<sup>41,42</sup>. El comportamiento de esta enfermedad secundaria y casos de trastornos polimórficos linfoproliferativos postrasplante (PTLD), con solo la reducción de la terapia inmunosupresora puede conducir a una remisión sostenida. Sin embargo, estos son entidades distintas ya que, a diferencia de la inmunosupresión terapéutica después de trasplante de órganos sólidos, alemtuzumab puede resultar en la supresión prolongada de las células T<sup>43</sup>. La asociación frecuente entre los linfomas agresivos y virus de la hepatitis C (VHC) se ha descrito y se ha sugerido un vínculo patogénico<sup>44</sup>. La infección con VHC puede estar asociada con la proliferación maligna de definidos subconjuntos de células B que no sean la inmunoglobulina M/k que está implicado en la patogénesis de crioglobulinemia mixta tipo II y asociado con linfomas de células B. La enfermedad hepática relacionada con el VHC no afecta la supervivencia de estos pacientes<sup>45</sup>.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido asociada con el desarrollo de varios tipos de linfomas. Por lo general, éstos se presentan en una fase inicial del SIDA, siendo con frecuencia tumores muy agresivos y difundidos. Un tumor maligno en particular es el linfoma primario del sistema nervioso central, que se desarrolla en una fase posterior en la evolución del SIDA y se asocia con una supervivencia muy pobre. La introducción de la Terapia TARGA ha reducido de manera significativa la incidencia de linfomas entre los pacientes VIH+ y el aumento de la tolerancia a la quimioterapia<sup>46</sup>.

El LNH puede desarrollarse en cualquier sitio ganglionar o extraganglionar. En la cuarta edición de la Clasificación OMS de los tumores hematopoyéticos y linfoides, que se han subdividido en cuatro categorías: (a) LNH de otra manera no especificado (NOS), (b) LNH con predominio de ubicación extraganglionar, (c) linfoma de células grandes B diferenciadas, y (d) los casos dudosos. Cada categoría incluye además morfología y/o variantes clínico-patológicas que hacen que la organización de estas neoplasias sea bastante complejo<sup>47</sup>.

Un diagnóstico de LNH no puede establecerse sin el examen de tejido obtenido en la biopsia. La escisión por biopsia es obligatoria para el diagnóstico. Una vez que el diagnóstico ha sido establecido, el primer paso crítico es la evaluación pre-tratamiento y estadiaje. Se propuso el sistema de estadificación estándar utilizado para LNH en la Conferencia de Ann Arbor en 1971 y modificación Cotswolds<sup>48</sup>. Este sistema de clasificación refleja el

número de sitios afectados y su relación con el diafragma, la existencia de síntomas B (fiebre > 38°C durante al por lo menos tres días consecutivos, sudores nocturnos, pérdida de peso corporal > 10% durante los 6 meses antes del diagnóstico) y la presencia de enfermedad extranodal. Una historia cuidadosa y examen físico son los factores más importantes en la evaluación del paciente. El examen físico incluye una evaluación de todos los ganglios linfáticos, la inspección del anillo de Waldeyer, evaluación de la presencia o ausencia de hepatoesplenomegalia, inspección de la piel, y la detección de masas palpables<sup>49</sup>. La presencia o ausencia de síntomas B debe señalarse, y otros síntomas pueden mostrar sitios específicos de complicación. Una evaluación del estado de rendimiento según la escala ECOG que evalúa el status performance es importante en todos los pacientes, y en especial para los que entran en ensayos clínicos de investigación. Los estudios de laboratorio que se deben realizar de forma rutinaria en pacientes LNH incluyen un recuento sanguíneo completo para evaluar reservas de médula ósea y una fórmula leucocitaria con un examen cuidadoso de la sangre periférica para buscar la presencia de células de linfoma circulante. En la evaluación química del suero se debe incluir una prueba de la función hepática y renal. La deshidrogenasa láctica (DHL) es también un indicador importante de la actividad tumoral y está incluido en el Índice Pronóstico Internacional (IPI). El nivel de ácido úrico puede predecir en los pacientes el mayor riesgo de nefropatía. Una prueba serológica para una completa evaluación de VIH, VHB, y VHC debe realizarse en todos los pacientes. Un aspirado de médula ósea y biopsia deben estar en todos los pacientes, ya que aumenta la sensibilidad de detección de la afectación LNH en un 10-20%, sin

embargo, una muestra de médula ósea adecuada (>2cm) es generalmente suficiente. Las pruebas adicionales pueden incluir la punción lumbar para evaluar la citología e identificar afectación meníngea subclínica y la resonancia cerebral en pacientes con alto riesgo de progresión en el sistema nervioso central (SNC)<sup>50</sup>.

La Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodeoxyglucose-18 (PET) se ha convertido en un procedimiento estándar tanto para diagnóstico y evaluación de respuesta. Muchos estudios demostraron que el PET al final del tratamiento es altamente predictivo de la SLE y SG en linfomas agresivo, con o sin las masas residuales detectadas con la tomografía computarizada. PET es capaz de distinguir entre linfoma y necrosis o fibrosis en las masas residuales. Se evaluó la combinación entre International Workshop Criteria (IWC) y PET en un análisis retrospectivo de 54 pacientes con LNH. Sobre la base de este estudio, el Proyecto Internacional Armonización ha proporcionado nuevas recomendaciones para los criterios de respuesta de los linfomas malignos agresivos, incorporando el PET en la definición de la respuesta al final de tratamiento. El PET no debe ser utilizado en el seguimiento, estableciendo en su mayoría una alta tasa de falsos positivos y el hecho de que su aumento de sensibilidad no se traduce en beneficio clínico. Se necesitan más estudios para investigar costo eficacia y el beneficio del uso de PET durante el seguimiento por fases. El LNH en determinados sitios extraganglionares requiere estudios "específicos" de diagnóstico que

varían un poco por la localización: esto es de particular importancia en el linfoma primario del SNC, testicular y gástrico<sup>51</sup>.

Los factores pronósticos se pueden dividir en los relacionados principalmente con el paciente (por ejemplo, la edad, el status performance), los relacionados con el tumor en sí mismo (por ejemplo, estadio clínico, carga tumoral, compromiso extranodal), en relación con los indicadores de agresividad (por ejemplo, niveles séricos de DHL, niveles de beta 2-microglobulina, fracción de proliferación), y aquellos relacionado con la estrategia terapéutica. Algunos sitios extraganglionares, como cerebro o de testículo, requieren estrategias de tratamiento especial, y LNH surgido en estos órganos constituyen entidades particulares con mal pronóstico. La tasa de respuesta después del primer tratamiento es altamente predictivo de los resultados<sup>52</sup>.

La elección del tratamiento de primera línea se basa en la puntuación IPI y la edad. Por lo tanto, se deben considerar tres grandes subgrupos de pacientes: los pacientes de edad avanzada (> 60 años, aalPI = 0-3), pacientes jóvenes con bajo riesgo ( $\leq 60$  años, aalPI = 0-1), pacientes jóvenes con alto riesgo ( $\leq 60$  años, aalPI=2-3) (53,54). El Índice Pronóstico Internacional ajustado por edad (aalPI) se ha desarrollado como modelo para predicción de los resultados, basados en factores clínicos de más de 4000 pacientes. Estos modelos demostraron ser más precisos que la clasificación de Ann Arbor en la predicción de la supervivencia. El aalPI, que incluye el estadio, DHL y estado funcional, es el más utilizado en la práctica clínica y es útil para estratificar los pacientes por debajo o más de 60 años de edad. Una versión revisada se ha

desarrollado en la era post-rituximab (R- IPI)<sup>55</sup>. El IPI se ha documentado siendo robusto en diferentes series de LNH y todavía representa el único punto de referencia pronóstico, incluso en la era rituximab. Muchos de los parámetros biológicos directamente relacionados con el tumor han sido identificados como factores pronóstico en LNH<sup>56</sup>.

### **B. LNH primario del anillo de Waldeyer**

A pesar de que surja en un sitio linfático, los linfomas del anillo de Waldeyer se incluyen por muchos autores entre los linfomas extraganglionares<sup>57</sup>. Las amígdalas son el sitio más común de participación en el anillo de Waldeyer, otros sitios que incluyen son la nasofaringe y la base de la lengua. El subtipo histológico más frecuente es el de células grandes B difuso, pero se han descrito un amplio espectro de histologías que comprenden: folicular, MALT y de células pequeñas. La presentación clínica incluye disfagia, obstrucción de la vía aérea, o una lesión de masa en la garganta, con una participación frecuente del tracto gastrointestinal<sup>25,26</sup>. El tratamiento con quimioterapia y radioterapia se considera una aproximación terapéutica válida en pacientes con LNH localizado, ya sea nodal o extranodal, en la mayoría de sitios anatómicos, incluyendo el anillo de Waldeyer<sup>58</sup>. Sin embargo, el tratamiento es a menudo asociado con toxicidad aguda y crónica.

Se ha realizado un Índice Pronóstico Internacional (IPI) para linfoma no Hodgkin CGBD dividido por grupos de riesgo.

**CUADRO N° 1 ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL EN LINFOMA NO HODGKIN (LNH) DE CÉLULAS B GRANDES DIFUSO (CBGD) Y LINFOMA FOLICULAR**

Índice Pronóstico Internacional (IPI)		IPI Ajustado A La Edad (aalPI)	
Grupo de riesgo	IPI factor	Grupo de riesgo	aalPI factor
- Bajo	0 ó 1	- Bajo	0
- Intermedio bajo	2	- Intermedio bajo	1
- Intermedio Alto	3	- Intermedio Alto	2
- Alto	4 ó 5	- Alto	3

**Factores Para El IPI En LNH CBGD Son Los Siguyentes:**

- a) Edad mayor de 60 años (no se utiliza en aalPI).
- b) Estadio clínico III o IV.
- c) Niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa.
- d) ECOG  $\geq$ 2.
- e) Enfermedad extranodal > 1 localización (no se utiliza en aalPI).

**Factores Para El IPI En Linfoma Folicular (FLIPI) Son Los Siguyentes:**

- a) Edad mayor de 60 años (no se utiliza en aalPI).
- b) Estadio clínico III o IV.
- c) Niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa.
- d) ECOG  $\geq$ 2.
- e) Enfermedad extranodal > 1 localización (no se utiliza en aalPI).

---

**A Predictive Model for Aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma prognostic factors project. N Engl J Med 1993; 329(14):987-94.**

**C. Quimioterapia**

La introducción de la fase previa a la quimioterapia tiende a mejorar el estado funcional de los pacientes y ha mejorado la mayor parte de los efectos negativos del primer ciclo. A pesar de que no se ha demostrado en un ensayo aleatorio formal, autores con experiencia clínica sugieren que el tratamiento podría ser útil para los pacientes que exhiben condiciones de alto riesgo de complicaciones iatrogénicas y/o alta carga tumoral.

El tratamiento combinado con quimioterapia e irradiación de campo afecto ha demostrado ser superior a la radioterapia exclusiva en pacientes con enfermedad localizada, sobre todo en situaciones concretas como la enfermedad voluminosa grosera Bulky y sintomatología B, obteniendo una supervivencia global a 10 años del 80%. Los excelentes resultados de los esquemas de poliquimioterapia con antraciclinas en este tratamiento ha llevado a que la quimioterapia tipo CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) como tratamiento de elección en pacientes con enfermedad localizada. SWOG (Southwest Oncology Group) analizó en 401 pacientes con estadio I y II terapia con 3 ciclos versus 8 ciclos y los resultados de supervivencia global a 5 años fue del 82% versus 72% respectivamente. En la actualidad, la recomendación para los linfomas no Hodgkin de células grandes B difuso localizados estadio clínico I y II, sin factores pronósticos adversos, es la realización de quimioterapia (3-6 ciclos) y radioterapia local<sup>59</sup>.

La radioinmunoterapia (RIT) en el tratamiento del linfoma consiste en la administración de anticuerpos monoclonales radiomarcados que liberan radionúclidos específicamente en la superficie de las células tumorales minimizando la toxicidad sobre las células normales sanas. El antígeno CD 20 es una diana ideal para la RIT, dado que es una diana comprobada para el tratamiento del linfoma, ya que es expresado sólo por células de fenotipo B, no pasa a la circulación y no es modulado por la unión al anticuerpo.

El esquema óptimo de administración de rituximab aún no está definido. Los niveles séricos de Rituximab se acumulan lentamente después la infusión y

puede ser que también la dosis de inmunoterapia densa puede mejorar la eficacia del tratamiento, mostrando un aumento marcado en el nivel sérico de rituximab y sugiriendo mayor eficacia en pacientes con IPI de alto riesgo pero con aumento de la incidencia de la infección, neumonía intersticial, principalmente<sup>59</sup>.

#### **D. Radioterapia (RT)**

El papel de la consolidación con RT como parte del tratamiento de primera línea es todavía un tema de debate. En la era prerituximab, el campo de radioterapia comprendía el área comprometida IFRT (Involved Field Radiotherapy) que se indica como terapia de consolidación de las lesiones voluminosas o después de la quimioterapia masas residuales y quimioterapia basada en antraciclínicos seguidos por la consolidación IFRT fue el estándar de la cura para pacientes con estadio temprano. Sin embargo, el riesgo de segunda malignidad se plantea a menudo como una preocupación con el uso de RT consolidación en pacientes con una alta tasa de curación<sup>60</sup>.

En LNH primario del anillo de Waldeyer, el volumen de irradiación debe incluir las fosas amigdalinas, la nasofaringe, la base de lengua y las cadenas cervicosupraclaviculares bilaterales. Habitualmente, se emplean 3 campos con isocentro compartido y colimador asimétrico (2 laterales superiores y 1 anterior inferior), protegiendo la laringe, tráquea, esófago y médula espinal. Las dosis recomendadas son de 36-40Gy a fraccionamientos convencional (1,8-2Gy por sesión)<sup>60</sup>.

## **E. Pacientes con edad mayor de 60 años**

La adición del anticuerpo monoclonal anti-CD20 a la quimioterapia rituximab-CHOP, administrada cada 14 o 21 días, es el tratamiento estándar. Por otra parte, no se reportaron ventajas con la adición de 2 cursos de quimioterapia sugiriendo que existe adaptación a la respuesta, además la quimioterapia por más de seis ciclos, aunque es una práctica muy extendida, no se justifica. Asimismo, un gran ensayo aleatorio GELA en pacientes ancianos con LNH bajo riesgo, estadio I-II no demostró ninguna mejoría de la supervivencia con la adición RT de consolidación después de CHOP en comparación con el CHOP solo<sup>61</sup>.

Dos ensayos prospectivos históricos realizados en ancianos tratados con R-CHOP14 más IFRT de consolidación en enfermedad voluminosa (306 pacientes en estudio RICOVER) y otro estudio prospectivo fase II tratados con R-CHOP14 sin IFRT a pesar de la enfermedad voluminosa (164 pacientes). Se observó una significativa mejoría de la SLE a 5 años en pacientes tratados con RCHOP14 más IFRT en los pacientes que se consideraron masas voluminosas<sup>62</sup>. Por el contrario, la diferencia en SLE desapareció en pacientes con masa voluminosa que alcanzaron respuesta completa después R-CHOP14. Por lo tanto, la calidad de la respuesta clínica debe considerarse la principal forma de evaluar la necesidad de IFRT como consolidación complementaria que debe reservarse a pacientes con enfermedad voluminosa que no lograron respuesta completa después de quimio-inmunoterapia<sup>63</sup>.

## **F. Pacientes con edad menor o igual a 60 años e aa IPI de riesgo bajo (0) y de riesgo intermedio bajo (1)**

El estudio retrospectivo de la Universidad de Columbia Británica confirmó una mejora significativa de la SG y SLE cuando se combinó rituximab con CHOP en comparación con los controles históricos tratados sólo con CHOP. Este beneficio de rituximab también se ha confirmado en un estudio multicéntrico fase III realizado por el MabThera Internacional Trial Group (el MabThera Internacional Trial-MINT). Los resultados de este ensayo apoyan el uso de seis ciclos de R-CHOP21 como la terapia estándar en los pacientes jóvenes con IPI bajo riesgo<sup>63</sup>.

Otro estudio, ensayo aleatorizado fase III GELA mostró que la quimioterapia con tres ciclos de ACVBP seguida de consolidación secuencial fue superior a tres ciclos de CHOP más consolidación con RT. El estudio Southwest Oncology Group (SWOG) con 8736 pacientes, fue diseñado para hacer frente a la pregunta de si la adición de IFRT permite el uso de menos quimioterapia. En la publicación original, la respuesta parecía ser afirmativa, en el que no sólo la adición de la RT permite el uso de tres ciclos en lugar de ocho ciclos de CHOP, pero también hubo una SG y SLE significativa de 5 años con la terapia de modalidad combinada. Sin embargo, resultados actualizados de este estudio mostraron que no había diferencias en la supervivencia entre los dos grupos de tratamiento, y que ese resultado fue en gran medida debido a las recaídas tardías y defunciones de linfoma en pacientes que recibieron terapia combinada. Estos hallazgos sugieren que tres ciclos de CHOP es

terapia sistémica insuficiente, a pesar de que este ensayo incluyó un grupo relativamente favorable de pacientes<sup>64</sup>.

En pacientes con IPI de bajo riesgo, también se han identificado dos distintos subgrupos pronósticos, definidos como: favorables (es decir, IPI = 0 sin enfermedad voluminosa) o menos favorable (es decir, IPI = 1 o enfermedad voluminosa, o ambos). El grupo favorable mostró una significativa SLE mayor de 6 años en comparación con el grupo menos favorable (89,5 % frente a 76,7%, respectivamente). En conclusión, sugieren que la radioterapia de lesiones voluminosas podría desempeñar un papel central en el manejo de pacientes jóvenes con IPI = 1<sup>65</sup>.

### **G. Pacientes con edad menor o igual a 60 años e aa IPI de riesgo intermedio alto (2) y de riesgo alto (3)**

Estos pacientes tienen un mal pronóstico y representan probablemente el mayor reto en el tratamiento. Alrededor del 30% de estos pacientes presentan enfermedad refractaria (que progresa durante el tratamiento de primera línea o recaída dentro de un año). En la era pre-rituximab, la consolidación con altas dosis la quimioterapia con el apoyo de trasplantes autólogos de células madre (HDC/TACP) fue empleado en un intento de disminuir la tasa de recidiva, pero los resultados fueron reportados como controvertidos<sup>66</sup>.

El estudio realizado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), donde se incluyeron pacientes con estadio I y enfermedad voluminosa o extranodal y los pacientes con enfermedad voluminosa en estadio II que

alcanzaron respuesta completa después de 8 ciclos de CHOP; estos pacientes fueron asignados al azar en grupos de observación vs RT. Tras una mediana de seguimiento de 12 años, y pese a una subóptima adhesión a los tratamientos asignados, no había una mejora estadísticamente significativa en la SLE en los pacientes tratados con RT de consolidación, pero si se encontró aumento del 12% en la SG a los 6 años<sup>67</sup>.

