

LINFOMAS

José Felipe Muñoz Lozano, David Hernández, Rafael Piñeiro Retiff

Centro Universitario Contra el Cáncer. UANL. Méjico

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son un conjunto de neoplasias hematológicas derivadas del tejido linfático: linfocitos B para el Linfoma de Hodgkin (LH) y linfocitos B, T o NK para el Linfoma no Hodgkin (LNH).(1)

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial se estiman 79,990 casos nuevos de LH y 26,167 muertes, correspondiendo a los lugares 27 tanto en incidencia como en mortalidad. Para el LNH se estiman 509,590 casos nuevos al año y 248,724 muertes, correspondiendo a lugares 12 tanto en incidencia como en mortalidad. En España se estiman 954 casos y 203 muertes al año por LH, siendo estas cifras 7,811 y 3,044 para LNH.1 Tiene una distribución bimodal con un pico a los 25 años de edad y un segundo pico entre los 60 y 70 años.(2)

FACTORES DE RIESGO

La edad de presentación del LH es bimodal, con un pico de incidencia entre los 20 y 35 años; y otro entre los 60 y 70 años. Entre los factores de riesgo conocidos se encuentran: la susceptibilidad genética (mayor incidencia en familiares directos o gemelos idénticos), infección por virus de Epstein-Barr (EBV), condiciones de inmunosupresión y enfermedades autoinmunes. (3)

Los LNH comprende una variedad de trastornos linfoproliferativos con un comportamiento biológico y clínico distinto dependiendo de cada subtipo.

Algunos agentes infecciosos se han asociado con subtipos específicos de linfomas:

Virus de Epstein Barr	Linfoma de Burkitt y linfoma T/NK extranodal nasal
Virus Linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1)	Linfoma/leucemia de células T del adulto
H Pylori	Maltoma (linfoma de la zona marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosas
Clamidia Psitacci	Malt ocular

HISTOLOGÍA

Linfoma de Hodgkin

Histológicamente el LH se caracteriza por las células de Reed-Sternberg: células grandes, binucleadas, con nucléolos prominentes y halo perinuclear; no obstante estas células habitualmente representan la minoría de las células encontradas. (4)

El LH se puede categorizarse de acuerdo a la histología e inmunofenotipo. Se divide en clásico y no clásico, a su vez existen cuatro variedades de LH clásico.(2,3) En este texto cuando se menciona LH se refiere exclusivamente al LH clásico.

Linfoma de Hodgkin	
Linfoma de Hodgkin clásico	
Esclerosis nodular	70%
Celularidad mixta	20%
Rico en linfocitos	5%
Depleción linfocitaria	<1%
Linfoma de Hodgkin no clásico	
Nodular con predominio linfocítico	5%

La primer clasificación importante es clásico contra no clásico. El clásico se subdivide en esclerosis nodular, el cual es más común en pacientes jóvenes con presencia de bandas escleróticas y 1/3 de los pacientes desarrollan síntomas B. El de celularidad mixta tiene una mayor incidencia en países en vías de desarrollo, esta asociado al virus de Epstein barr y tienen una peor sobrevida. El rico en linfocitos es más común en hombres y tiene una excelente sobrevida. El depletado de linfocitos es el menos frecuente con una alta proporción de células de Reed Sternberg. Este subtipo es el de peor pronóstico con alta tasa de enfermedad abdominal, involucro de medula ósea y una menor tasa de linfadenopatías. (6)

Del no clásico esta solo la histología de predominio linfocitos nodulares que tiene muy buen pronóstico y sus células se describen como células en palomitas.

Linfoma no Hodgkin

El LNH comprende una variedad de trastornos linfoproliferativos con un comportamiento biológico y clínico diferente para cada subtipo. En general se va a dividir en tumores de alto y bajo grado:

Linfomas no Hodgkin frecuentes	
Linfomas de bajo grado	
Linfoma Folicular	20-25%
Linfoma linfocítico pequeño	7%
Linfoma de la zona marginal extranodal MALT	7%
Linfoma de la zona marginal nodal	<2%
Linfomas de alto grado	
Linfoma difuso de células grandes B	30-35%
Linfomas de células T (diferentes subtipos)	10-12%
Linfoma de células del manto	6%
Linfoma linfoblástico	<2%
Linfoma de Burkitt	<1%

CLÍNICA

La forma más habitual de presentación consiste en adenopatía cervical (70%) y mediastinal (50%). Menos del 10% de los pacientes se presentan con infiltración a médula ósea.

La fiebre, la diaforesis nocturna y la pérdida de peso inexplicable mayor al 10% en los últimos 6 meses se denominan síntomas B; y son característicos de linfomas en etapas avanzadas. Es importante resaltar que el prurito generalizado no es un síntoma B y se asocia a mal pronóstico. (6)

ESTADIFICACIÓN

La clasificación de Ann Arbor se utiliza para determinar la extensión del LH y LNH nodal. (5)

Etapa Clínica	Involucro	Status extranodal
I	Un grupo nodal	Un solo sitio extranodal sin involucro nodal
II	Dos o más grupos nodales del mismo lado del diafragma	Etapa I o II nodales con involucro limitado de un sitio extranodal contiguo
III	Regiones nodales en ambos lados del diafragma con o sin involucro esplénico	No aplica
IV	Involucro extranodal multifocal o involucro extranodal aislado con involucro nodal a distancia	No aplica

Sufijo B: en caso de síntomas B como fiebre >38°C, diaforesis nocturna, pérdida de peso >10% los últimos 6 meses
Sufijo E: en caso de involucro extranodal
Sufijo X: en caso de enfermedad voluminosa (>10cm)
Sufijo S: En caso de involucro esplénico

El abordaje consiste en una biopsia preferentemente excisional para obtener el diagnóstico. Además algunos estudios de laboratorio pueden orientar al diagnóstico y ser de utilidad en escalas pronósticas. (7)

Cada vez más se ha integrado el uso del PET para el tratamiento de los linfomas. Este es un estudio con alto valor predictivo (-) y un bajo valor predictivo (+), en otras palabras si esta negativo puedes orientarte fuertemente a que no hay enfermedad. (8)

Tip: Recuerda que dentro de los exámenes de laboratorio la velocidad de sedimentación glomerular (VSG) tiene impacto en la toma de decisiones del LH, mientras que la ESR (velocidad de sedimentación globular) en el LNH

Dentro de los linfomas no hodgekin ciertos sitios de aparición se han asociado a un pronóstico particularmente bueno o malo. Lo sitios de buen pronóstico incluyen la piel y orbitales. Los de mal pronóstico testículo, ovario, ojo, sistema nervioso central e hígado.

En los linfomas no hodgekin existe la clasificación de IPI la cual tiene implicaciones pronosticas solo en linfoma no hodgekin de alto grado, más aún no se traduce en recomendaciones terapéuticas directamente. Los factores que incluye IPI son una edad de más de 60 años, LDH elevado, ECOG 2-4, más de 1 sitio extranodal involucrado, EC III o IV.

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

En general el tratamiento actual del LH y LNH comprende tratamiento sistémico con poliquimioterapia con o sin inmunoterapia. La radioterapia se incluye en algunos escenarios, habitualmente siguiendo protocolos determinados. Es de suma importancia planear la estrategia de tratamiento desde un inicio, incluyendo el planteamiento de radioterapia. En general el tratamiento de radioterapia es combinado con la quimioterapia

en la enfermedad temprana y como consolidación en áreas de pobre respuesta o inicialmente bulky en enfermedad avanzada.(9)