En Costa Rica, IFRT consolidación podría desempeñar un papel importante en el tratamiento de pacientes LNH con estadio avanzado después de la quimioterapia primaria. Un ensayo aleatorio en 155 pacientes con LNH estadio IV y enfermedad voluminosa que alcanzaron respuesta completa después de CHOP-Bleo, ha confirmado la eficacia de la IFRT consolidación 40 Gy vs sin IFRT, donde la SLE (5 años: 82% vs 55%) y la SG (5 años: 87% vs 66%) fueron significativamente mejores en los pacientes irradiados, con toxicidad aguda leve. Muchos otros estudios prospectivos y retrospectivos no aleatorios confirmaron el beneficio de la RT de consolidación en sitios con enfermedad voluminosa que reducen la incidencia de recaídas locales. La dosis de RT varió de 30 Gy a 45 Gy en los diversos estudios. Sin embargo, vale la pena recomendar una dosis más baja de RT para limitar ocurrencia a largo plazo de cáncer secundario, confiando en que la eficacia de la IFRT de consolidación se conserva también en dosis de 30-36 Gy. Todos estos estudios se llevaron a cabo en la era pre-rituximab y son difícilmente aplicables a la norma actual de R-CHOP. Actualmente, el controvertido papel de IFRT en LNH es mayor, más aún que existe mejor respuesta clínica con la

combinación de rituximab y quimioterapia, difundiendo el uso de evaluación con PET en masa residual de linfoma<sup>68</sup>.

Un estudio retrospectivo de 469 pacientes con LNH estadio clínico I-II (n=190) o estadio clínico III-IV (n=279) tratados con al menos seis ciclos de R-CHOP (n=327) e IFRT de consolidación (dosis 30 a 39,6 Gy) (n=142), demostró que la consolidación con radioterapia se asoció significativamente con una mejor SG y SLE, ya sea en los pacientes con enfermedad en estadio temprano o en toda la serie, en particular, una SG a 5 años de 91 % y 83 % (p=0,01) ha sido reportado para los pacientes con respuesta completa que, respectivamente, recibieron y que no recibieron RT de consolidación. Solamente el 14% de segundas neoplasias son desarrolladas en el campo de radiación y, parecen estar relacionados con susceptibilidad subyacente por el lugar de tratamiento. El deterioro de la calidad de vida es un tema importante cuando se debate el papel de la RT de consolidación, especialmente en irradiación de cabeza y cuello, como en LNH primario del anillo de Waldeyer. Esto parece sugerir que la radioterapia podría omitirse en los pacientes que lograron respuesta completa, evitando la toxicidad que puede afectar la calidad de vida del paciente<sup>69</sup>.

En los últimos años, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y otras técnicas de RT altamente conformadas, se utilizan cada vez más, lo que puede limitar la dosis a órganos importantes substancialmente. Ensayos aleatorizados prospectivos a futuro evalúan el papel de IFRT de consolidación en pacientes con LNH, deben tener en cuenta el creciente impacto de la

evaluación de la respuesta en base al PET. Por último, pero no menos importante, se hace evidente que el beneficio de mejorar el control local con RT sólo se traduce en una mejora de la SG y SLE cuando se combina con terapia sistémica eficaz que permita la erradicación de la enfermedad<sup>70</sup>.

### 1.3 Definiciones conceptuales

- **Linfoma:** los linfomas son un conjunto de enfermedades neoplásicas heterogéneas hematológicas malignas que se desarrollan en el sistema linfático. A los linfomas también se les llama tumores sólidos hematológicos para diferenciarlos de leucemias.
- **Linfoma extranodal:** es definido como el linfoma donde la presentación inicial de la lesión no fue en un ganglio y constituye la enfermedad predominante Bulky.
- **Anillo de Waldeyer:** acumulo de tejido linfoide que abraza desde la nasofaringe hasta la base de la lengua y está constituido por amígdala faríngea (de Luschka, en el techo o bóveda de la faringe), amígdalas peritubáricas (de Gerlach, rodeando el extremo faríngeo de la trompa de Eustaquio), cordones faríngeos laterales, amígdalas palatinas (Tonsila, a ambos lados del istmo de las fauces en la entrada de la orofaringe, entre los pilares del velo del paladar) y amígdala lingual (conjunto de tejido linfoide más voluminoso de la faringe, situado en la base de la lengua).
- **Quimioterapia:** es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas al detener su capacidad de crecer y dividirse.
- **Radioterapia:** es un tratamiento basado en la administración de energía ionizante dirigido a la zona donde se encuentra el tumor, para destruir las

células neoplásicas, previamente se realiza una planificación del campo de tratamiento para evitar afectar tejidos normales circundantes.

- **Recurrencia:** Constituye la aparición de tejido neoplásico, en el lugar anatómico previamente tratado.
- **Tratamiento adyuvante:** tratamiento adicional que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de recurrencia de enfermedad, como radioterapia luego de un tratamiento con quimioterapia.
- **Tratamiento neoadyuvante:** tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal.
- **Factores pronósticos:** aquellos datos capaces de suministrar información sobre la evolución que puede experimentar un paciente. Existen cuatro grupos: relacionados con el paciente, con la neoplasia, con el tratamiento y factores moleculares predictores de la respuesta. Variables que influyen en las consecuencias y desenlaces de una enfermedad.
- **IPI (Índice Pronóstico Internacional):** es la clasificación internacional de los grupos de riesgo los cuales dependen del paciente y la neoplasia, cuando se hace el cálculo ajustado a la edad se denomina aa IPI.
- **ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group):** es la escala que se utiliza para medir el estado general y calidad de vida de un paciente, exclusivamente oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días.
- **Respuesta completa:** desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento, no evidencia clínica de enfermedad. Esto no siempre significa que el cáncer se haya curado. También se llama remisión completa.

- **Respuesta parcial:** disminución del tamaño de un tumor mayor al 50% en respuesta al tratamiento. También se llama remisión parcial.
- **Sin respuesta al tratamiento:** el tamaño y extensión del tumor no varían o inclusive aumentan aún con tratamiento.
- **Síntomas B:** se refiere a síntomas sistémicos de fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso que pueden estar asociados tanto a linfoma de Hodgkin como a linfoma no Hodgkin. La presencia o ausencia de síntomas B tiene un valor pronóstico y se recoge en el estadiaje de estos linfomas.
- **Enfermedad Bulky:** masa tumoral grosera  $\geq 10\text{cm}$  o enfermedad mediastínica cuyo diámetro excede un tercio del diámetro torácico.
- **IFRT (Involved-Field Radiation Therapy):** es un término utilizado para irradiar solamente a las áreas del cuerpo comprometidas por el linfoma.
- **IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy):** es la radioterapia con más alta precisión usada y controlada por computadoras, que entregan dosis de radiación precisa en áreas específicas donde se encuentra el tumor, disminuyendo los daños a órganos o estructuras cercanas al tumor.
- **Órganos a riesgo:** son los órganos o tejidos sanos que se encuentran cerca al tumor y que tiene riesgo de recibir dosis de radiación.

#### 1.4 Formulación de la Hipótesis

No amerita formular hipótesis por ser un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo.

## CAPÍTULO II

### METODOLOGÍA

#### 2.1 Tipo y diseño de investigación

El presente estudio es de tipo observacional, retrospectivo y descriptivo. Comprendió la revisión de historias clínicas y recolección de datos de pacientes con LNH primario del anillo de Waldeyer diagnosticados durante el periodo Enero 1997 - Diciembre 2007 del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), de ellos se identificó a los pacientes que recibieron quimioterapia como tratamiento inicial y radioterapia de forma secuencial, se observó si presentaron recaída de la enfermedad y por último se calculó el tiempo de supervivencia para cada paciente, y si fallecieron o no tratando de determinar los efectos de la radioterapia según variables clínicas, patológicas y terapéuticas.

#### 2.2 Población y muestra

- **Población:**

La población a estudiar está constituida por los pacientes adultos con LNH primario del anillo de Waldeyer diagnosticados con estudio anatómo-patológico en el INEN durante el periodo Enero 1997 - Diciembre 2007.

- **Muestra:**

Se trabajará con toda la población que cumpla los criterios de selección.

- **Unidad de análisis:**

Paciente con LNH primario del anillo de Waldeyer que recibieron quimioterapia como tratamiento inicial y radioterapia de forma secuencial.

- **Criterios de selección:**

- a. Criterios de inclusión**

- Edad igual o mayor de 18 años.
- Diagnosticados con cualquier subtipo histológico de LNH primario del anillo de Waldeyer confirmado con estudio anátomo-patológico.
- Estadio clínico I y estadio clínico II con metástasis ganglionar cervical.
- Pacientes tratados con quimioterapia como tratamiento inicial y radioterapia de forma secuencial.

- b. Criterios de exclusión**

- Edad menor de 18 años.
- Diagnosticados con LNH de presentación extraganglionar con enfermedad primaria localizada fuera del anillo de Waldeyer.
- Estadio clínico II con metástasis ganglionar axilar, mediastinal o torácica.
- Estadio clínico III y IV.
- Pacientes no tratados con quimioterapia como tratamiento inicial y radioterapia de forma secuencial.
- Pacientes que presenten diagnóstico de LNH primario del anillo de Waldeyer y al mismo tiempo otro diagnóstico oncológico (neoplasia sincrónica).
- Pacientes que presenten diagnóstico de LNH primario del Anillo de Waldeyer y como antecedente patológico otro diagnóstico oncológico (neoplasia metacrónica).

### **2.3 Procedimientos de recolección, procesamiento y análisis de datos**

La recolección de información se realizó mediante una ficha de recolección de datos o lista de chequeo, los datos se obtuvieron de las historias clínicas durante el periodo Enero 1997 - Diciembre 2007, fue tomado del área de archivo de historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. A continuación fueron solicitadas las historias clínicas procediéndose a su revisión. Los pacientes que integraron el estudio fueron seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión, registrando los datos en la ficha de recolección de datos. Los pacientes fueron seguidos hasta su fallecimiento o último control, también se verificó la condición actual mediante consulta a la base de datos de RENIEC (Registro Nacional de Identidad y Estado Civil). Los datos obtenidos durante la investigación, por medio de la ficha de recolección de datos, fueron ordenados y procesados en una computadora personal, valiéndonos del programa Excel versión 2010 y luego fue analizado usando el software estadístico SPSS versión 22.0. El análisis estadístico de la información fue realizado a través de tablas de distribución de frecuencias y tasas.

### **2.4 Aspectos éticos**

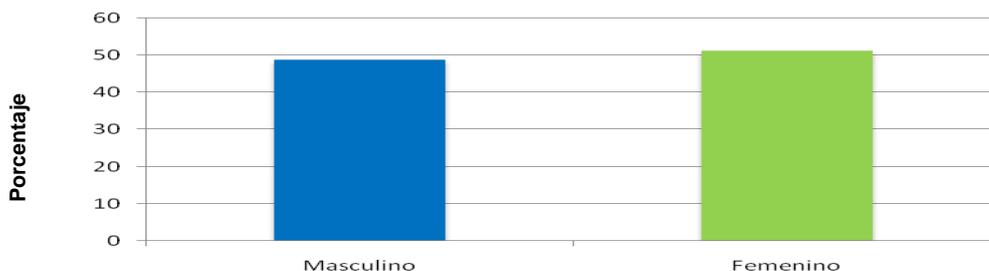
En el presente estudio no se realizaron estudios experimentales con humanos. Es un estudio retrospectivo, donde se revisaron historias clínicas y fichas de patología, protegiendo el nombre y documentación de cada paciente, cumpliendo con los criterios de confidencialidad del estudio. Se respetó la confidencialidad de la información.

## CAPÍTULO III

### RESULTADOS

Fueron 82 pacientes los que cumplieron los criterios de inclusión.

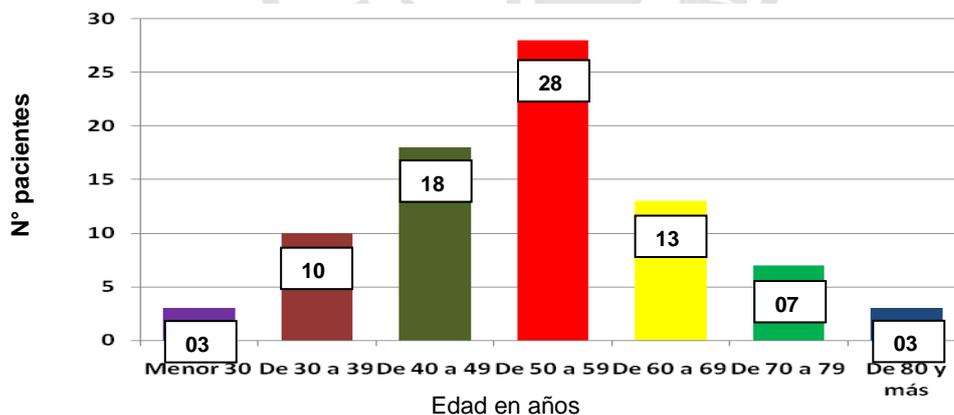
**GRÁFICO N° 01 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN SEXO –  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 51.2% (42/82) de los pacientes pertenecieron al de sexo femenino.

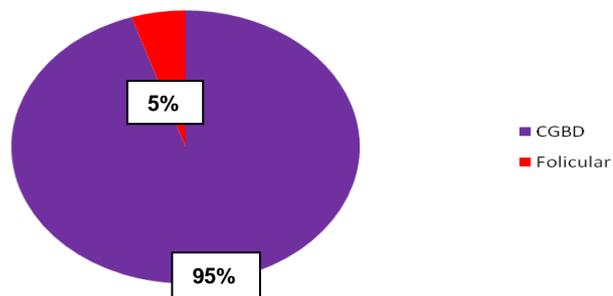
**GRÁFICO N° 02 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN EDAD –  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 34.1% (28/82) de los pacientes pertenecieron al rango de edad entre 50-59 años. También, el 91.5% (75/82) tuvieron ECOG 2 (Ver Anexos Gráfico N°01). Y además, el 64.6% (53/82) no tuvieron síntomas B (Ver Anexos Gráfico N°02).

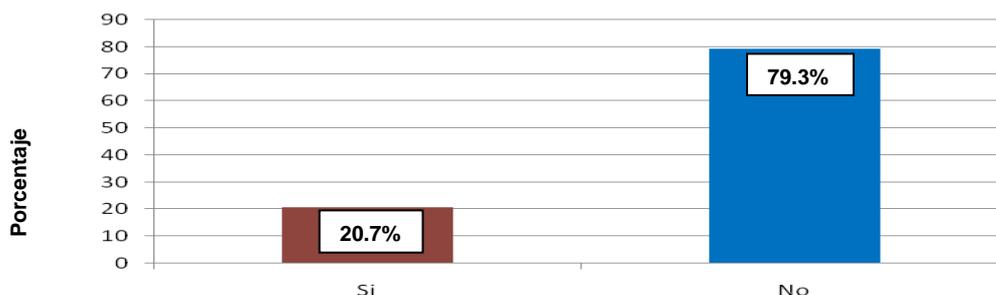
**GRÁFICO N° 03 CLASIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN SUBTIPO HISTOLÓGICO – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 95% (78/82) de los pacientes pertenecieron al subtipo histológico Células Grandes B Difuso (CGBD). También, el 75.6% (62/82) fueron clasificados con Índice Pronóstico Internacional Ajustado a la Edad (aaIPI) intermedio alto ó 2 (Ver Anexos Gráfico N°03).

**GRÁFICO N° 04 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN PRESENCIA DE ENFERMEDAD BULKY – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 79.3% (65/82) de los pacientes que participaron en la investigación no tuvieron Enfermedad Bulky o grosera  $\geq 10$ cm.

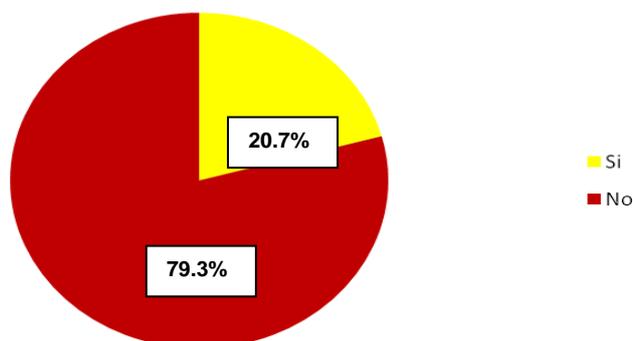
**TABLA N° 01 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

<b>Esquema Quimioterapia</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
CHOP	80	97.6%
R-CHOP	2	2.4%
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 97.6% (80/82) de los pacientes recibieron quimioterapia esquema CHOP. También, el 81.7% (67/82) recibieron 06 ciclos de Quimioterapia (Ver Anexos Tabla N°01). Y además, se encontraron 11% (09/82) y 89% (73/82) de los pacientes en EC I y EC II respectivamente (Ver Anexos Gráfico N°04).

**GRÁFICO N° 05 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN ANEMIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 79.3% (65/82) de los pacientes que participaron en la investigación no tenían anemia antes de iniciar Radioterapia.

**TABLA N° 02 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR RANGO DE EDAD  
SEGÚN DOSIS DE RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

Dosis de Radioterapia en Mayores de 60 años	N° de pacientes	Porcentaje	Dosis de Radioterapia en Menor o igual a 60 años	N° de pacientes	Porcentaje
36Gy	2	8.7%	36Gy	8	13.6%
40Gy	11	47.8%	40Gy	30	50.8%
45Gy	2	8.7%	45Gy	4	6.8%
50Gy	7	30.4%	50Gy	17	28.8%
54Gy	1	4.3%	54Gy	0	0%
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100.0%</b>	<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

Tanto en el grupo primer de pacientes (mayores de 60 años) como en el segundo grupo (menor o igual a 60 años), la mediana de dosis de radioterapia fue 40Gy en 47.8% y 50.8%, respectivamente.

En mayores y menores de 60 años, con aalPI 1 ó 2, con o sin respuesta a quimioterapia, tuvieron la gran mayoría respuesta completa con radioterapia a dosis 36 a 40Gy ó mayor a 40Gy (Ver Anexos Tabla N°02, N°03, N°04 y N°05).

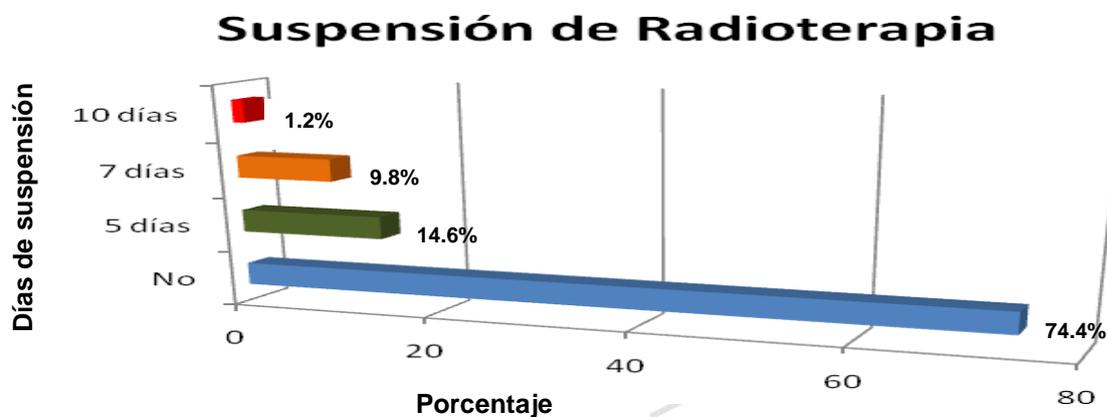
**TABLA N° 03 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN RESPUESTA A LA  
QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

Respuesta Con Quimioterapia Neoadyuvante	N° de pacientes	Porcentaje	Respuesta Con Radioterapia Adyuvante	N° de pacientes	Porcentaje
Ninguna	5	6.1%	Ninguna	0	0%
Parcial	15	18.3%	Parcial	8	9.8%
Completa	62	75.6%	Completa	74	90.2%
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100.0%</b>	<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 75.6% (62/82) y el 90.2% (74/82) de los pacientes tuvieron respuesta completa a quimioterapia neoadyuvante y radioterapia adyuvante respectivamente.