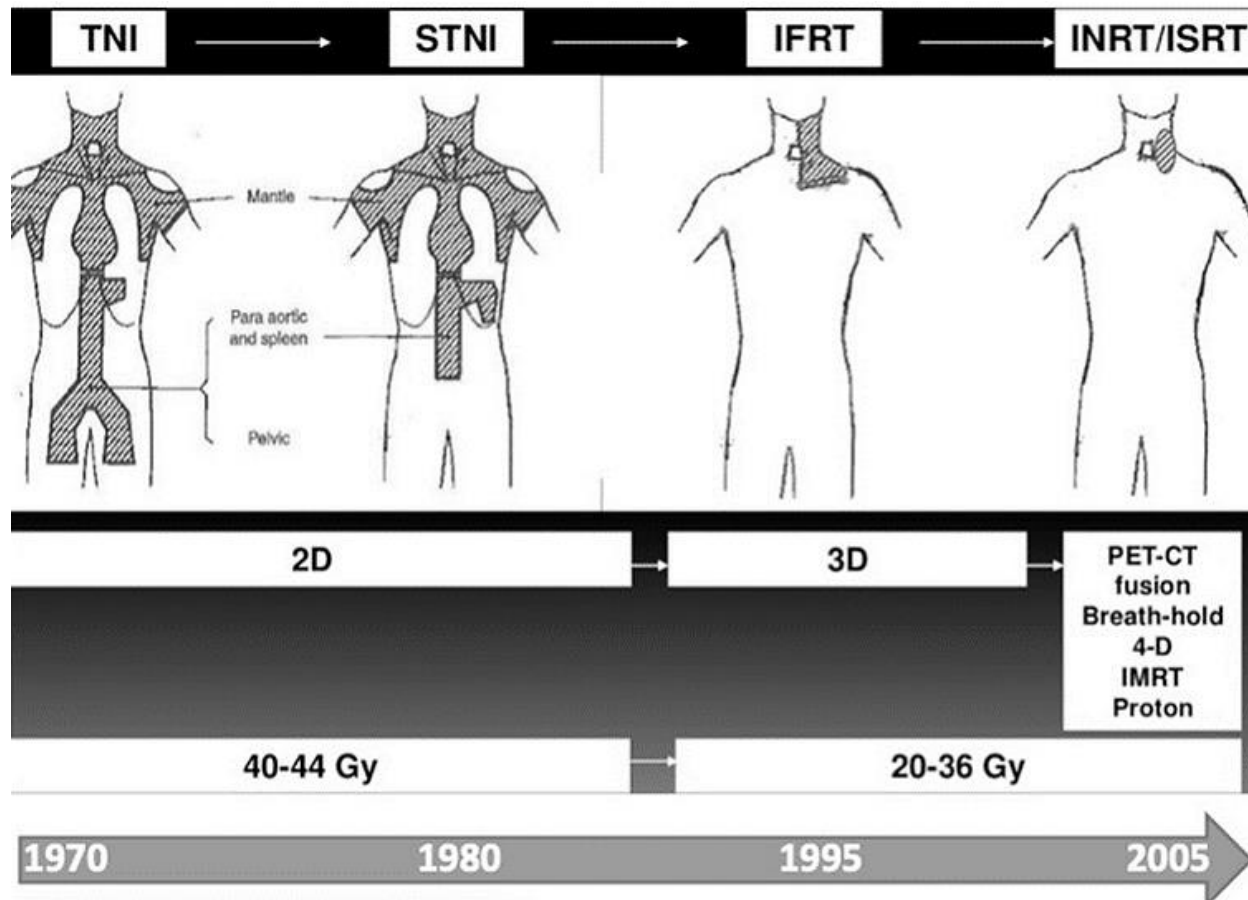
En las últimas décadas el tratamiento de los linfomas ha evolucionado importantemente, por una parte la poliquimioterapia e inmunoterapia han mejorado la supervivencia de los pacientes. Al mismo tiempo el tratamiento con radioterapia ha sido reducido, tanto en dosis como en campos o volumen de tratamiento.(10,11)

Respecto a la reducción de campos o volúmenes de radiación, previo a la década de los noventa la radioterapia incluía campos de tratamiento extensos en las que se cubrían todos los grupos ganglionares de uno o ambos lados del diafragma: irradiación nodal total, irradiación nodal subtotal (STNI), radioterapia a campo extendido (EFRT), manto o "Y" invertida. (12-14)

Posteriormente se demostró que radiar sólo la región inicialmente involucrada, radioterapia a campo involucrado (IFRT), resultaba en un control similar de la enfermedad con disminución en la toxicidad aguda y tardía, en particular se disminuía el riesgo de segundas neoplasias y cardiopatías lo cual es importante considerando el rango de edad de muchos de los pacientes. (12-14)