**GRÁFICO N° 06 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN DÍAS DE SUSPENSIÓN DE RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 74.4% (61/82) de los pacientes no tuvieron días de suspensión con Radioterapia.

**TABLA N° 04 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN ABANDONO A LA RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

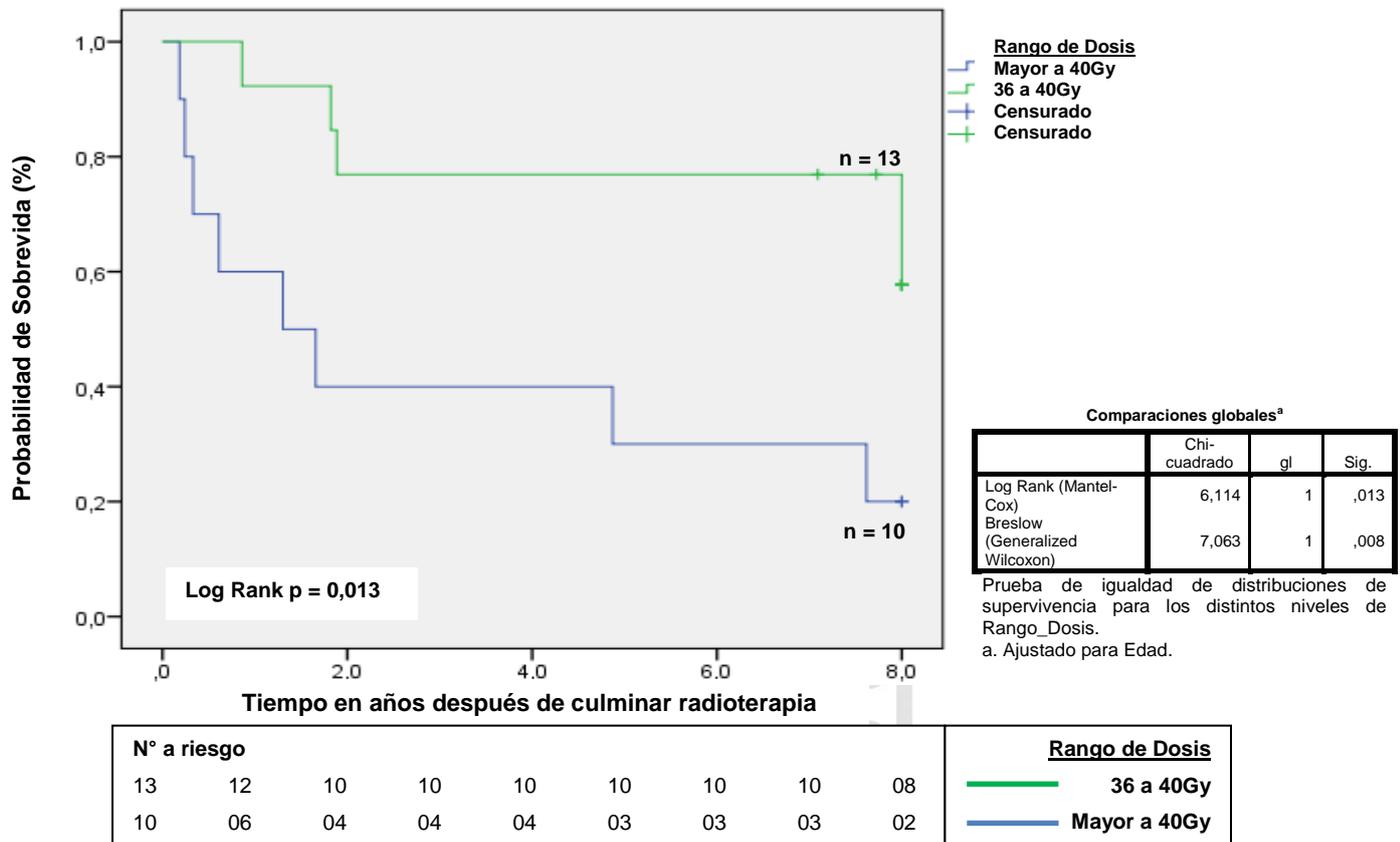
Abandono a la Radioterapia	Número de pacientes	Porcentaje
Si	2	2.4%
No	80	97.6%
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 2.4% (02/82) de los pacientes abandonaron la Radioterapia.

La sobrevida global calculada por el método de Kaplan-Meier para pacientes con EC I y II por Ann Arbor y para pacientes con aa IPI 1 y 2 fue comparada según rango de dosis, teniendo mayor SG los pacientes que recibieron 36 a 40Gy (Ver Anexos Gráfico N° 05, 06, 07 y 08).

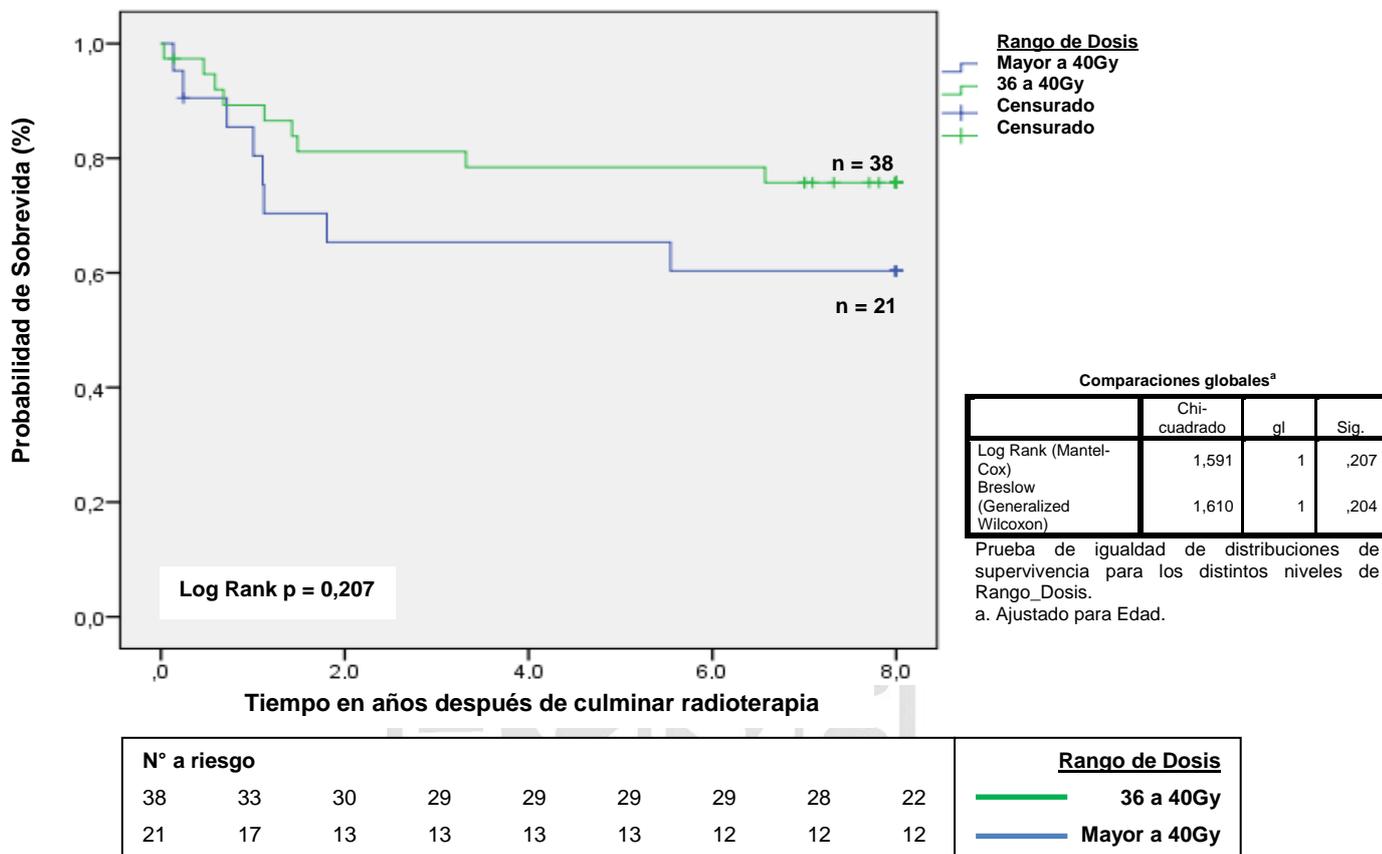
**GRÁFICO N° 07 SOBREVIDA GLOBAL (SG) EN MAYORES DE 60 AÑOS CON RADIOTERAPIA TRATADOS PREVIAMENTE CON QUIMIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La sobrevida global calculada por el método de Kaplan-Meier para pacientes mayores de 60 años con Radioterapia previamente tratados con Quimioterapia fue comparada según el rango de dosis de Radioterapia. Para pacientes con dosis de Radioterapia de 36 a 40Gy a los 3, 5 y 8 años la SG fue 76.9%, 76.9% y 57.7% respectivamente versus 40%, 30% y 20% respectivamente para pacientes con dosis de Radioterapia mayor a 40Gy, se observó diferencias estadísticamente significativas (p=0,013).

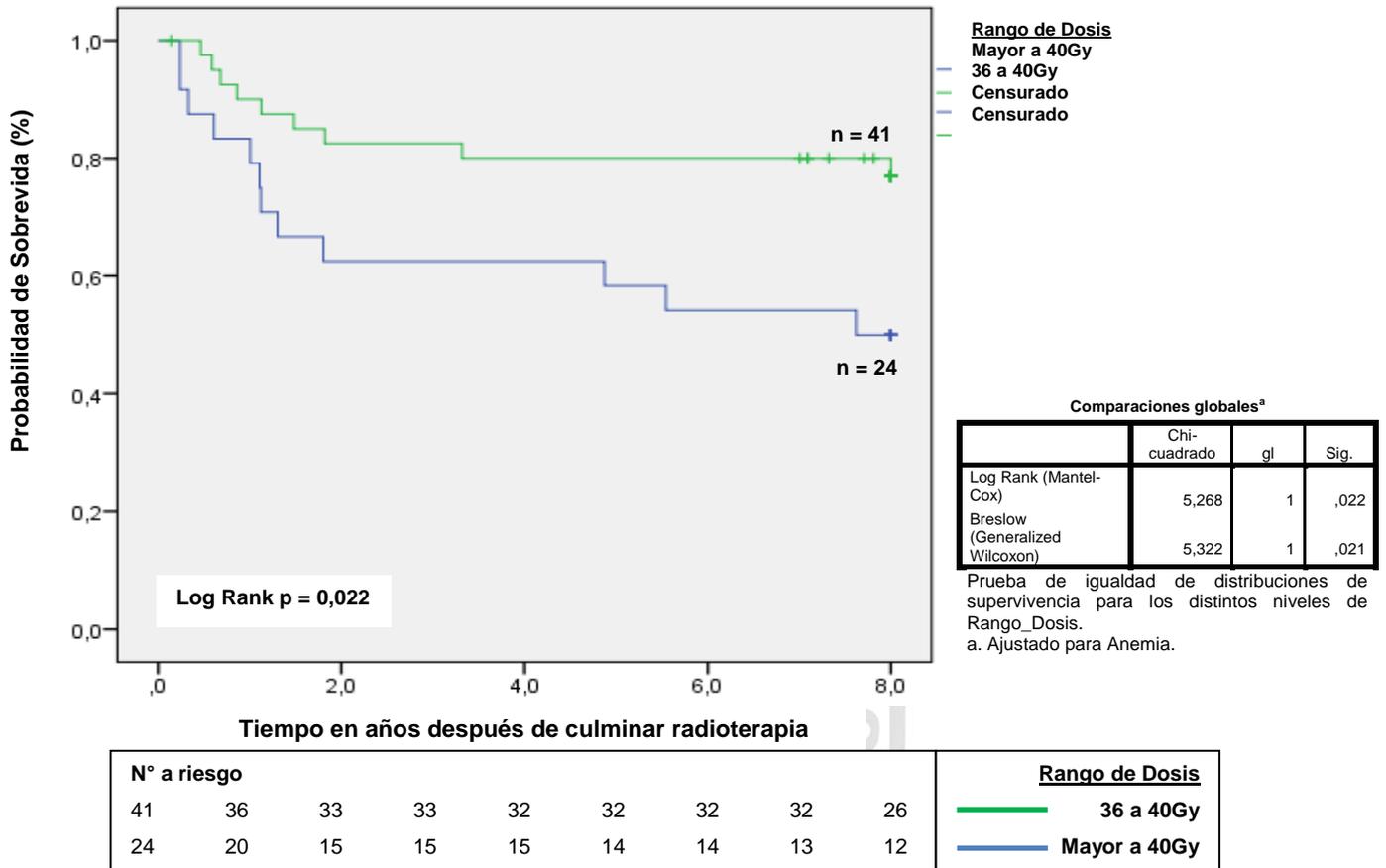
**GRÁFICO N° 08 SOBREVIDA GLOBAL (SG) EN MENOR O IGUAL A 60 AÑOS  
CON RADIOTERAPIA TRATADOS PREVIAMENTE CON QUIMIOTERAPIA –  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La supervivencia global calculada por el método de Kaplan-Meier para pacientes menor o igual a 60 años con Radioterapia previamente tratados con Quimioterapia fue comparada según rango de dosis de Radioterapia. Para pacientes con dosis de Radioterapia de 36 a 40Gy a los 3, 5 y 8 años de SG fue 81.1%, 78.4% y 75.7% respectivamente versus 65.3%, 65.3% y 60.3% respectivamente para pacientes con dosis de Radioterapia mayor a 40Gy, no se encontró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,207$ ).

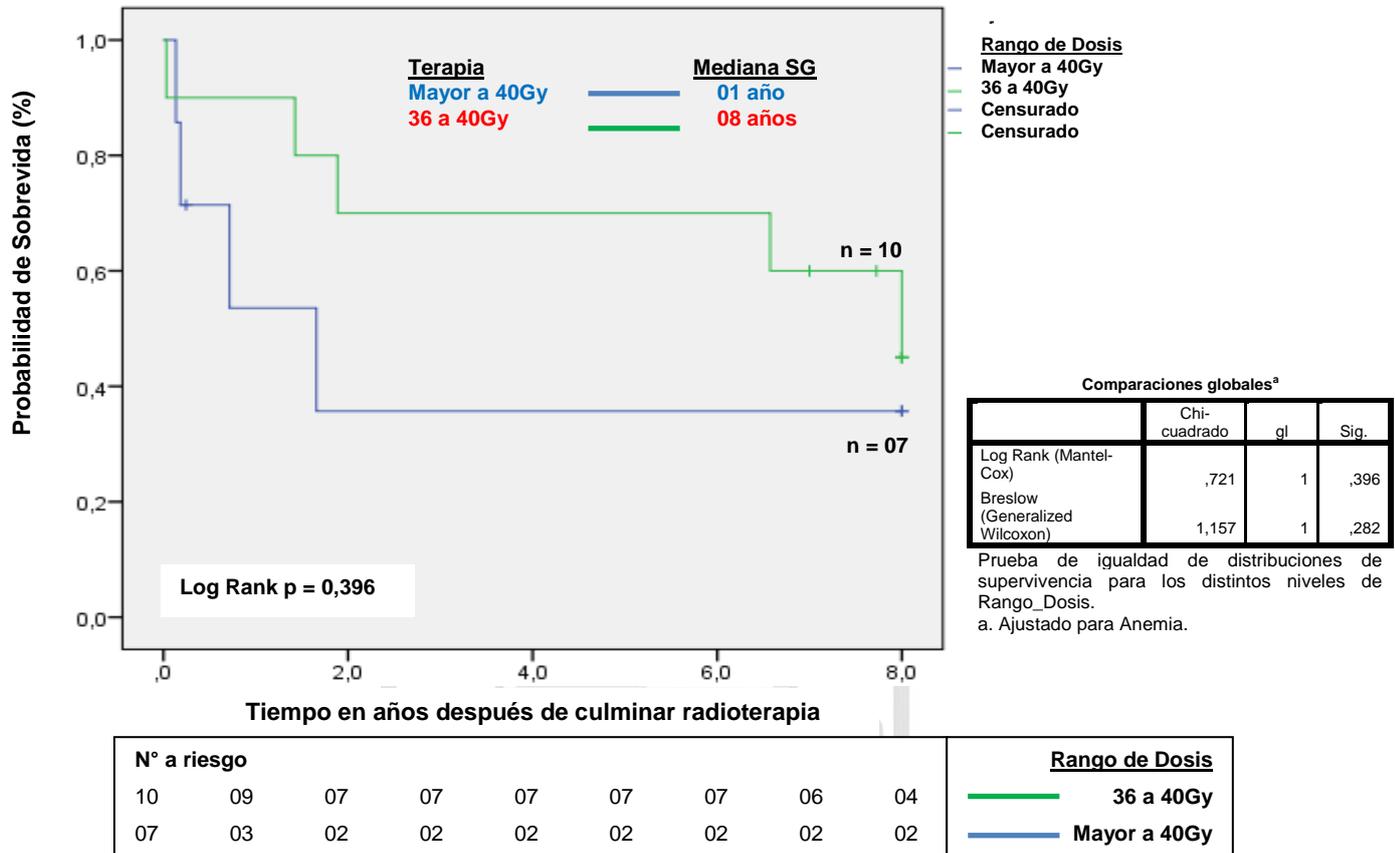
**GRÁFICO N° 09 SOBREVIDA GLOBAL (SG) EN PACIENTES SIN ANEMIA  
ANTES DE INICIAR RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La sobrevida global calculada por el método de Kaplan-Meier para pacientes sin anemia antes de iniciar Radioterapia fue comparada según rango de dosis de Radioterapia. Para pacientes con dosis de Radioterapia de 36 a 40Gy a los 3, 5 y 8 años de SG fue 82.5%, 80% y 80% respectivamente versus 62.5%, 58.3% y 50% respectivamente para pacientes con dosis de Radioterapia mayor a 40Gy, observándose diferencias estadísticamente significativas (p=0,022).

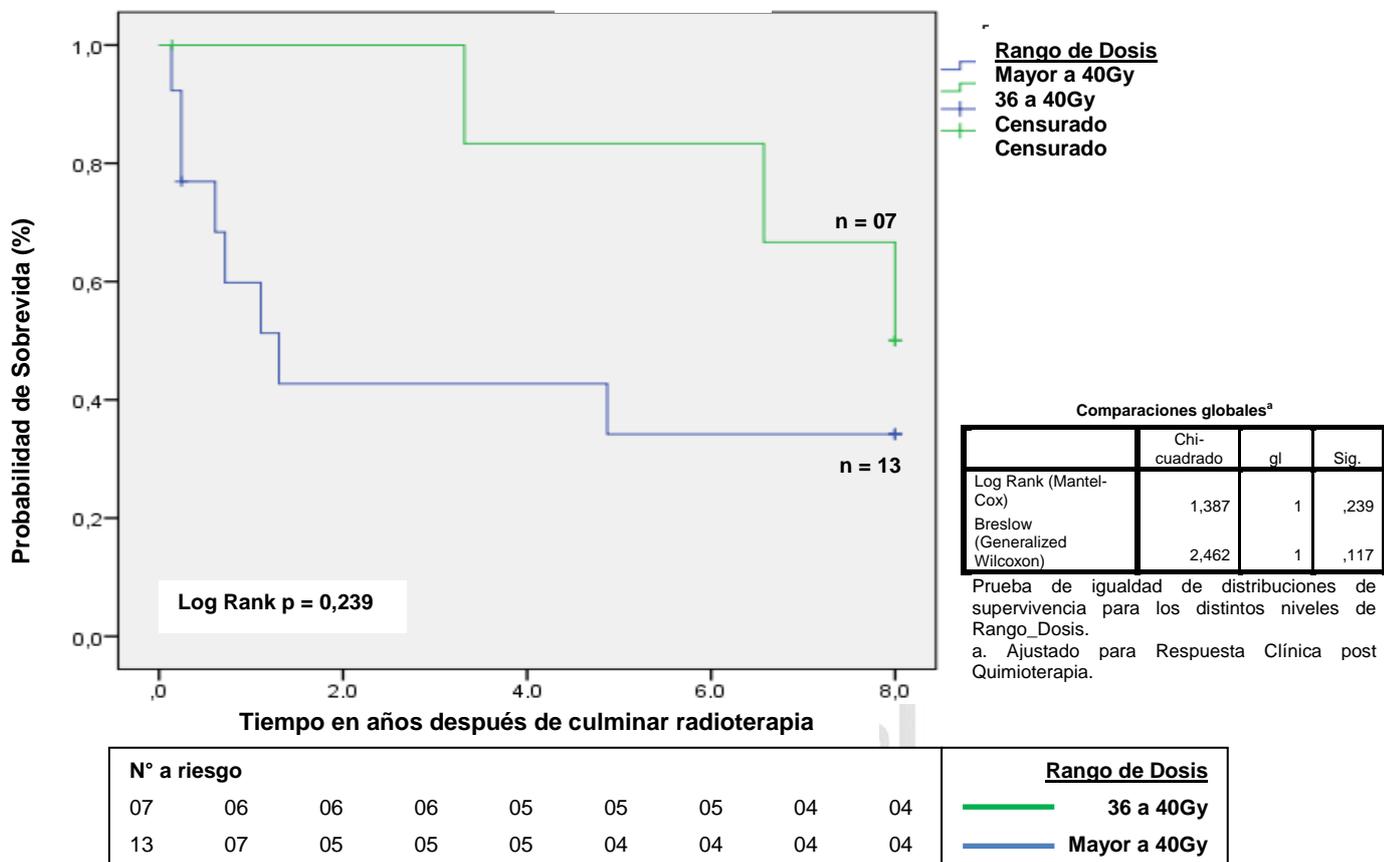
**GRÁFICO N° 10 SOBREVIDA GLOBAL (SG) EN PACIENTES CON ANEMIA  
ANTES DE INICIAR RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La supervivencia global calculada por el método de Kaplan-Meier para pacientes con anemia antes de iniciar Radioterapia fue comparada según rango de dosis de Radioterapia. Para pacientes con dosis de Radioterapia de 36 a 40Gy a los 3, 5 y 8 años de SG fue 70%, 70% y 60% respectivamente versus 35.7%, 35.7% y 35.7% respectivamente para pacientes con dosis de Radioterapia mayor a 40Gy, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,396$ ). Además, la mediana de tiempo de SG con dosis mayor a 40Gy es un año y con dosis 36 a 40Gy es ocho años.

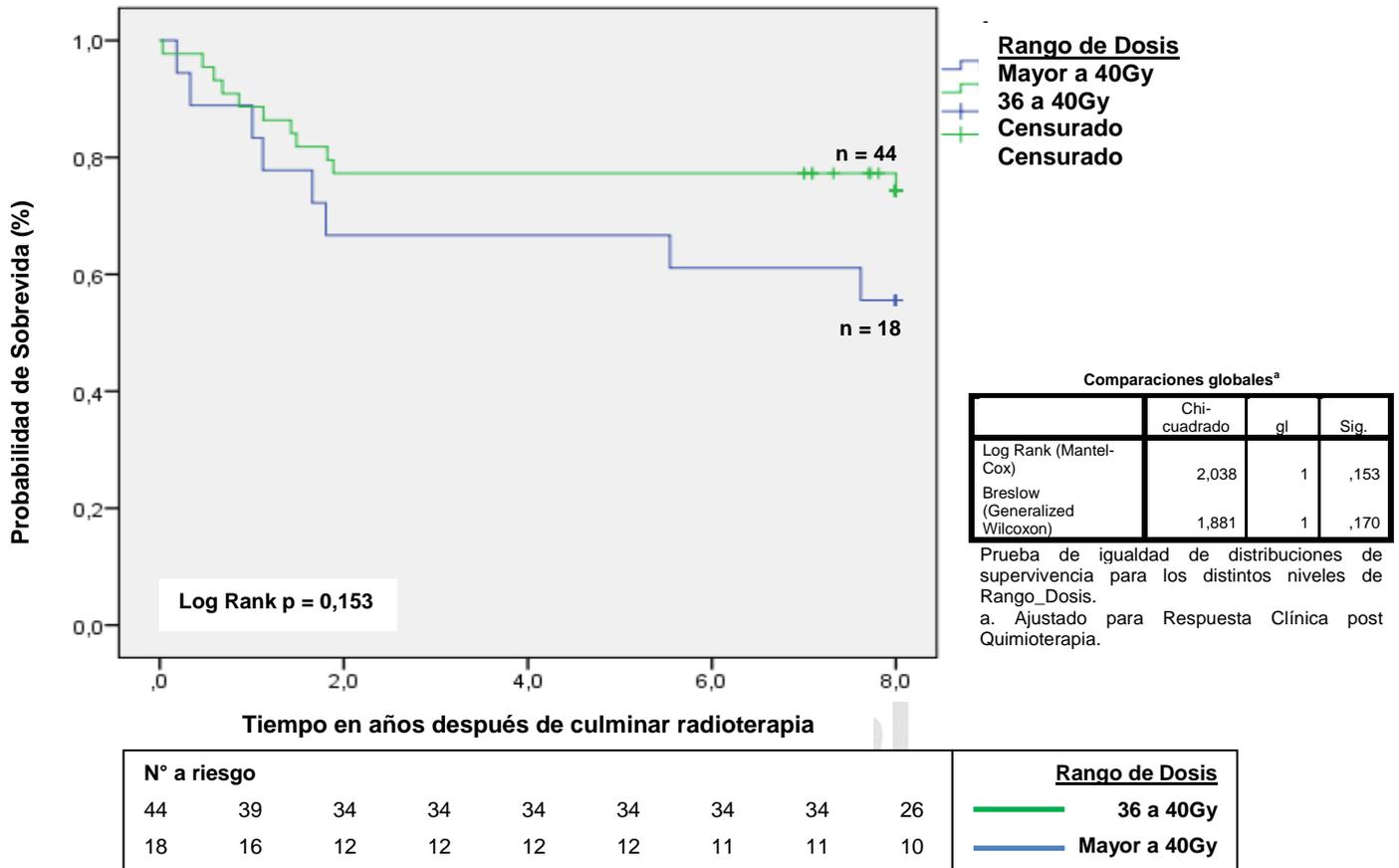
**GRÁFICO N° 11 SOBREVIDA GLOBAL (SG) EN PACIENTES CON  
RESPUESTA NINGUNA O PARCIAL A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE –  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La sobrevida global calculada por el método de Kaplan-Meier para pacientes con respuesta ninguna o parcial a Quimioterapia fue comparada según rango de dosis de Radioterapia. Para pacientes con dosis de Radioterapia de 36 a 40Gy a los 3, 5 y 8 años de SG fue 100%, 83.3% y 66.7% respectivamente versus 42.7%, 34.2% y 34.2% respectivamente para pacientes con dosis de Radioterapia mayor a 40Gy, no se observó diferencias estadísticamente significativas (p=0,239).

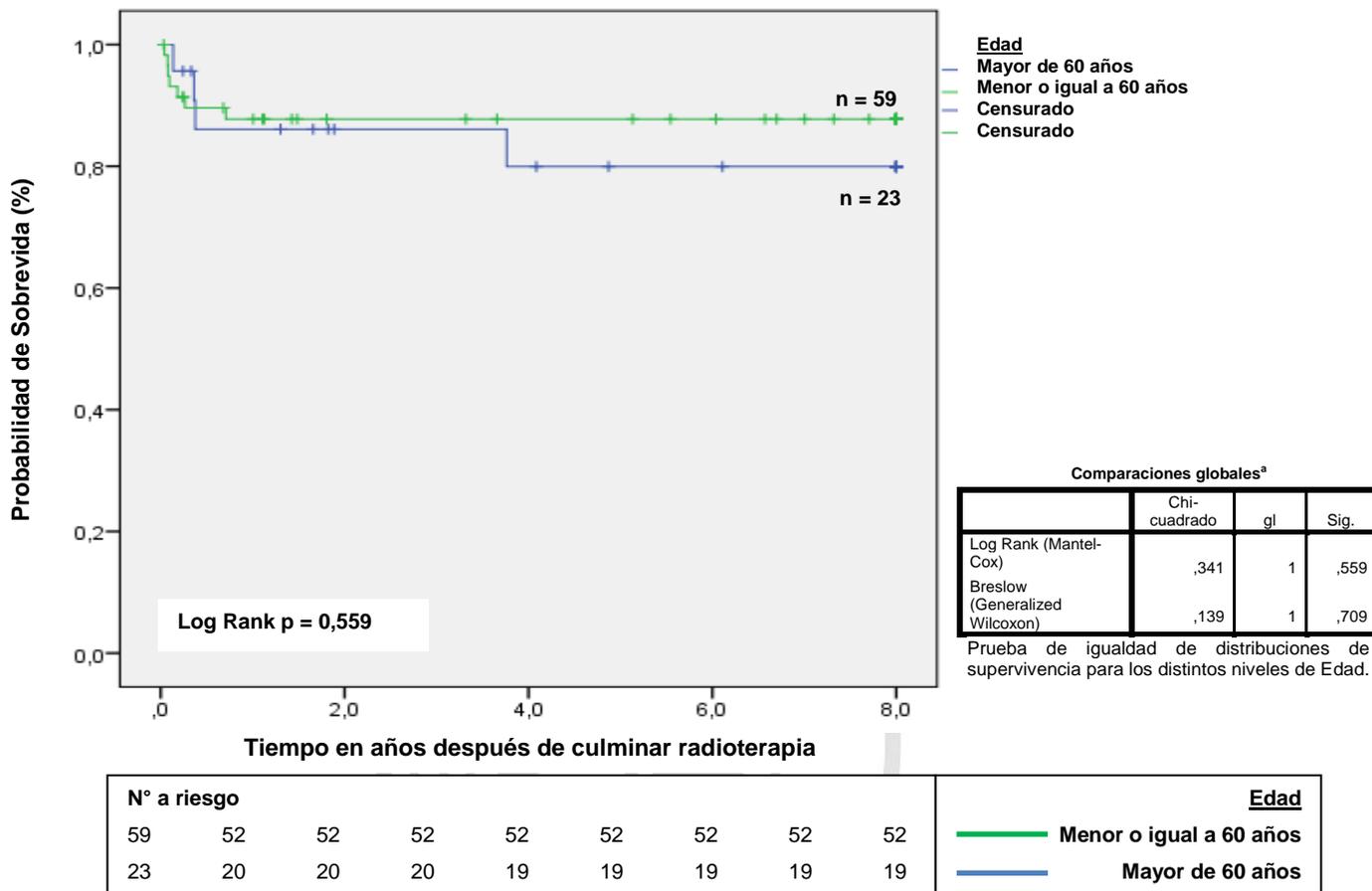
**GRÁFICO N° 12 SOBREVIDA GLOBAL (SG) EN PACIENTES CON  
RESPUESTA COMPLETA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE – INSTITUTO  
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La curva de sobrevida global según Kaplan Meier para pacientes con respuesta completa a Quimioterapia fue comparada según rango de dosis de Radioterapia. Para pacientes con dosis de Radioterapia de 36 a 40Gy a los 3, 5 y 8 años de SG fue 77.3%, 77.3% y 77.3% respectivamente versus 66.7%, 66.7% y 55.6% respectivamente para pacientes con dosis de Radioterapia mayor a 40Gy, no se encontró diferencias estadísticamente significativas (p=0,153).

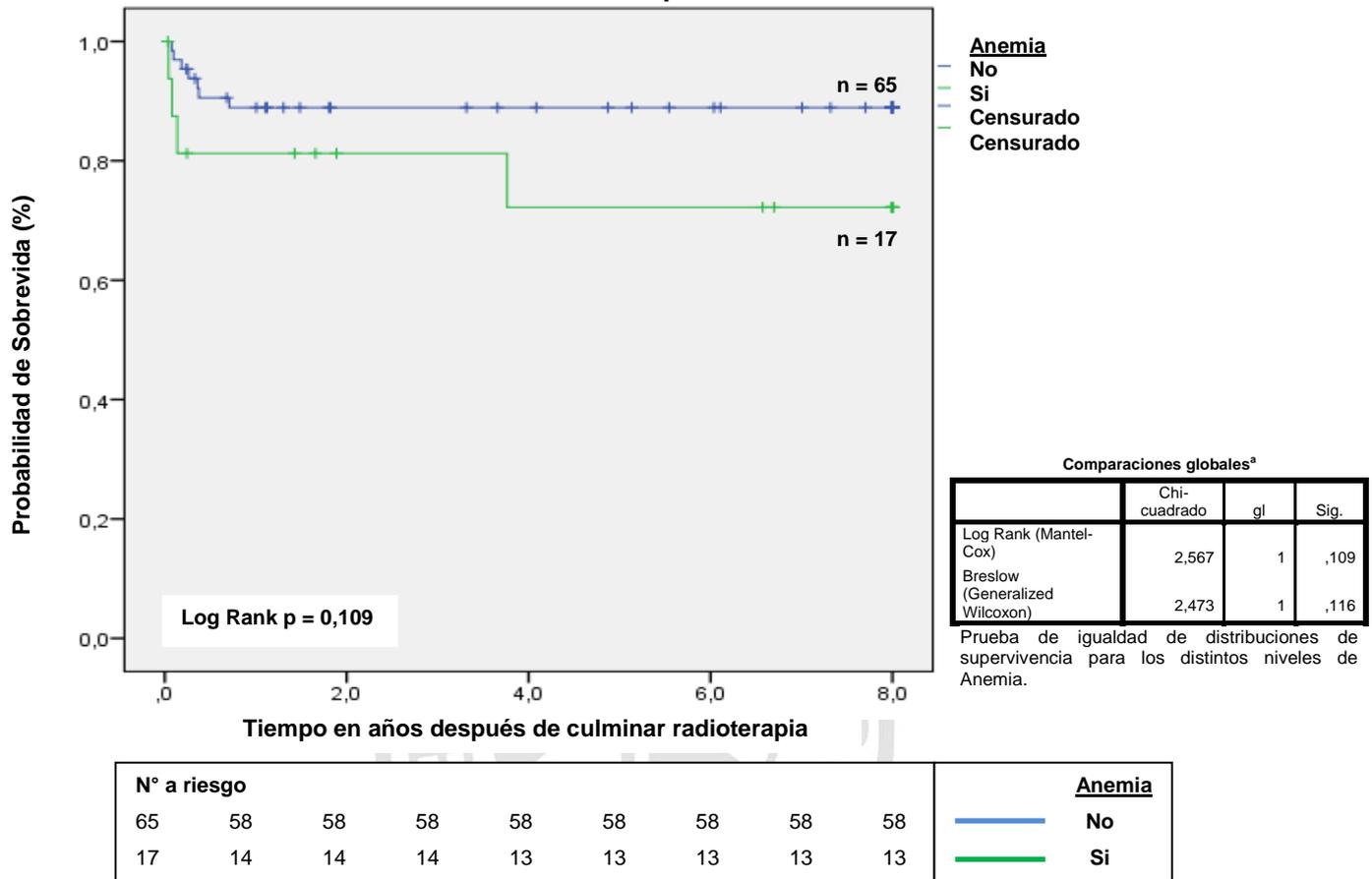
**GRÁFICO N° 13 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) SEGÚN  
RANGO DE EDAD – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La curva de sobrevida libre de enfermedad según Kaplan Meier para pacientes con Radioterapia tratados previamente con Quimioterapia fue comparada según rango de edad. Para pacientes con edad menor o igual a 60 años a los 3, 5 y 8 años de SLE fue 87.8%, 87.8% y 87.8% respectivamente versus 86.1%, 79.9% y 79.9% respectivamente para pacientes con mayor de 60 años, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (p=0,559).

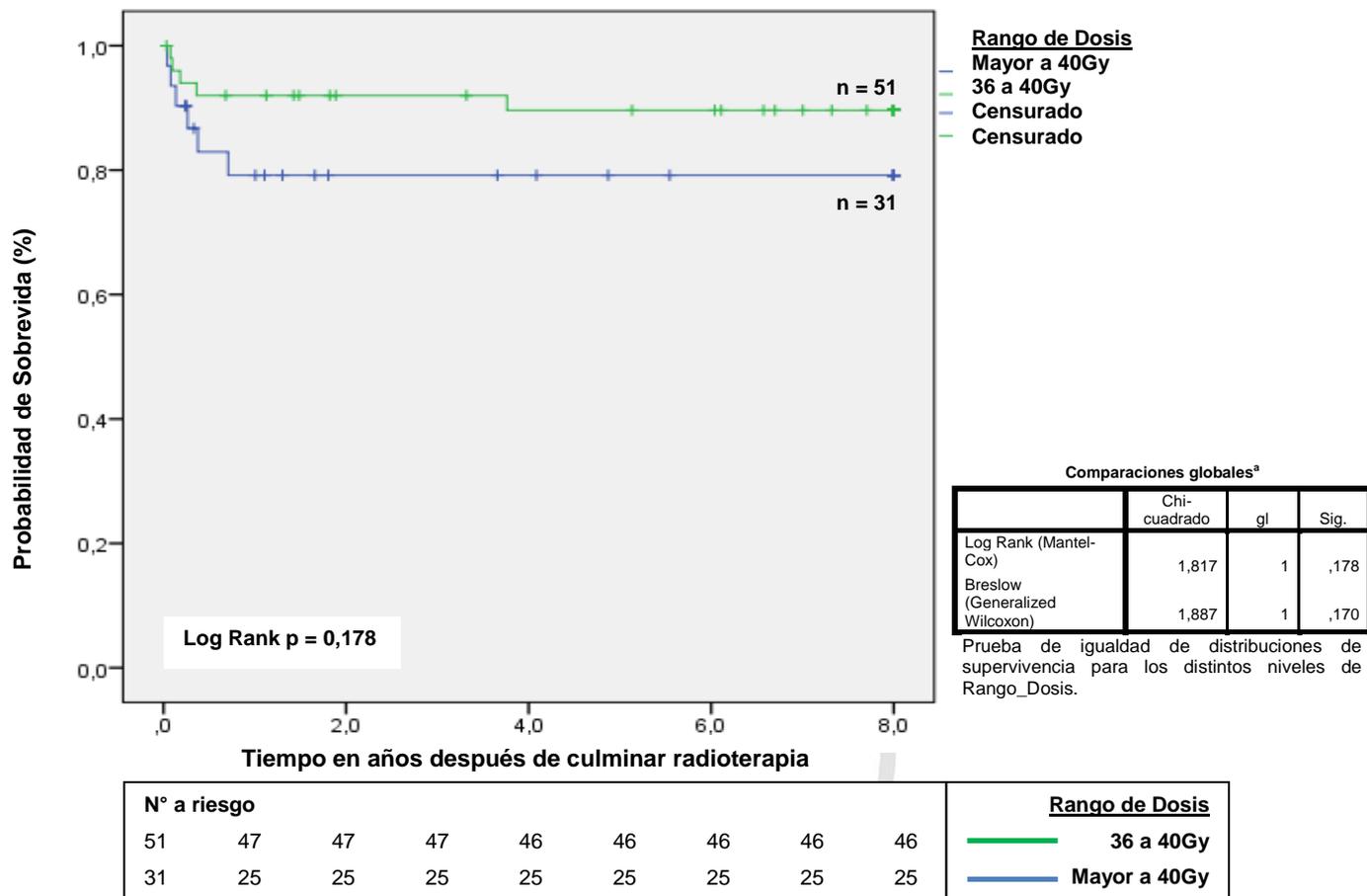
**GRÁFICO N° 14 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) EN PACIENTES  
CON Y SIN ANEMIA ANTES DE INICIAR RADIOTERAPIA – INSTITUTO  
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La curva de sobrevida libre de enfermedad según Kaplan Meier para pacientes con Radioterapia tratados previamente con Quimioterapia fue comparada según la presencia o la ausencia de anemia antes de iniciar Radioterapia. Para pacientes sin anemia antes de iniciar Radioterapia a los 3, 5 y 8 años de SLE fue 88.9%, 88.9% y 88.9% respectivamente versus 81.3%, 72.2% y 72.2% respectivamente para pacientes con anemia antes de iniciar Radioterapia, no se observó diferencias estadísticamente significativas (p=0.109).