La IFRT fue desarrollada en la era de planeación de radioterapia en dos dimensiones, en donde se utilizan estructuras óseas para definir los límites de los campos. Recientemente la radioterapia a ganglio involucrado (INRT) ha sido implementada, que consiste en limitar el volumen de tratamiento al ganglio o ganglios inicialmente afectados, basándose en una PET-CT en la posición de simulación previa a la administración quimioterápica, sumando posteriormente este volumen al volumen definido en el estudio de simulación previo a la radioterapia, pero excluyendo las estructuras u órganos que claramente no estaban involucrados desde el principio.

Debido a que no siempre es factible obtener una PET-CT en la posición de simulación antes de iniciar el tratamiento sistémico, se estableció el concepto de radioterapia al sitio involucrado (ISRT), que de igual forma trata de confinar el volumen solo a los ganglios o sitios inicialmente involucrados, pero acomoda todos estos casos en los que no se cuenta con este estudio previo a la administración de quimioterapia en los que el oncólogo radioterápico debe de utilizar la información clínica disponible para delimitar el o los volúmenes de tratamiento.6-8 En el estudio de la EORTC H10 se ha confirmado de manera prospectiva esta teoría de que disminuir el tamaño del tratamiento no se asocia a una mayor tasa de recaída siempre y cuando sea radioterapia dirigida por PET. (12-14)



EFRT: Incluye todas las secciones ganglionares

IFRT: incluye secciones ganglionares con afectación preQT

ISRT: captas solo nodos afectados pre y post QT

INRT: igual que ISRT, pero con PET de simulación, por lo que tienes mayor precisión y puedes delimitar correctamente solo los nodos afectados

El tratamiento adaptado a PET inicio en 2007 en los LH con un estudio del autor Andrea Gallamini y asociados en el que se dio 2 ciclos de ABVD y se tomo el IPS y un PET. En ese estudio se valoró que el uso de PET es mucho más pronostico que el IPS ($p < .0001$). Posteriormente el estudio de GHSG HD16 y CALGB 50604 establecieron la viabilidad de disminuir el tratamiento en pacientes temprano con riesgo favorable. Para la valoración de la terapia basada en PET se toma un PET inicial para determinar el valor basal en Deauville del tumor y se toma un segundo PET tras 2 ciclos de ABVD. Los pacientes se clasifican como respondedores rápido aquellos que tengan un Deauville 1-3 en este PET interino.