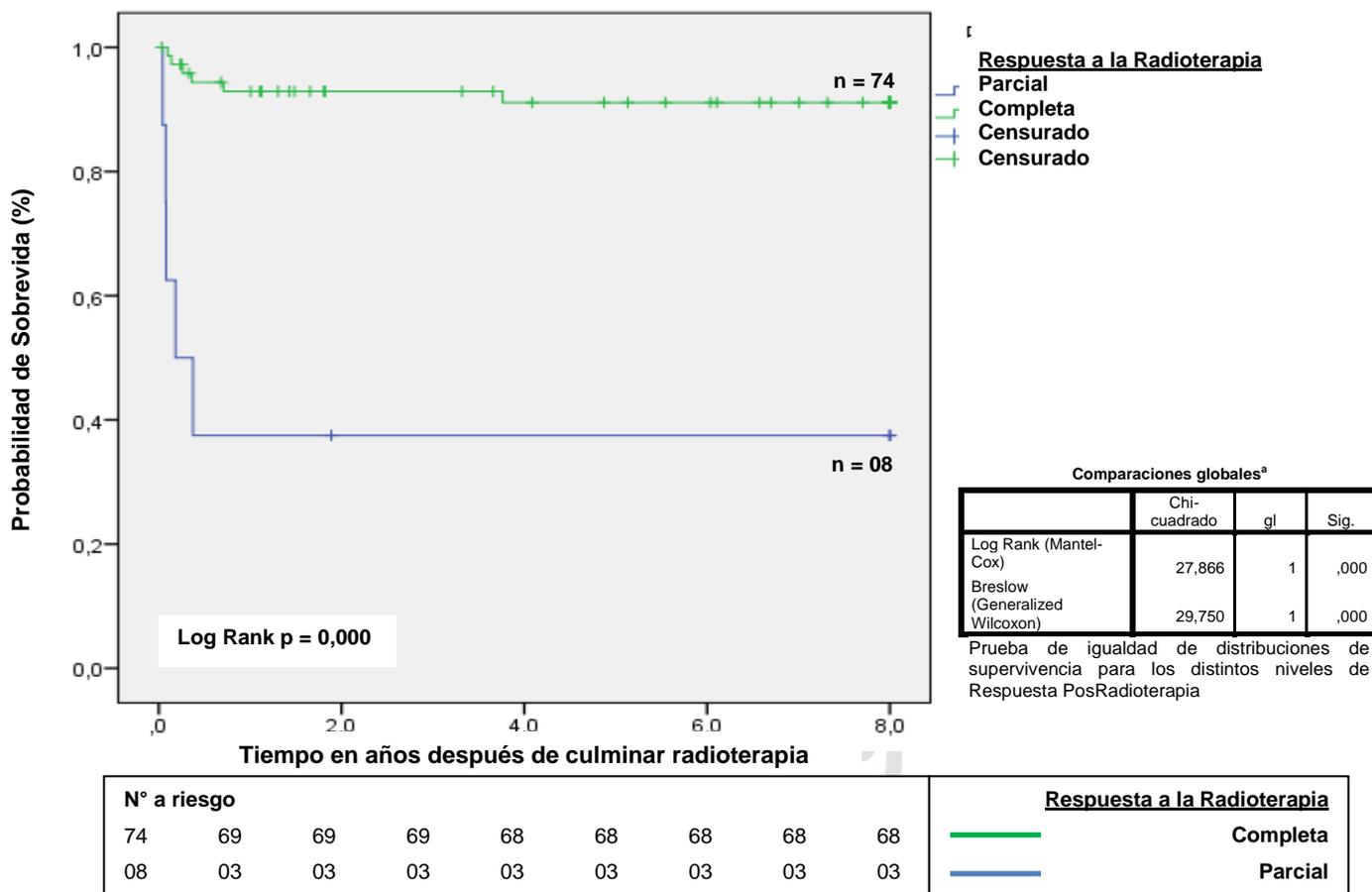
**GRÁFICO N° 15 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) SEGÚN  
RANGO DE DOSIS DE RADIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La curva de sobrevida libre de enfermedad según Kaplan Meier para pacientes con Radioterapia tratados previamente con Quimioterapia fue comparada según rango de dosis de Radioterapia. Para pacientes con dosis de Radioterapia de 36 a 40Gy a los 3, 5 y 8 años de SLE fue 92%, 89.6% y 89.6% respectivamente versus 79.2%, 79.2% y 79.2% respectivamente para pacientes con dosis de Radioterapia mayor a 40Gy, no se encontró diferencias estadísticamente significativas (p=0.178).

**GRÁFICO N° 16 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) CON  
RESPUESTA PARCIAL O COMPLETA A LA RADIOTERAPIA – INSTITUTO  
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

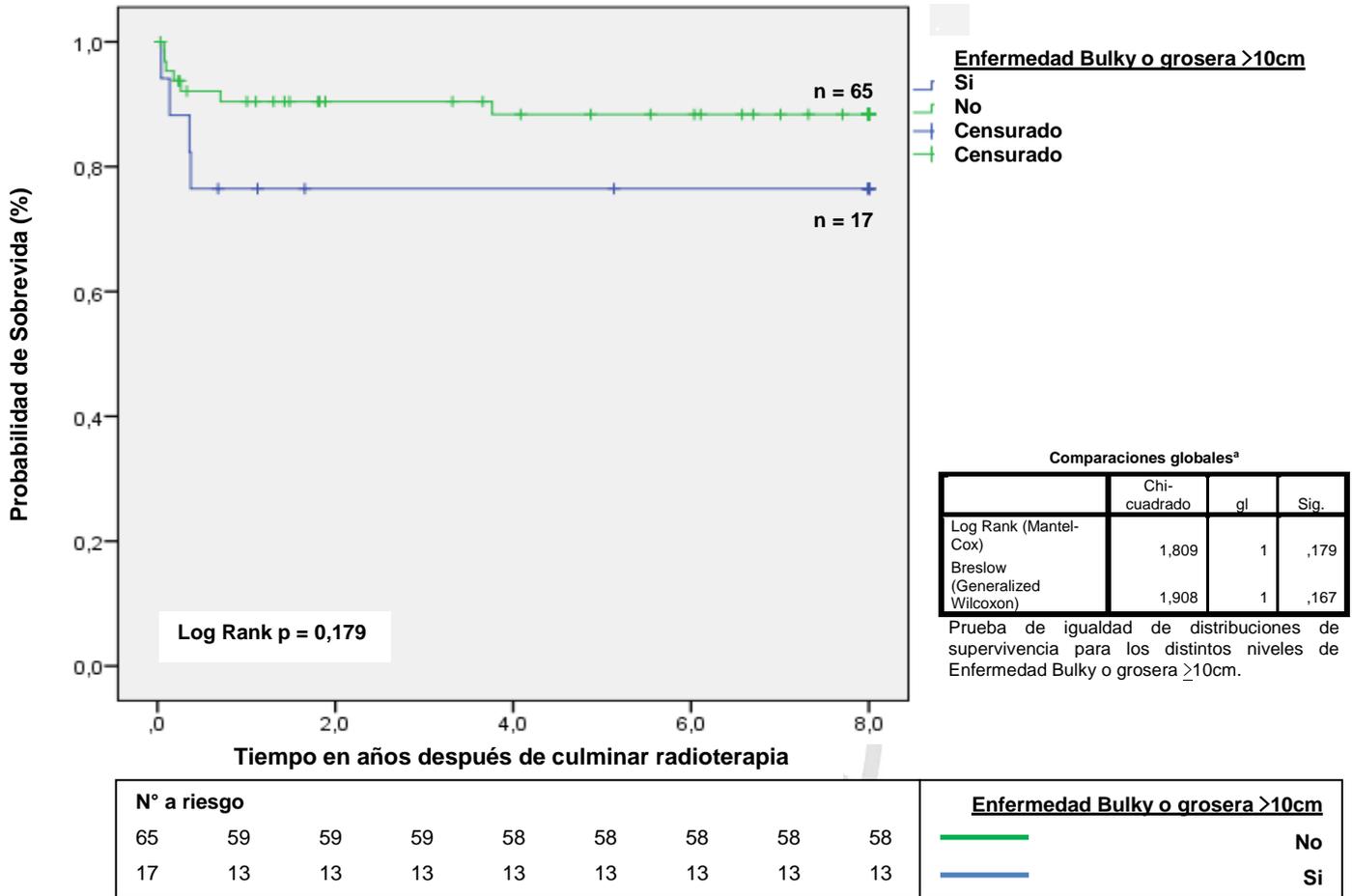


Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La curva de sobrevida libre de enfermedad según Kaplan Meier para pacientes con Radioterapia tratados previamente con Quimioterapia fue comparada según respuesta a la radioterapia. Para pacientes con respuesta parcial con radioterapia a los 3, 5 y 8 años de SLE fue 37.5%, 37.5% y 37.5% respectivamente versus 92.9%, 91.1% y 91.1% respectivamente para pacientes con respuesta completa con radioterapia, observándose diferencias estadísticamente significativas (p=0.000). Además pudo calcularse que la mediana de tiempo de SLE fue de 2.2 meses en el grupo de pacientes con respuesta parcial con Radioterapia.

**GRÁFICO N° 17 SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) EN PACIENTES  
CON ENFERMEDAD BULKY O GROSERA  $\geq 10\text{cm}$  – INSTITUTO NACIONAL**

**DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La curva de sobrevida libre de enfermedad según Kaplan Meier para pacientes con Radioterapia tratados previamente con Quimioterapia fue comparada según presencia o ausencia de enfermedad Bulky o grosera  $\geq 10\text{cm}$  en el momento del diagnóstico. Para pacientes sin enfermedad Bulky a los 3, 5 y 8 años de SLE fue 90.4%, 88.4% y 88.4% respectivamente versus 76.5%, 76.5% y 76.5% respectivamente para pacientes con enfermedad Bulky, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.179$ ).

**TABLA N° 05 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD A NIVEL LOCAL O REGIONAL – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

<b>Recurrencia Local o Regional</b>	<b>N° de Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Si	11	13.4%
No	71	86.6%
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 13.4% (11/82) de los pacientes que participaron en la investigación presentaron recurrencia local o regional después de culminar radioterapia.

**TABLA N° 06 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD A DISTANCIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

<b>Recurrencia a Distancia</b>	<b>N° de Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Si	20	24.4%
No	62	75.6%
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 24.4% (20/82) de los pacientes que participaron en la investigación presentaron recurrencia a distancia después de culminar radioterapia.

**TABLA N° 07 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LA RECURRENCIA A DISTANCIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

<b>Localización de la Recurrencia a Distancia</b>	<b>N° de Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Gastrointestinal	4	4.9%
Retroperitoneo	8	9.8%
Otras localizaciones	8	9.8%
No	62	75.6%
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 9.8% (8/82) y 4.9% (4/82) de los pacientes presentaron recurrencia a distancia localizado a nivel del retroperitoneo y gastrointestinal respectivamente.

Se observó que la recurrencia local y regional así como la recurrencia a distancia no se presentaron en la mayoría de los pacientes. Y además, la recurrencia a distancia tuvo como localización más frecuente el retroperitoneo.

En resumen, se observó una similar proporción de varones y mujeres, con mayor proporción en el rango de edad entre 50 a 59 años, subtipo histológico Células Grandes B Difuso, con mayor frecuencia no tuvieron Enfermedad Bulky o grosera  $\geq 10$ cm, recibieron quimioterapia esquema CHOP, iniciando secuencialmente radioterapia sin anemia la gran mayoría, con rango de dosis entre 36 a 40Gy y mayor de 40Gy, observando al final del tratamiento respuesta completa en casi todos los pacientes, sin abandonar la radioterapia y frecuentemente sin días de suspensión.

## CAPÍTULO IV

### DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 4.1 DISCUSIÓN

Han transcurrido 48 años desde que Rappaport propusiera una clasificación para los linfomas no Hodgkin. También desde hace 57 años hasta la actualidad aún se trata esta patología con terapia de cobalto y con varios medicamentos para quimioterapia. Una de las principales tareas en la especialidad de Radioterapia es identificar la dosis de tratamiento dependiendo de la etapa del estadio clínico. El Linfoma no Hodgkin primario del anillo de Waldeyer se incluye entre los linfomas extraganglionares localizados en la orofaringe siendo muy pocos los casos reportados en la literatura nacional y mundial, el tratamiento estándar es la asociación de quimioterapia seguido de radioterapia. Actualmente en el Departamento de Radioterapia del INEN, las dosis de tratamiento para esta enfermedad son de 36 a 40Gy con fraccionamiento convencional de 1.8 a 2Gy por sesión diaria en cuatro a cinco semanas, acorde con las revisiones en la literatura mundial.

En la presente tesis, se observó que de los 82 pacientes estudiados tenían una similar proporción entre varones (48.8%) y mujeres (51.2%), según la literatura la incidencia por sexo es 76.8/100.000 habitantes en varones y el 56 en mujeres<sup>71</sup>. Sin embargo, no se encontró esta proporción debido a que fueron seleccionados los pacientes según criterios de inclusión clínico, patológico y de tratamiento, no realizándose un estudio epidemiológico poblacional en el cual hubiesen ingresado todos los casos de linfoma no Hodgkin primario del anillo de Waldeyer.

La estadística por grupo etáreo en los pacientes incluidos en el estudio estuvieron comprendidos con mayor proporción en el rango de edad entre 50 a 59 años (34.1%) y el grupo de paciente con edad menor o igual a 60 años tenía el 72% (59/82) de la población respecto al grupo de pacientes con edad mayor de 60 años que tenía el 28% (23/82) de la población estudiada, la literatura reporta en 12% los linfomas no Hodgkin en edades comprendidas entre 65 y 85 años y la mediana de edad para todos los tipos de neoplasias malignas de fenotipo B es la 6° y 7° décadas de la vida<sup>71</sup>. En consecuencia, esta proporción de frecuencia con respecto a la edad tiene relación con lo encontrado en la literatura mundial.

En la tesis, el subtipo histológico más frecuente (95%) se observó en las Células Grandes B Difuso (CGBD) y en menor proporción (5%) el subtipo folicular, lo notificado en los países occidentales<sup>36</sup> y a nivel nacional<sup>14</sup> es encontrar con mayor frecuencia (más del 50% y 63.2% Hospital Loayza año 2012, respectivamente) el subtipo CGBD, la literatura mundial reporta 30.6% en frecuencia al subtipo histológico CGBD seguido del linfoma folicular en 22.1%, MALT 7.6%, T periférico 7.6%, linfoma linfocítico de células pequeñas 6.7%, Manto 6% y el resto de subtipos están conformando el 19.4%<sup>72</sup>. Podemos notar que el subtipo histológico más frecuente en la población estudiada mantiene correlación con lo reportado en el resto de los países occidentales y a nivel nacional, no así en el grupo de los tumores de células B en todo el mundo que lo reporta como el más frecuente pero con menor porcentaje.

En la investigación participaron pacientes que en su mayoría (79.3%) no tuvieron Enfermedad Bulky o grosera  $\geq 10$ cm, en la literatura mundial se observa con

menor frecuencia los casos de linfoma no Hodgkin de localización primaria extranodal (entre 20 y 45% del total de LNH) y que presenten Enfermedad Bulky<sup>9</sup>. Por lo tanto, el estudio encuentra coincidencia con la literatura mundial, esto se puede observar porque las adenopatías son indoloras pudiendo crecer sin generar molestias, sin embargo la presencia de manifestaciones locales como dolor de garganta, tos, disfagia u odinofagia van a ocasionar que el paciente acuda prontamente al médico para su tratamiento, por lo que pocas veces se observará al debut enfermedades groseras tipo Bulky.

La tesis permite observar que la mayoría de pacientes (97.6%) recibieron quimioterapia esquema CHOP, en la literatura existen diversos grupos de trabajo de reconocido prestigio, SWOG (Southwest Oncology Group), MDACC (MD Anderson Cancer Center) y ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) que han analizado los esquemas de quimioterapia en el subgrupo de pacientes con enfermedad localizada estadio clínico I y II encontrando excelentes resultados de poliquimioterapia con antraciclinas tipo CHOP<sup>59</sup>. En el presente estudio, la mayoría fue tratado bajo el esquema quimioterápico CHOP porque era subvencionado por el Estado peruano y solo una minoría pudo pagar R-CHOP (Rituximab + CHOP) por el alto costo generado para el paciente y porque solamente pueden recibirlo los que presentan el antígeno CD20 positivo.

De los 82 pacientes que participaron en la investigación 79.3% no tenían anemia, después de culminar los ciclos programados de quimioterapia y antes de iniciar Radioterapia se realizó hemograma completo y se determinó como valor de anemia al nivel de hemoglobina sérica menor o igual a 10.5g/dL. La mayoría de

autores hace énfasis en la importancia de la relación entre oxigenación tumoral y radiosensibilidad, en términos prácticos los niveles de hemoglobina deben ser mantenidos sobre 10g/dL para obtener adecuada respuesta a la radiación, tomando el valor de la hemoglobina de 12g/dL como valor óptimo <sup>73</sup>. Siendo la anemia un factor clínico frecuente en pacientes con cáncer por ser enfermedad crónica, en el presente estudio el Departamento de Radioterapia del INEN tomó como acuerdo interno en comunicación verbal considerar como valor de anemia 10.5g/dL y no el valor óptimo de 12g/dL teniendo en cuenta la radiosensibilidad, nivel socioeconómico bajo y con pobre nutrición en la mayoría de los pacientes que acuden a este hospital y por la toxicidad hematológica relacionada a la médula ósea debido al efecto secundario de la quimioterapia. Aún con anemia estos pacientes iniciaron radioterapia porque no pudieron realizarse la transfusión sanguínea solicitada por el médico tratante y además se estaba prolongando el tiempo de recuperación hematológica.

De acuerdo a lo observado en la tesis, la mayoría de los pacientes recibió dosis de 40Gy en la población con rango de edad mayor de 60 años y menor o igual a 60 años, en el 47.8% y en el 50.8% de ellos respectivamente; sin embargo, también hubo pacientes quienes recibieron dosis tan bajas como 36Gy en 18 sesiones o tan altas como 54Gy en 27 sesiones, a 2Gy por sesión. En la historia de la radioterapia, desde 1962-1970, se reporta que la dosis tumoral de radiación era alta, 45-50Gy en estadio local y regional de la enfermedad<sup>16</sup>, actualmente las dosis recomendadas son de 36 a 40Gy a fraccionamiento convencional 1.8-2Gy por sesión<sup>60</sup>. La población estudiada en la tesis va desde el año 1997 hasta el 2007, observando que fueron adoptando dosis de radiación más bajas en el

transcurso de los años, acorde con los avances en la medicina y la radioterapia en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin (LNH), producido de forma paralela a los cambios introducidos en la clasificación histológica y en el desarrollo de nuevos esquemas de quimioterapia en las últimas décadas del siglo XX<sup>74</sup>.

De los 82 pacientes como población en estudio, el 75.6% de ellos tuvo respuesta completa a quimioterapia como tratamiento inicial, en forma secuencial siguió la radioterapia con respuesta completa en 90.2% de los pacientes. La literatura menciona que en general los pacientes con LNH CGBD, en estadio I-II contiguo, tienen muy buena respuesta a la quimioterapia esquema CHOP o R-CHOP y radioterapia IFRT (Involved Field Radiotherapy) como terapia de consolidación de las lesiones voluminosas y tumor residual después de la quimioterapia<sup>60</sup>. En la tesis, los pacientes que no han tenido adecuada respuesta a la quimioterapia (respuesta ninguna o parcial) presentaron anemia o enfermedad voluminosa Bulky, factores que generarían pobre control de la enfermedad respuesta parcial a la radioterapia<sup>34</sup>.

La mayoría de los pacientes del estudio (74.4%) no tuvieron días de suspensión de radioterapia y casi todos (97.6%) no abandonaron la radioterapia. La literatura mundial comenta estos eventos como posible consecuencia de la mala tolerancia de los efectos secundarios a la radioterapia y la falta de compromiso o concientización del paciente<sup>60</sup>. En el estudio, la mayoría de los pacientes mostraron buena tolerancia y adherencia al tratamiento.

En resumen, el estudio muestra que no hay diferencia significativa en la presentación de la enfermedad por sexo, la edad de presentación está acorde a la literatura mundial, el subtipo histológico en relación con lo observado en los países occidentales, sin Enfermedad Bulky o grosera por la temprana presencia de manifestaciones locales, tratados con quimioterapia esquema CHOP porque era subvencionado por el Estado peruano, posteriormente inició radioterapia de consolidación en forma secuencial, algunos aún con anemia porque se estaba prolongando el tiempo de recuperación hematológica, con dosis de radioterapia variables pero la mediana de dosis fue 40Gy por lo que se dividió el estudio en rango de dosis entre 36 a 40Gy y mayor de 40Gy, mostrando buena tolerancia y adherencia al tratamiento y obteniendo respuesta completa en la mayoría de los pacientes.

Todos los pacientes (82) tuvieron radioterapia y previamente fueron tratados con quimioterapia. Se evaluó la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes estudiados según el rango de dosis de radioterapia recibida y teniendo en cuenta una revisión de la literatura por Martelli M, en donde la elección del tratamiento para pacientes LNH CGBD es basada sobre el IPI y la edad, se dividió a la población en mayor de 60 años y menor o igual a 60 años<sup>75</sup>.

En este estudio, la dosis de radioterapia 36 a 40Gy fue asociada a mejor sobrevida global (SG) a los 3, 5 y 8 años comparados con dosis mayor a 40Gy en ambos grupos de edad, sólo en los pacientes mayores de 60 años alcanzó diferencias estadísticamente significativas. La disminución de la dosis de radioterapia no presentó pérdida de la eficacia en el tratamiento<sup>32</sup>, la menor SG

observada con dosis mayor a 40Gy puede ser debido a la toxicidad generada por las altas dosis de radiación y el extenso campo de tratamiento que abarca la región cervico-facial dejando los campos de IFRT solo con enfermedad voluminosa<sup>29</sup>. En el estudio no se observó diferencias estadísticamente significativas en la curva de SG en pacientes con menor o igual a 60 años porque ambos rangos de dosis estaban muy cerca los dos primeros años y después de esta fecha se separaron mostrando la tendencia de mejor SG con 36 a 40Gy.

En los 82 pacientes estudiados, se realizó hemograma de control antes de iniciar radioterapia, la dosis 36 a 40Gy presentó mejor sobrevida global (SG) a los 3, 5 y 8 años comparados con dosis mayor a 40Gy sólo en pacientes sin anemia encontrándose diferencias estadísticamente significativas, teniendo en cuenta que la SG se ve afectada directamente por la dosis de radiación. El estudio no presentó significancia estadística en pacientes con anemia porque las curvas de SG se acercan al inicio y al final de la evaluación, sin embargo es más prolongada la mediana de tiempo de SG con dosis 36 a 40Gy, observando que al disminuir la dosis de radioterapia no hubo pérdida de la eficacia en el tratamiento<sup>32</sup>. La anemia reduce la efectividad y resultados a la radioterapia debido a la radioresistencia relativa de las células tumorales hipóxicas y la asociación entre anemia, pobre oxigenación tumoral y angiogénesis<sup>74</sup>.

En la población estudiada, la dosis de radioterapia 36 a 40Gy presentó tendencia de mejor sobrevida global (SG) a los 3, 5 y 8 años comparados con dosis mayor a 40Gy en pacientes con y sin respuesta a la quimioterapia, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. La radioterapia es claramente el factor más

importante que afecta la sobrevida, siendo eficaz aún con respuesta parcial a la quimioterapia y dosis de 36 a 40Gy<sup>20</sup>, no se observa beneficio en la SG porque la debilidad del estudio fue la calidad de la imagen diagnóstica (ecografía abdominal en lugar de tomografía computarizada) para evaluación y estadiaje, generando posiblemente subestadiaje en algunos pacientes<sup>17</sup>.

De todos los pacientes estudiados, el grupo etáreo mayor de 60 años tuvo similar sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los 3, 5 y 8 años comparados con los de menor o igual a 60 años. La edad no fue un factor que afectó la SLE manteniéndose similar en los años de estudio, la dosis de radioterapia administrada fueron en ambos semejantes observando que la mediana de los pacientes recibió 40Gy obteniendo resultados cercanos, pudiendo asociar la variación en la SLE con otros factores dependientes del tratamiento.

En la población investigada, los pacientes no anémicos presentaron mejor tendencia en sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los 3, 5 y 8 años comparados con los pacientes anémicos, pero no es estadísticamente significativo, porque la relación de pacientes entre no anemia y anemia es de 4 a 1 respectivamente y no hay diferencia en la curva de SLE hasta los 4 años de estudio, después del cual se muestra lo suficientemente alejada, no permitiendo encontrar asociación estadística.

En los pacientes estudiados, la dosis de radioterapia 36 a 40Gy fue asociado a mejor tendencia en sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los 3, 5 y 8 años comparados con dosis mayor a 40Gy, sin tener diferencias estadísticamente

significativas. Es válido tratar con dosis de 36 a 40Gy sin empeorar la SLE, estas curvas de sobrevida no muestran gran variación en los años de estudio siendo comparables a los encontrados en Inglaterra año 2011 por Lowry<sup>32</sup>.

En los 82 pacientes estudiados, la respuesta completa a radioterapia presentó mejor sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los 3, 5 y 8 años comparados con respuesta parcial a radioterapia encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Las dosis de radioterapia 36 a 40Gy prolongaron la SLE<sup>17</sup>, la respuesta completa a la radioterapia se asoció con aumento en SLE, beneficio que se extiende a pacientes de edad avanzada<sup>23</sup>. La tasa de respuesta después del primer tratamiento es altamente predictivo de los resultados, por lo que los pacientes sin adecuada respuesta a la quimioterapia podrían tener algún grado de resistencia al tratamiento consolidativo posterior con radioterapia, observando enfermedad residual y afectando la sobrevida del paciente<sup>52</sup>. También podría asociarse con la planificación 2D en las máquinas de tratamiento Cobalto60, en donde el cálculo de las unidades monitor (UM) fueron realizadas manualmente en base a una determinada profundidad en cada campo de tratamiento, muchas veces sin tener en cuenta las diferencias entre el espesor de la región facial y cervical, con la incertidumbre de no observar la cobertura de la curva de isodosis en el 95% del campo de tratamiento, tampoco se puede determinar la homogeneidad de la curva de isodosis, ni especificar las regiones o puntos fríos y calientes en donde presenta variación en porcentaje de la dosis (áreas de subdosificación y sobredosificación).

En la presente tesis, los pacientes sin enfermedad Bulky tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3, 5 y 8 años comparados con los pacientes con enfermedad Bulky, sin observar diferencias estadísticamente significativas. Debido a los esquemas de quimioterapia que generan mejores resultados en el tratamiento y la eficacia a la poliquimioterapia con buena tolerancia por la mayoría de los pacientes, hace que se controlen adecuadamente las enfermedades avanzadas o Bulky y consigan la remisión de la enfermedad<sup>52</sup>.

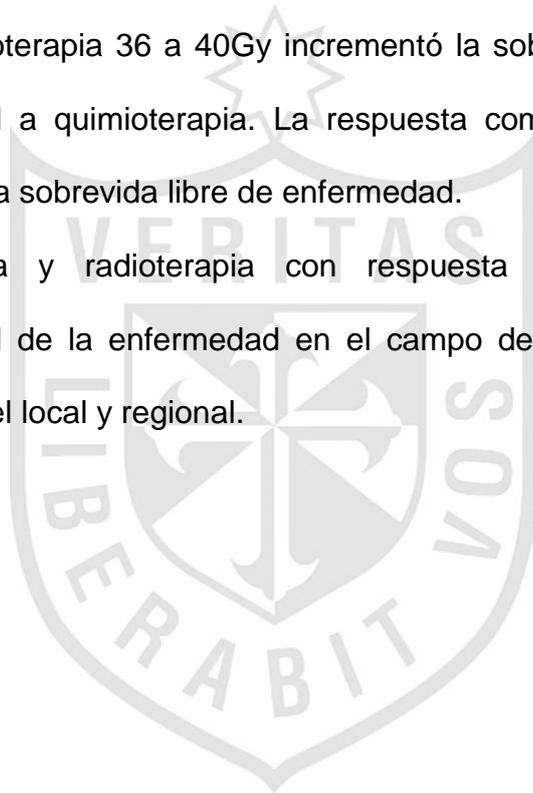
En la población estudiada, después de culminar radioterapia se observó (13.4%) baja recurrencia local; sin embargo, la recurrencia a distancia (24.4%) fue más alta, siendo el retroperitoneo la localización de mayor frecuencia (9.8%). Muchos estudios prospectivos y retrospectivos no aleatorios confirmaron el beneficio de la radioterapia de consolidación mejorando el control local y reduciendo la incidencia de recaídas locales<sup>68</sup>. La debilidad del estudio fue la metodología empleada para diagnóstico por imágenes, realizándose para el estadiaje ecografía abdominopélvica. En los últimos años de estudio se incluyó la tomografía computarizada, que es más objetiva, no depende de la experiencia del médico evaluador y la presencia de asas intestinales distendidas por gases no afecta el resultado diagnóstico imagenológico. En los pacientes estudiados probablemente existió sub estadiaje al momento del diagnóstico (pacientes con estadio clínico III que fueron catalogados como estadio clínico II) y no se detectó con ecografía la posible presencia de enfermedad intra-abdominal, retroperitoneal, axilar y mediastínica.

En resumen, la presente tesis permitió demostrar que la SG mejoró con dosis de radioterapia 36 a 40Gy en pacientes mayores de 60 años, sin anemia antes de iniciar radioterapia, siendo eficaz aún con respuesta parcial a la quimioterapia. También, la SLE no fue afectada por el factor edad, mostrando mejor asociación en los pacientes no anémicos, con mejor tendencia a dosis de 36 a 40Gy, encontrando beneficio con respuesta completa a la radioterapia pudiendo extenderlo a pacientes de edad avanzada y menor SLE en enfermedades groseras o Bulky, confirmando el beneficio de la radioterapia de consolidación al mejorar el control local y reducir la incidencia de recaídas locales.



## 4.2 CONCLUSIONES

1. En los pacientes mayores de 60 años, la dosis de radioterapia 36 a 40Gy permitió mayor sobrevida global; sin embargo, las variaciones en el rango de dosis no afectó la sobrevida libre de enfermedad.
2. En los pacientes sin anemia antes de iniciar radioterapia, independientemente del rango de dosis, tuvieron mejor sobrevida global y mejor asociación en sobrevida libre de enfermedad.
3. La dosis de radioterapia 36 a 40Gy incrementó la sobrevida global, aún con respuesta parcial a quimioterapia. La respuesta completa con radioterapia tuvo impacto en la sobrevida libre de enfermedad.
4. La quimioterapia y radioterapia con respuesta completa presentaron adecuado control de la enfermedad en el campo de tratamiento al evaluar recurrencia a nivel local y regional.



### 4.3 RECOMENDACIONES

Actualmente no hay suficiente evidencia nacional ni resultados con experiencia clínica acerca del Linfoma no Hodgkin primario del anillo de Waldeyer, por lo que recomienda:

- Evaluar mediante estudio prospectivo el efecto de la radioterapia en la sobrevida, realizando previamente un adecuado estadiaje clínico con imágenes tomográficas (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET-CT).
- Determinar los efectos del tratamiento en la sobrevida mediante el uso de quimioterapia esquema CHOP y R-CHOP (en pacientes CD20+) con dosis de radioterapia como consolidación, utilizando técnicas modernas conformadas en 3D, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) o VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), con IFRT (Involved-Field Radiotherapy) ó INRT (Involved-Node Radiotherapy).
- Se sugiere iniciar tratamiento con radioterapia en pacientes sin anemia mejorando así la eficacia del tratamiento, con dosis de radioterapia 36 a 40Gy debido a que mejora la sobrevida global y disminuye la toxicidad.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015.
2. Marshall A, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J. Williams Manual of Hematology. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
3. Murrieta GH, Viallалobos PA, García CS. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. *An Radiol Mex.* 2009; 1: 81-97.
4. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23(38):6524–6534.
5. Dos Santos LV, Lima JP, Lima CS, Sasse EC, Sasse AD. Is there a role for consolidative radiotherapy in the treatment of aggressive and localized non-Hodgkin lymphoma? A systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012; 12: 288. doi: 10.1186/1471-2407-12-288. Review. PubMed PMID: 22793998; PubMed Central PMCID: PMC3464777.
6. [www.inen.gob.pe](http://www.inen.gob.pe). Base de datos epidemiológicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN); 2013.
7. The non-Hodgkin's lymphoma classification project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89(11):3909–3918.
8. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84(5):1361–92.
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: *IARC Press*; 2008.

10. Quiñonez-Ávila MP, González-Longoria AA, Admiral JH, Medeiros LJ. Hodgkin's lymphoma involving Waldeyer's ring: a clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:651-6.
11. Ezzat AA, Ibrahim EM, Weshi AN. Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: clinical features, management, and prognosis in 130 adult patients. *Head and Neck* 2001; 23:547-58.
12. Maldonado G, Rosas-García MI, Mota JDG, Rosas-Urbe A. Linfomas en las amígdalas palatinas: Características histológicas en 50 pacientes venezolanos. *Patología (México)* 2005; 43:129-35.
13. Beltrán 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 – Universidad Ricardo Palma* 2009; 9, N°1:3-5.
14. Alegría-Valdivia E, Grados-Doroteo J, Rodríguez-Hurtado D. Características clínicas de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Peru Med Interna* 2012; 25 (I): 26-30.
15. Sutcliffe SB, Gospodarowitz MK, Bush RS. Role of radiation therapy in localized non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1985; 4: 211-220.
16. Banfi A, Bonadonna G, Basso Ricci S, Milani F, Molinari R. Malignant lymphomas of Waldeyer's ring: natural history and survival after radiotherapy. *British Medical Journal*, 1972; 3: 140-143.
17. Horning SJ. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol*, 2004 Aug 1; 22(15): 3032-8.
18. Mohammad Mohammadianpanah. Treatment results of tonsillar lymphoma: a 10-year experience. *Ann Hematol*, 2005; 84: 223-226.

19. Reyes F. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med*, 2005 Mar 24; 352(12): 1197-205.
20. Moser EC. Impact of involved field radiotherapy in partial response after doxorubicin-based chemotherapy for advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 66(4): 1168-1177.
21. Wirth A. The rationale and role of radiation therapy in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Leuk Lymphoma*, 2007; 48: 2121-36.
22. Bonnet C. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 2007; 25:787-92.
23. Ballonoff A. Outcomes and effect of radiotherapy in patients with stage I or II diffuse large B-cell lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 72(5): 1465-1471.
24. Laskar SJ. Non-Hodgkin lymphoma of the Waldeyer's ring: clinicopathologic and therapeutic issues. *Leuk Lymphoma*, 2008 Dec; 49(12): 2263-71.
25. Chang DT. Xerostomia in long-term survivors of aggressive non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: a potential role for parotid-sparing techniques? *Am J Clin Oncol*, 2009 Apr; 32(2): 145-9.
26. Chang DT. Long-term outcomes for stages I-II aggressive non-Hodgkin lymphoma of Waldeyer's ring. *Am J Clin Oncol*, 2009; 32(3): 233-7.
27. Pineda-Daboin KM. Linfomas extraganglionares en la cabeza y el cuello: características clínicas, patológicas, inmunofenotípicas y genotípicas. *Patologia*; 2009: 47(1): 7-18.

28. Phan J. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2010; 28:4170-6.
29. Yu Ji. Involved-lesion radiation therapy after chemotherapy in limited-stage long head-and-neck diffuse large B cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Oct 1 2010; 78(2): 507-12.
30. Pugh TJ. Cardiac mortality in patients with stage I and II diffuse large B-cell lymphoma treated with and without radiation: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Mar 1 2010; 76(3): 845-849.
31. Dorth JA. The impact of radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma with positive post-chemotherapy FDG-PET or gallium-67 scans. *Annals of Oncology*, July 30 2010; 21: 1-6.
32. Lowry L. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiotherapy and Oncology*, 2011 Jun; 100: 86-92.
33. Campbell BA. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy: involved-field versus involved-node radiotherapy. *Cancer* 2012 Sep 1; 118(17): 4156-65.
34. Dorth JA. Radiotherapy dose-response analysis for diffuse large B-cell lymphoma with a complete response to chemotherapy. *Radiat Oncol* 2012 Jun 21; 7: 100-4.
35. Specht L. Radiotherapy studies and extra-nodal non-Hodgkin lymphomas, progress and challenges. *Clinical Oncology*, Jun 2012; 24(5): 313-318.