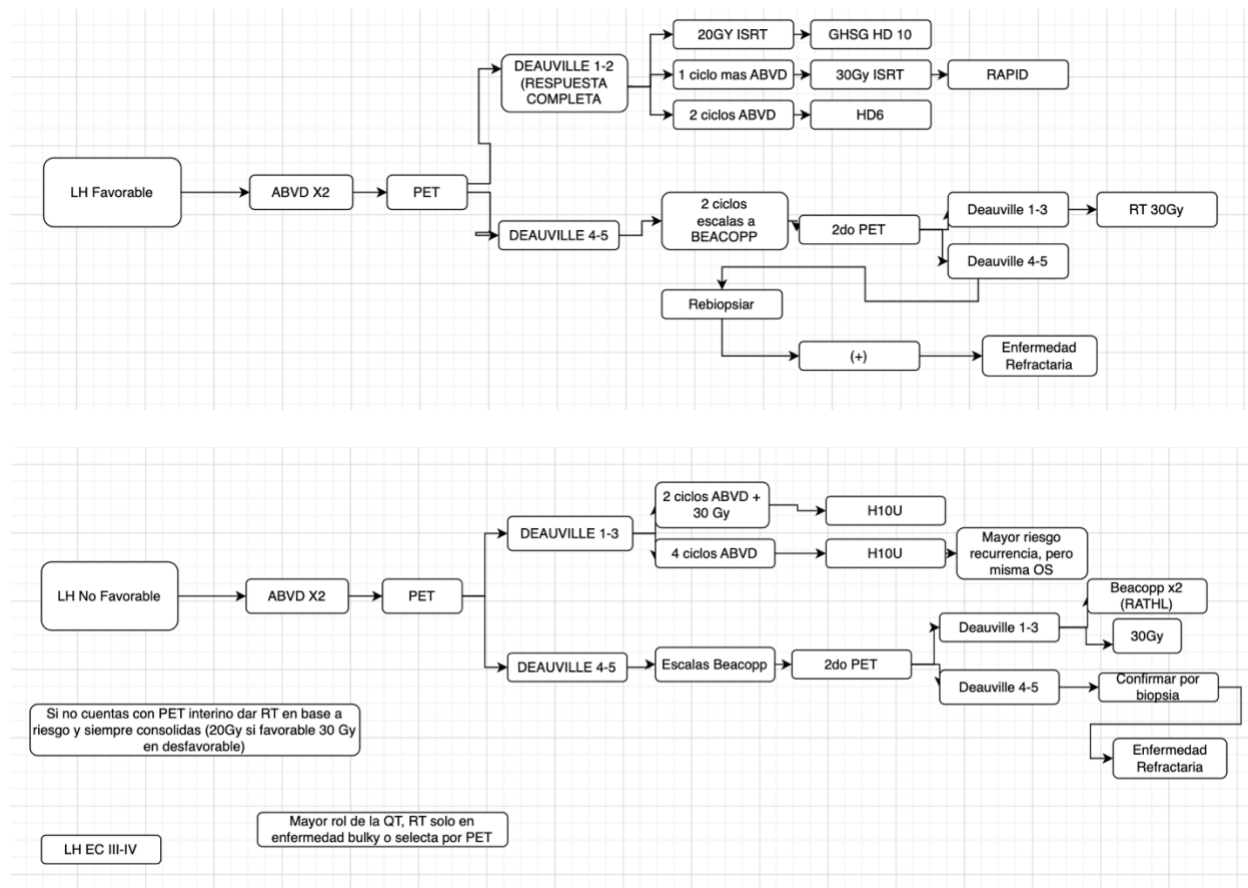
Posteriormente en el estudio del 2017 de la EORTC H10U se estableció que también en los tumores tempranos desfavorables no es inferior la terapia guiada por PET. Por otro lado para la enfermedad tardía (EC III-IV) se ha observado en el estudio HD0607 un beneficio de ofrecer RT a los sitios inicialmente de $>5\text{cm}$ que tengan una respuesta rápida de un 4-8% en la PFS a 5 años. Por lo anterior la recomendación actual de RT en enfermedad avanzada en LH es en lugares inicialmente bulky o en sitios donde se tenga una mala respuesta a QT (Deauville 4-5 en el PET interino) (15)

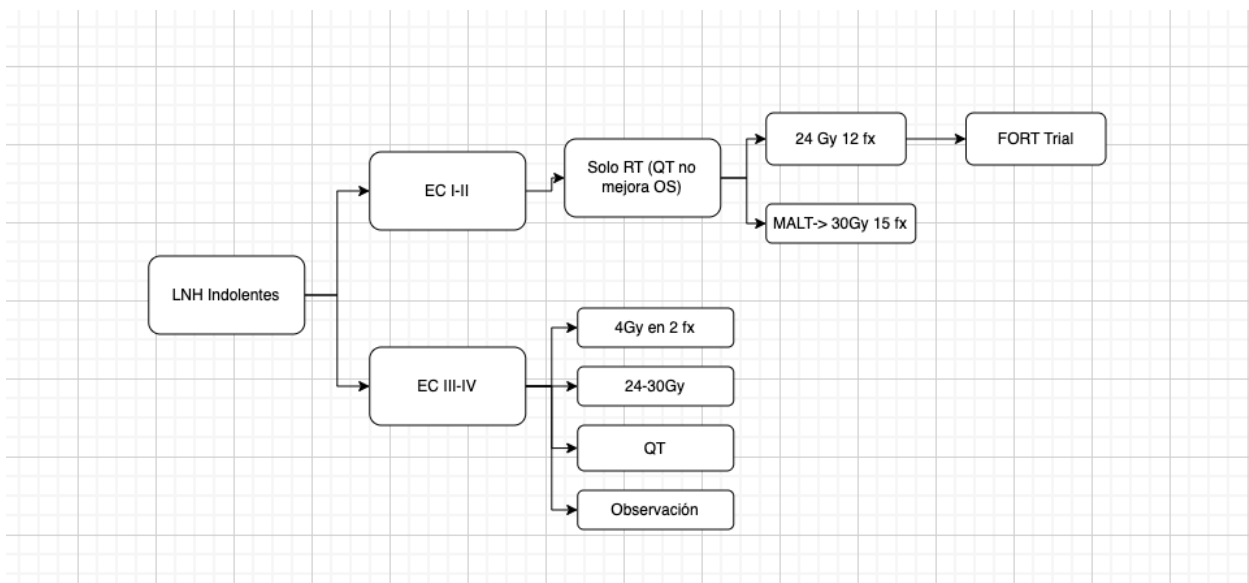
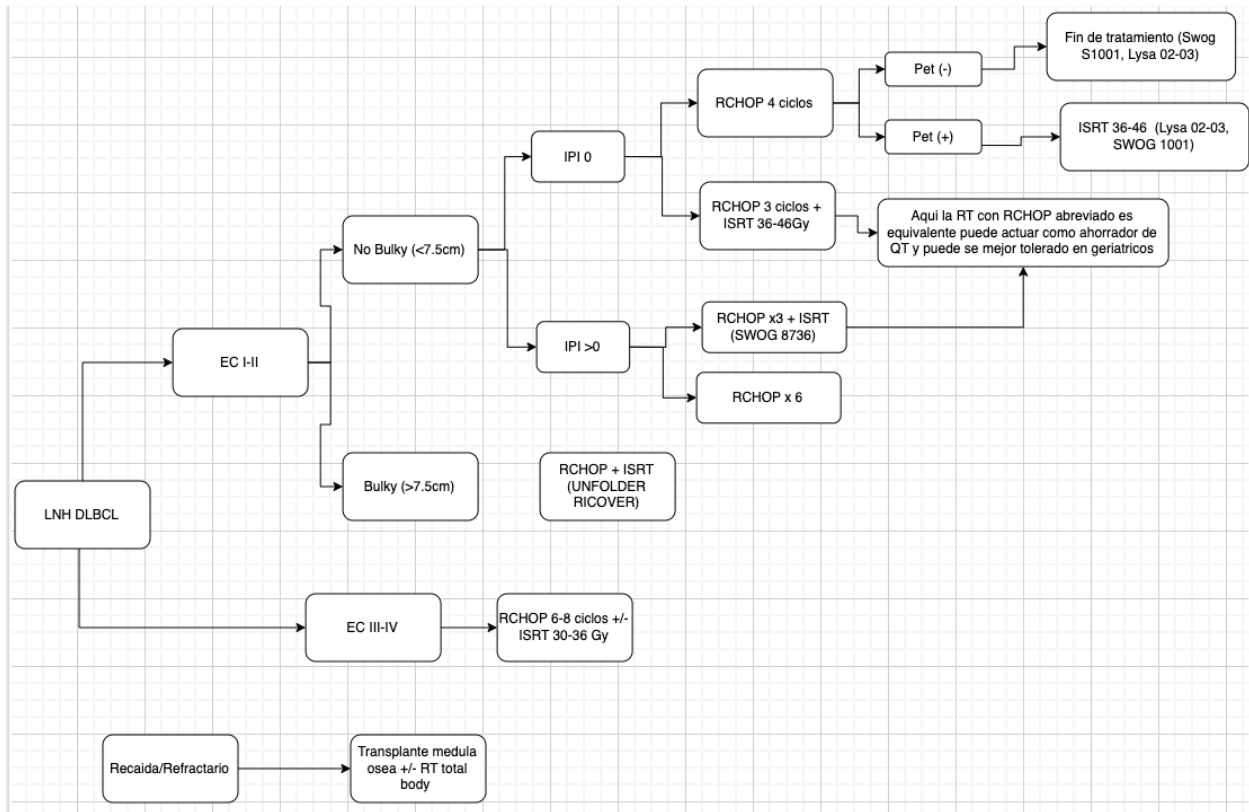
Referente al LNH el uso de la radioterapia también es basado a la respuesta, pero es importante resaltar que se usa la QT de R-CHOP en vez de ABVD o BEACOPP como la que se usa en el LH. Aquellos pacientes con enfermedad temprana respuesta completa tras 4 ciclos se puede considerar observación o ISRT a los sitios bulky si tiene una respuesta Deauville 1-3 según el FOLDER trial. Aquellos pacientes con Deauville 4-5 también se les debe incluir los sitios de enfermedad residual. En los casos de falla al tratamiento de primera línea se puede considerar trasplante de medula ósea +/- ISRT o tratamiento con células CAR. (17)