36. O'Connell MJ, Harrington DP, Earle JD. Chemotherapy followed by consolidation radiation therapy for the treatment of clinical stage II aggressive histologic type non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1988; 61: 1754-1758.
37. Tsutsui K, Shibamoto Y, Yamabe H. Radiotherapeutic experience for localized extranodal non-Hodgkin's lymphoma. Prognostic factors and reevaluation of treatment modality. *Radiother Oncol* 1991;21, 83-90.
38. Tagaki T, Sampi K, Lidla K. Stage I malignant lymphoma of Waldeyer's ring. Frequent relapse after radiation therapy. *Ann Oncol.* 1992; 3: 137-139.
39. Avilés A, Delgado S, Ruíz H, De la Torre A, Guzmán R, Talavera A. Treatment of non-hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: radiotherapy versus chemotherapy versus combined therapy. *Oral Oncol, Eur J Cancer*, 1996; 32B: 19-23.
40. Gustavsson A. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 2003; 42(5-6): 605-619.
41. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, Oshiro A, Suzuki R, Kagami Y. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clinical Cancer Research* 2007; 13(17):5124–5132.
42. Hoeller S, Tzankov A, Pileri SA, Went P, Dirnhofer S. Epstein–Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients is rare in Western populations. *Human Pathology* 2010; 41(3):352–357.
43. Mohammad Mohammadianpanah, Shapour Omidvai, Ahmad Mosalei, Niloofar Ahmadloo. Treatment results of tonsillar lymphoma: a 10-year experience. *Annals of Hematology*, 2005; 84(4): 223-226.

44. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*, 2010; 116(12): 2040-2045.
45. Barosi G, Carella A, Lazzarino M, Marchetti M, Martelli M, Rambaldi A, Tarella C, Vitolo U, Zinzani PL, Tura S. Management of nodal indolent (non marginal-zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of experimental hematology and Italian Group for bone marrow transplantation. *Haematologica*, 2005; 90(9): 1236-1257.
46. Rossi D, Capello D, Gaidano G. Immunodeficiency, inherited and acquired, and lymphomagenesis. In: ITM, editor. *The lymphoid neoplasms*. 3rd ed. London, UK: Hodder Arnold; 2010. p. 393–415.
47. Nakamura K, Jaffe ES, Swerdlow S. EBV positive diffuse large Bcell lymphoma of the elderly. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: *IARC Press*; 2008. p. 243–244.
48. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ Bcell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(May (14)):2373–80 [Erratum in *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(6):779].

49. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(22):2313–23.
50. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403(6769):503–11.
51. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Kutok JL, Aguiar RC. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nature Medicine* 2002; 8(1):68–74.
52. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103(1):275–282.
53. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S. Long-term outcome of patients in the LNH- 98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116(12): 2040–2045.
54. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(22):5027–5033.
55. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients

with diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2002; 346(4):235–242.

56. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109(5):1857–61.
57. Miam M. Early-stage diffuse large B cell lymphoma of the head and neck: clinic-biological characterization and 18 year follow-up of 488 patients (IELSGn23 study). *Ann Hematol* 2013 [Epub ahead of print].
58. Miam M. Role of radiotherapy in patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring in remission after anthracycline-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 62-8.
59. Vannata and Zucca. Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies. *Chin Clin Oncol* 2014: 1-17.
60. Felipe A. Calvo. *Oncología Radioterápica. Principios, métodos, gestión y práctica clínica*. Editorial Arán, España – Madrid 2010; Primera edición:1108-1138.
61. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2005; 352(12):1197–1205.
62. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(18):4117–4126.

63. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, Gascoyne RD, Hoskins P, Klasa R. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(1):197–204.
64. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina TJ, Thiéblemont C. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(7):787–792.
65. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1998; 339(1):21–26.
66. Miller T, Leblanc M, Spier C. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 2001; 98:724a.
67. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Reni M, Ceresoli GL, Cozzarini C, Ponzoni M. Consolidation radiotherapy to bulky or semibulky lesions in the management of stage III–IV diffuse large B cell lymphomas. *Oncology* 2000; 58(3):219–226.
68. Moser EC, Kluin-Nelemans HC, Carde P, Meerwaldt JH, Tirelli U, Aleman BM. Impact of involved field radiotherapy in partial response after doxorubicin-based chemotherapy for advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006; 66(4):1168–1177.

69. Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL, Ha CS, Rodriguez MA, Hess MA. Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III–IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; 48(4):1107–1110.
70. Phan J, Mazloom A, Jeffrey Medeiros L, Zreik TG, Wogan C. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(27):4170–4176.
71. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumors: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
72. Mills SE, Carter D, Greeson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. Lymph Nodes. In: Mills SE, editor. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: LWW editors; 2004. p. 777-848.
73. Varlotto J., Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63 (2005) 25-36.
74. Girinsky T, Ghalibafian M. Radiation treatment in non Hodgkin's Lymphomas: present and future directions. *Cancer Radiother* 2005; 9: 422-6.
75. Martelli M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009>.

## ANEXOS



**USMP**  
UNIVERSIDAD  
SAN MARTÍN DE PORRES

### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### 1) Datos personales

Número de historia clínica: \_\_\_\_\_

Apellidos y nombres: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Raza: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Edad al ingreso en INEN: \_\_\_\_\_ Tipo de seguro: \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_ Lugar de procedencia: \_\_\_\_\_

Grado de instrucción: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares: \_\_\_\_\_

Antecedentes patológicos: \_\_\_\_\_

#### 2) Descripción de la enfermedad

Tiempo de enfermedad: \_\_\_\_\_ Forma de inicio: \_\_\_\_\_ Curso: \_\_\_\_\_

Síntomas B: \_\_\_\_\_

Primer contacto en servicio de salud por la enfermedad: \_\_/\_\_/\_\_

Tratamiento antes del ingreso a INEN:

Fecha de ingreso a INEN: \_\_/\_\_/\_\_ Forma de ingreso a INEN: \_\_/\_\_/\_\_

Fecha de diagnóstico: \_\_/\_\_/\_\_ Tamaño inicial del tumor: \_\_/\_\_/\_\_

Oclusión de la luz de la orofaringe (%):

Estado funcional (ECOG):

Localización: faríngea ( ), peritubárica ( ), palatina ( ), lingual ( )

Compromiso ganglionar cervical:

Lados del cuello comprometidos 1 ( ), 2 ( ); Enfermedad Bulky ( )

Nº de áreas ganglionares: 0 ( ), 1 ( ), 2 ( ), >2 ( ).

Estadio clínico (Ann Arbor): Índice de pronóstico internacional (IPI):

Subtipo histológico: Grado histológico:

Marcadores inmunohistoquímicos: CD45 ( ), CD3 ( ), CD20 ( ), BCL2 ( ),

BCL6 ( ), CD10 ( ), CD30 ( ), expresión de proteína ALK ( ), p53 ( ),

Panqueratina ( ), Ciclina D1 ( ), Ki67 ( ).

### 3) Exámenes de laboratorio

Hemograma: \_\_\_\_\_ VIH: \_\_\_\_\_ VHB: \_\_\_\_\_ VHC: \_\_\_\_\_

b-2 microglobulina: Creatinina: Úrea: Ácido úrico: DHL:

### 4) Quimioterapia primaria

Esquema: CHOP ( ) NO CHOP ( ) Número de cursos: ≤6 ( ) >6 ( )

Respuesta clínica: No hay respuesta ( ) Parcial ( ) Completa ( )

Complicaciones:

### 5) Radioterapia de consolidación

Dosis total: Dosis por sesión: Número de sesiones:

Fecha de inicio: Fecha de término:

Abandonó el tratamiento: Si ( ) No ( )

Suspensión (especificando fecha y causa):

Campo de tratamiento:

- cérvico-faciales laterales y opuestos ( )

- cérvico-faciales laterales y opuestos + cervical anterior ( )

Tipo de máquina: cobalto ( ) acelerador lineal ( )

Respuesta clínica:

Complicaciones agudas: G1 ( ), G2 ( ), G3 ( ).

Complicaciones tardías: G1 ( ), G2 ( ), G3 ( ).

## 6) Evolución de la enfermedad

Recurrencia: Fecha ( ) Localización ( )

Tratamiento ( ) Método de Dx: Biopsia, Síntomas B, DHL, Imágenes.

Persistencia: Fecha ( ) Localización ( )

Tratamiento ( ) Método de Dx: Biopsia, Síntomas B, DHL, Imágenes.

## 7) Condición actual

Vivo ( ) Muerto ( )

Causa de la muerte:

Fecha de última consulta, contacto o fallecimiento:

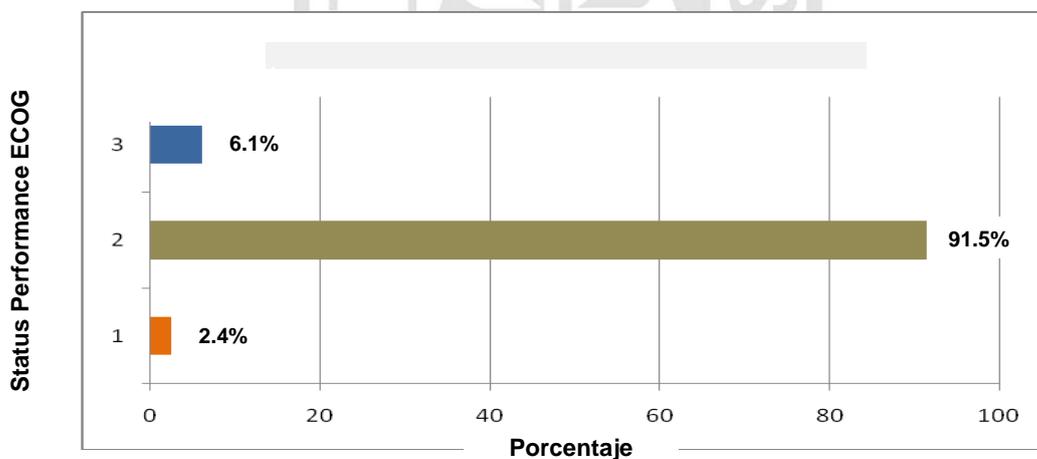
**TABLA N° 01 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN NÚMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

Ciclos de Quimioterapia	N° de pacientes	Porcentaje
De 01 a 03	6	7.3%
De 04 a 05	9	11.0%
06 Ciclos	67	81.7%
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 81.7% (67/82) de los pacientes que participaron en la investigación recibieron 06 ciclos de quimioterapia.

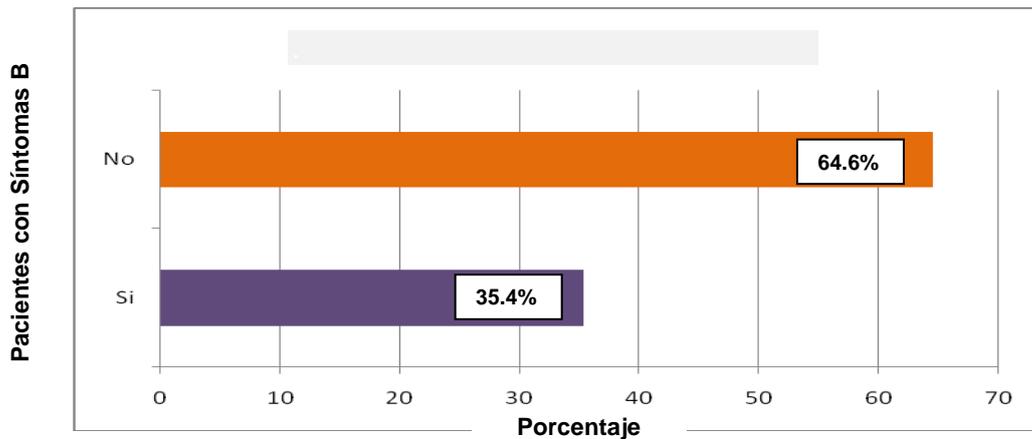
**GRÁFICO N° 01 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN STATUS PERFORMANCE ECOG – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 91.5% (75/82) de los pacientes que participaron en la investigación tuvieron ECOG 2.

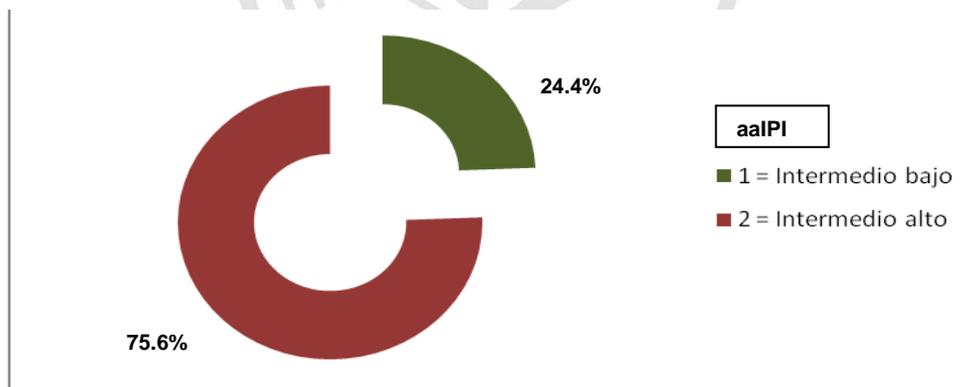
## GRÁFICO N° 02 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN SÍNTOMAS B – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 64.6% (53/82) de los pacientes que participaron en la investigación no tuvieron síntomas B.

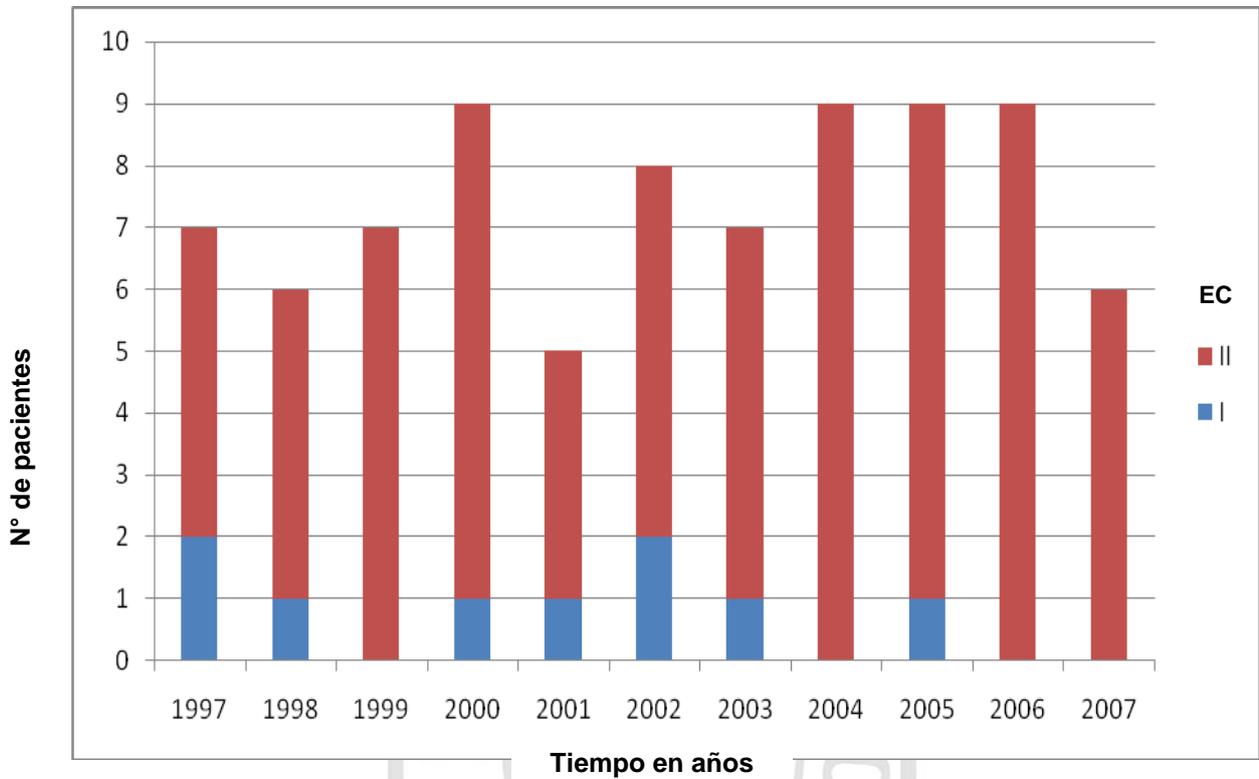
## GRÁFICO N° 03 CLASIFICACIÓN SEGÚN ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL AJUSTADO A LA EDAD (aaIPI) – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

El 75.6% (62/82) de los pacientes que participaron en la investigación fueron clasificados con aaIPI 2 ó Intermedio alto.

**GRÁFICO N° 04 NÚMERO DE PACIENTES POR AÑO SEGÚN ESTADIAJE CLÍNICO (EC) ANN ARBOR- INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

Entre los años 1997-2007, el 11% (9/82) y 89% (73/82) de los pacientes fueron EC I y EC II respectivamente.

**TABLA N° 02 DOSIS Y RESPUESTA A RADIOTERAPIA RELACIONANDO ANEMIA EN MAYORES DE 60 AÑOS CON RESPUESTA NINGUNA O PARCIAL A QUIMIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

Dosis de Radioterapia	Respuesta Parcial Con Radioterapia		Sub Total	Respuesta Completa Con Radioterapia		Sub Total	Total General
	No Anemia	Si Anemia		No Anemia			
Mayor de 40Gy	1	0	1 (20%)	4	4 (80%)	5 (100%)	
36 a 40Gy	0	1	1	0	0	1	
<b>Total General</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

De los pacientes mayores de 60 años con respuesta ninguna o parcial a quimioterapia, 80% (04/05) tuvieron respuesta completa con radioterapia dosis mayor de 40Gy y no tenían anemia antes de iniciar radioterapia 04/04 pacientes.

**TABLA N° 03 DOSIS Y RESPUESTA A RADIOTERAPIA RELACIONANDO ANEMIA EN MAYORES DE 60 AÑOS CON RESPUESTA COMPLETA A QUIMIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

Dosis de Radioterapia	Respuesta Parcial Con Radioterapia		Sub Total	Respuesta Completa Con Radioterapia		Sub Total	Total General
	Si Anemia			No Anemia	Si Anemia		
Mayor de 40Gy	0	0	0	3	2	5	5
36 a 40Gy	1	1	1	9	2	11	12
<b>Total General</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1(5.9%)</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>16(94.1%)</b>	<b>17(100%)</b>

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

De los pacientes mayores de 60 años con respuesta completa a quimioterapia, 94.1% (16/17) tuvieron respuesta completa con radioterapia y no tenían anemia antes de iniciar radioterapia 12/16 pacientes.