SEGUIMIENTO

Se recomienda el uso de TAC cada 6 meses por tres años. En general no se recomienda el uso de PET a menos que se tenga sospecha de recaída por la tasa de falsos positivos. Es importante en estos pacientes recordarles sobre la vacuna anual contra la influenza. En pacientes femeninas jóvenes es importante mencionarles que cambia su tamizaje regular para el cáncer de mama y que en este caso iniciaran con mamografías 8 años posterior a terminar el tratamiento. (6)

ESQUEMA INDICACIONES DE RADIOTERAPIA





BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Disponible en <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>

2. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkinlymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2):116-132.
3. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet*. 2012;380(9844):836-47.
4. Kallerman R, Bope, Edward T. Conn's current therapy. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
6. Gunderson, Leonard L., Joel E. Tepper, and Jeffrey A. Bogart. Clinical radiation oncology. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.
7. Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):49-58.
8. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(4):854-62.
9. Andrea K. Radiation Therapy in Lymphoma <https://www.slideshare.net/DanaFarber/radiation-therapy-in-lymphoma-andrea-k-ng-md> Revisado por última vez 30 Abr 2018
10. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
11. Bröckelmann PJ, Sasse S, Engert A. Balancing risk and benefit in early-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(15):1666-1678.
12. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2835-41.
13. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3601-8.
14. Eich, H.T. & Kriz, Jan & Klimm, B & Sasse, Stephanie & Görgen, H & Diehl, Volker & Borchmann, P & P Mueller, R & Engert, A. (2012). Involved-field (IF) Versus Extended-field (EF) Radiation Therapy (RT) for Patients in Early Unfavorable Stages of Hodgkin Lymphoma: 10-year Update of the HD8 Trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 84. S70.
15. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1916-27.
16. Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to

- radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3495-502.
17. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366(5):399-408.
 18. E. M. Noordijk, J. Thomas, C. Fermé, M. B. van 't Veer et al. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *Journal of Clinical Oncology* 2005 23:16_suppl, 6505-6505.
 19. Blank O, Von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adult with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD007110.
 20. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640-52.
 21. Advani RH, Hoppe RT, Baer D, et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial. *Ann Oncol*. 2013;24(4):1044-8.
 22. Eich HT, Diehl V, Görge H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4199-206.
 23. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):907-13. Radford 2015
 24. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1598-607.
 25. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1786-1794.
 26. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-29.
 27. Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, Cullen M, Radford JA, Stenning SP. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3352-9.
 28. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, et al. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):454-462.

29. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013;31(6):684-91.
30. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4234-42.
31. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1791-9.
32. Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia*. 2014;28(7):1388-95.
33. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced-dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):86-92.
34. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):457-63.
35. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol*. 2008;26(14):2258-63.
36. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131(2):174-181
37. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-22.
38. Ricardi U. ESTRO school 2016
39. Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(11):1112-8.
40. Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altmann B et al. Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: Results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL>60 study of the DSHNHL. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 7506-7506
41. Held G, Zeynalova S, Murawski N, et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4115-22.
42. Constine LS, Yahalom J, Ng AK, et al. The Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Guidelines From the

International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(5):1100-1118.

43. Ng AK, Yahalom J, Goda JS, et al. Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):652-669.