**TABLA N° 04 DOSIS Y RESPUESTA A RADIOTERAPIA RELACIONANDO ANEMIA EN MENORES O IGUALES A 60 AÑOS CON RESPUESTA NINGUNA O PARCIAL A QUIMIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

Dosis de Radioterapia	Respuesta Parcial Con Radioterapia		Sub Total	Respuesta Completa Con Radioterapia		Sub Total	Total General
	No Anemia	Si Anemia		No Anemia	Si Anemia		
Mayor a 40Gy	1	2	3	4	1	5	8
36 a 40Gy	1	0	1	4	1	5	6
<b>Total General</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4(28.6%)</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>10(71.4%)</b>	<b>14(100%)</b>

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

De los pacientes menores o iguales a 60 años con respuesta ninguna o parcial a quimioterapia, 71.4% (10/14) tuvieron respuesta completa con radioterapia y no tenían anemia antes de iniciar radioterapia 08/10 pacientes.

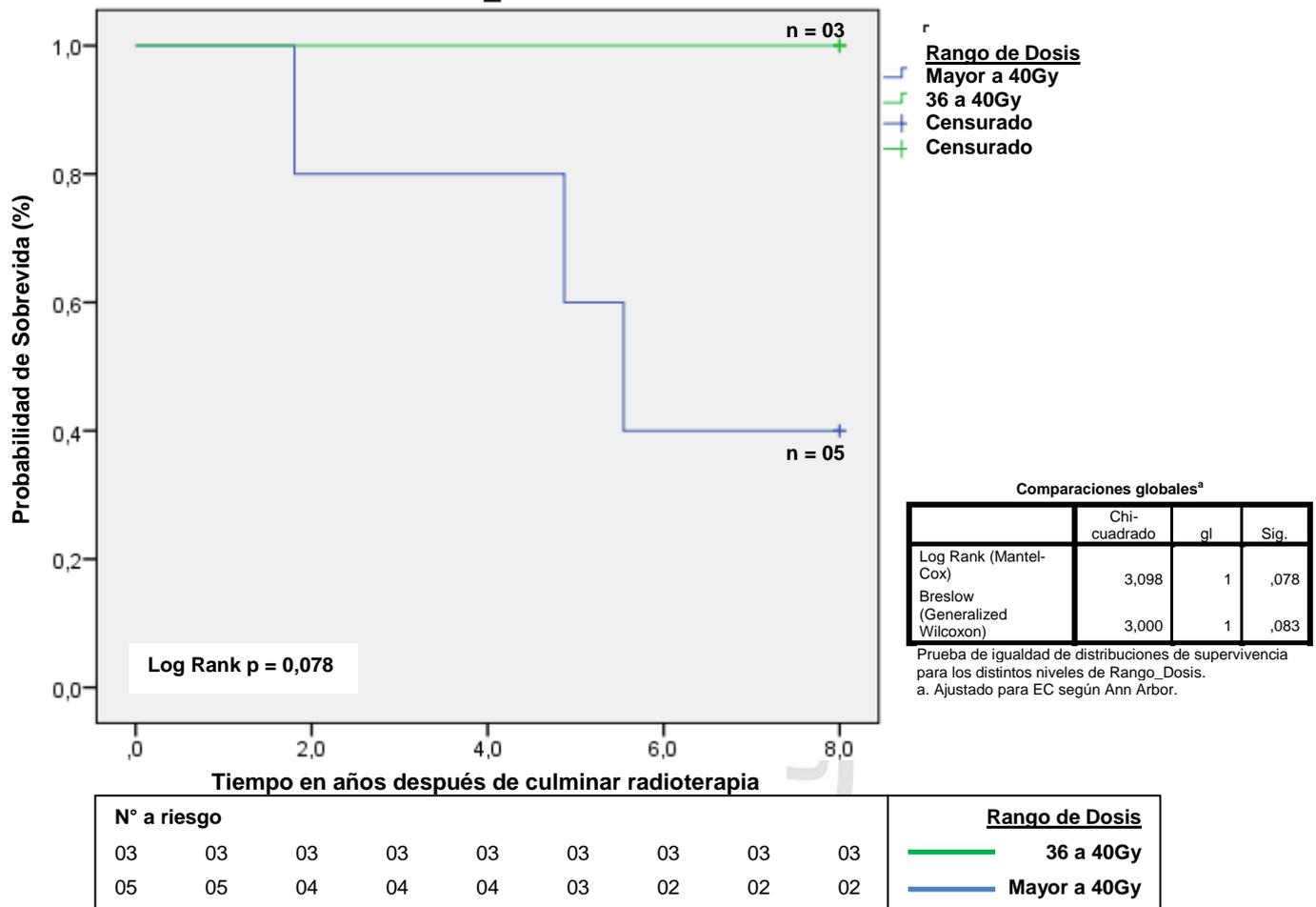
**TABLA N° 05 DOSIS Y RESPUESTA A RADIOTERAPIA RELACIONANDO ANEMIA EN MENORES O IGUALES A 60 AÑOS CON RESPUESTA COMPLETA A QUIMIOTERAPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**

Dosis de Radioterapia	Respuesta Parcial Con Radioterapia		Sub Total	Respuesta Completa Con Radioterapia		Sub Total	Total General
	No Anemia	Si Anemia		No Anemia	Si Anemia		
Mayor a 40Gy	0		0	11	2	13	13
36 a 40Gy	1		1	26	5	31	32
<b>Total General</b>	<b>1</b>		<b>1(2.2%)</b>	<b>37</b>	<b>7</b>	<b>44(97.8%)</b>	<b>45(100%)</b>

Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

De los pacientes menores o iguales a 60 años con respuesta completa a quimioterapia, 97.8% (44/45) tuvieron respuesta completa con radioterapia y no tenían anemia antes de iniciar radioterapia 37/44 pacientes.

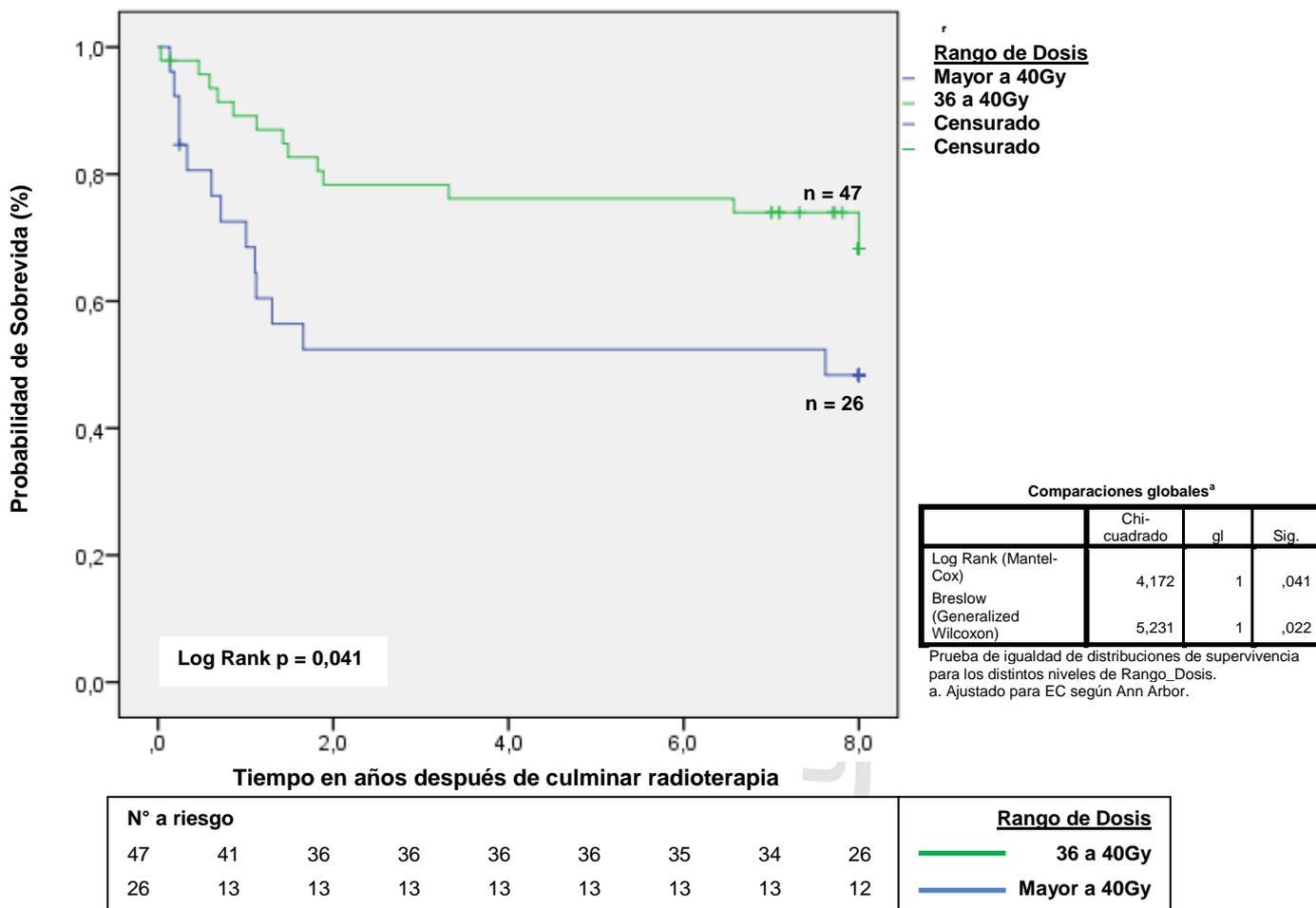
**GRÁFICO N° 05 SOBREVIDA GLOBAL (SG) SEGÚN DOSIS DE  
RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON ESTADIO CLÍNICO I POR ANN ARBOR  
- INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La curva de supervivencia global según Kaplan Meier para pacientes con EC I por Ann Arbor fue comparada según rango de dosis. Para pacientes con dosis de Radioterapia de 36 a 40Gy a los 3, 5 y 8 años de SG fue 100%, 100% y 100% respectivamente versus 80%, 60% y 40% respectivamente para pacientes con dosis de Radioterapia mayor a 40Gy, no se encontró diferencias estadísticamente significativas (p=0.078).

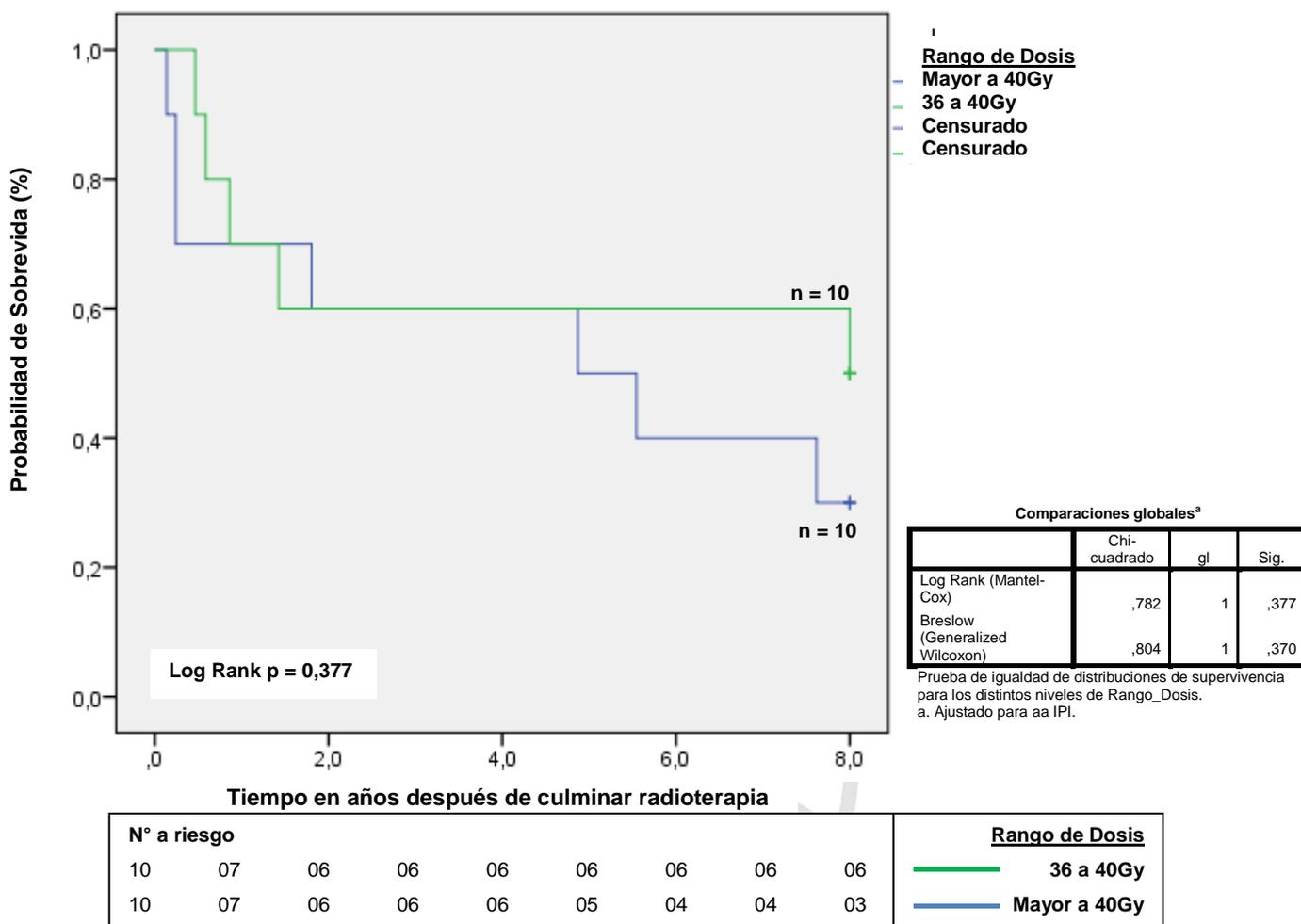
**GRÁFICO N° 06 SOBREVIDA GLOBAL (SG) SEGÚN DOSIS DE  
RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON ESTADIO CLÍNICO II POR ANN ARBOR  
– INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La curva de supervivencia global según Kaplan Meier para pacientes con EC II por Ann Arbor fue comparada según rango de dosis. Para pacientes con dosis de Radioterapia de 36 a 40Gy a los 3, 5 y 8 años de SG fue 78.3%, 76.1% y 73.9% respectivamente versus 52.4%, 52.4% y 48.4% respectivamente para pacientes con dosis de Radioterapia mayor a 40Gy, se observó diferencias estadísticamente significativas (p=0.041).

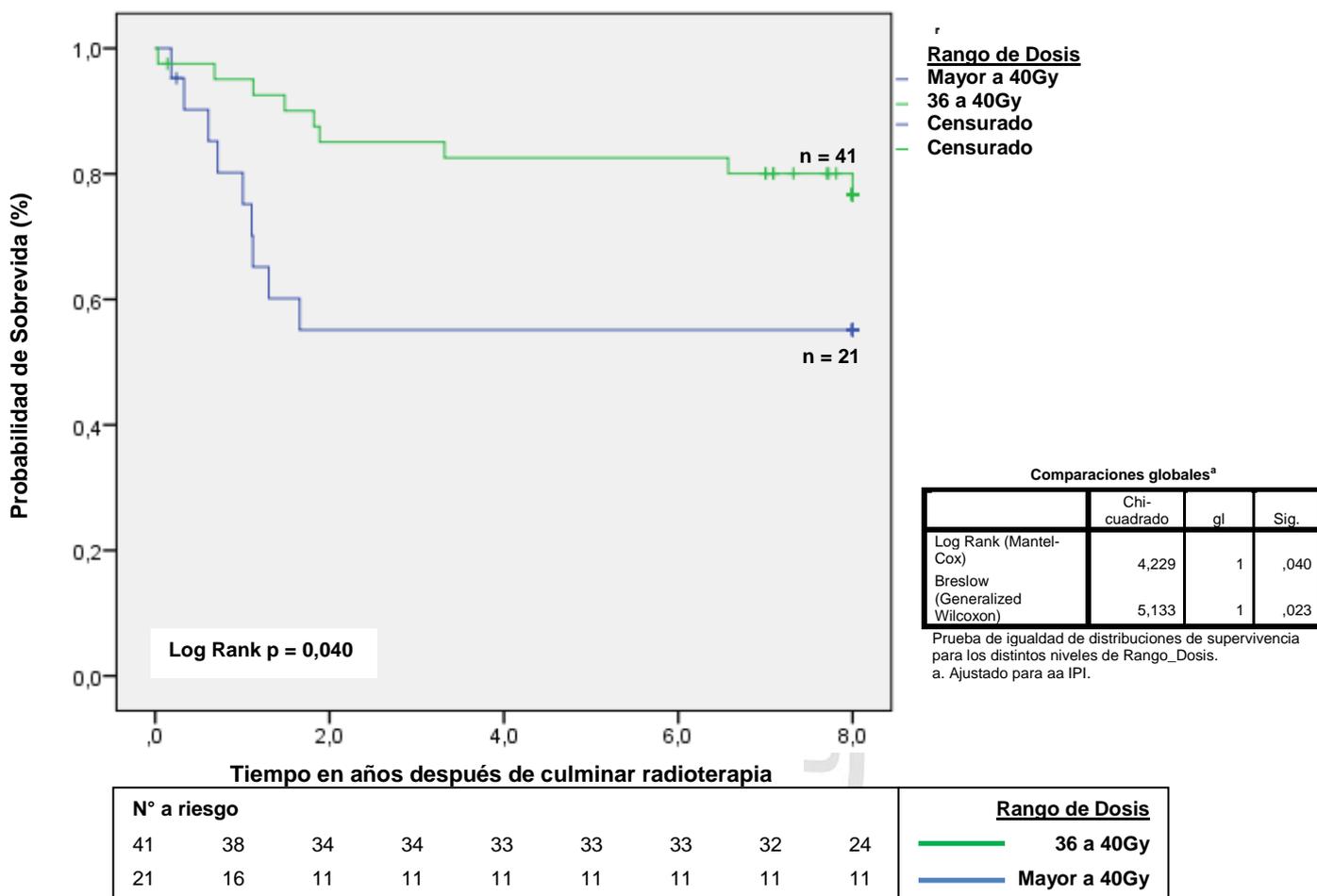
**GRÁFICO N° 07 SOBREVIDA GLOBAL (SG) SEGÚN DOSIS DE  
RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON IPI 1 AJUSTADO A LA EDAD (aaIPI 1) –  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La curva de supervivencia global según Kaplan Meier para pacientes con aaIPI 1 fue comparada según rango de dosis. Para pacientes con dosis de Radioterapia de 36 a 40Gy a los 3, 5 y 8 años de SG fue 60%, 60% y 60% respectivamente versus 60%, 50% y 30% respectivamente para pacientes con dosis de Radioterapia mayor a 40Gy, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa (p=0.377).

**GRÁFICO N° 08 SOBREVIDA GLOBAL (SG) SEGÚN DOSIS DE  
RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON IPI 2 AJUSTADO A LA EDAD (aaIPI 2) –  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 1997-2007**



Fuente: historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1997-2007.

La curva de supervivencia global según Kaplan Meier para pacientes con aaIPI 2 fue comparada según rango de dosis. Para pacientes con dosis de Radioterapia de 36 a 40Gy a los 3, 5 y 8 años de SG fue 85.1%, 82.6% y 80.1% respectivamente versus 55.1%, 55.1% y 55.1% respectivamente para pacientes con dosis de Radioterapia mayor a 40Gy, encontrándose diferencias estadísticamente significativas (p=0.040).