

Linfoma linfoblástico en el adulto

AGUSTIN AVILES*
VICTOR TORRAS*
HECTOR D. CORTES**
J. RAMON AYALA**
JOSE C. DIAZ MAQUEO*

Se presentan 57 casos de pacientes adultos con diagnóstico de linfoma linfoblástico diagnosticados durante un periodo de 12 años en nuestra Institución.

El 74 % de los pacientes se presentó con masa mediastinal, el 24 % tuvo afección extranodal (sin incluir los que tenían infiltrada la médula ósea), el 19 % estuvo en la fase leucémica y el 84 % fueron estadios avanzados. En los 15 casos en los que se efectuó estudio de inmunofenotipo, 14 fueron de tipo T y el restante no mostró receptores ni T ni B. La duración de la supervivencia y de la remisión estuvo relacionada con el uso de quimioterapia cíclica secuencial a las máximas dosis toleradas por el paciente, con una fase de mantenimiento y profilaxis al sistema nervioso central (SNC).

El análisis multivariable de los factores pronósticos mostró que la presencia de masa mediastinal, la posibilidad de obtener una remisión completa y niveles elevados de dehidrogenasa láctica, estuvieron asociados con un mal pronóstico.

En base a estos resultados se considera que el linfoma linfoblástico en los adultos tiene un pobre pronóstico y que por lo mismo el tratamiento debe ser más agresivo que para las otras variantes histológicas de linfoma maligno, y que debe incluirse una fase de mantenimiento con profilaxis al SNC.

CLAVES: Linfoma, linfoblástico.

SUMMARY

We report a series of 57 adults patients with lymphoblastic lymphoma treated at our Institution between 1975 and 1987.

Mediastinal involvement was seen in 74 % (42 cases); extranodal involvement (not including bone marrow) in 24 % (14 cases); stage IV in 84 % (48 patients) and leukemic phase in 19 % (11 patients). In 15 cases immunologic studies were performed 14 proved to be of T type and the other one lack both T and B markers.

Survival and duration of remission was better when the patients were treated with aggressive chemotherapy that included maintenance and central nervous system prophylaxis.

In the multivariable analysis we observed that mediastinal mass, attainment of a complete remission and high levels of lactic dehydrogenase were associated with a worse prognosis.

We believe that patients with lymphoblastic lymphoma have an aggressive disease and that the treatment should be more aggressive than in other non-Hodgkin's lymphomas, and include central nervous system prophylaxis.

KEY WORDS: Lymphoblastic, lymphoma.

* Departamento de Hematología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

** Departamento de Radioterapia, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Introducción

El término linfoma linfoblástico (LL) se aplica a una variante histológica de los linfomas malignos, los cuales se presentan con características clínicas bien definidas, como son: mayor prevalencia en edad infantil, masa mediastinal, afección de la médula ósea, cuadro leucémico con gran frecuencia y pobre respuesta a los tratamientos.¹⁻⁴

Si bien dicha entidad se ha reconocido desde 1905, el diagnóstico de LL en los adultos continúa siendo poco frecuente, motivo por el cual no se ha podido establecer cual es el comportamiento biológico en dicho grupo de edad y por lo mismo la estrategia terapéutica continúa siendo muy variable, lo que ha condicionado que los resultados no sean reproducibles.⁵⁻⁹

En nuestro medio no existen informes de esta variable de linfoma maligno, por lo que se consideró que podría ser útil revisar la experiencia que sobre LL en el adulto se ha obtenido en un Hospital de concentración de neoplasias linfoproliferativas, lo cual es el motivo de la presente comunicación.

Material y métodos

Los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de linfoma maligno atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional entre 1975 y 1987, fueron revisados. Aquellos pacientes con los criterios patológicos de LL fueron incluidos en el presente análisis.

Con el fin de hacer una evaluación adecuada, los casos fueron divididos de acuerdo con la etapa terapéutica que se usó en esos pacientes. Veinte casos atendidos entre 1975 y 1978, fueron tratados con el régimen denominado CHOP-Bleo (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona y bleomicina), mientras que los restantes 37 pacientes recibieron un esquema de quimioterapia, modificado de Levine y cols,⁸ que incluye adriamicina, vincristina y prednisona durante las primeras seis semanas a las máximas dosis que tolere el paciente, una fase de consolidación con L-asparaginasa, profilaxis al sistema nervioso central con radioterapia al cráneo 2400 cGy y cinco dosis de metotrexato intratecal, seguida de una fase de mantenimiento con ciclofosfamida, metotrexato y 6-mercaptopurina orales durante tres años, este régimen es semejante al usado en los casos de leucemia aguda linfoblástica del adulto.

En todos los pacientes se revisaron los estudios iniciales que fueron: material histológico, citología hemática con diferencial y cuenta de plaquetas, pruebas de función renal y hepática, determinaciones de dehidrogenasa láctica (DHL), inmunoglobulinas; aspirado y biopsia de médula ósea. Estu-

dios de inmunofenotipo en los tejidos sólo se efectuó en 15 pacientes y en 16 casos se determinó beta 2 microglobulina. Los estudios radiográficos fueron: tórax en postero anterior y lateral (se consideró como gran masa mediastinal cuando el diámetro de las mismas rebasaba los dos tercios del diámetro anterior del tórax).¹⁰ En 19 de los casos se hizo linfografía pedía bilateral, en 21 tomografía computada de abdomen (TAC), en cuatro ambos estudios y en 13 no se exploró el abdomen por métodos radiográficos.

En 11 casos se hizo biopsia hepática por punción o peritoneoscopia. Los criterios de respuesta a los diversos regímenes de tratamiento han sido previamente informados.^{11,12}

En algunos casos se aplicó la clasificación de riesgo vigente en nuestro Servicio,¹³ pero dado que todos los pacientes evaluados quedaron dentro del grupo de riesgo alto, dicho criterio no se tomó en cuenta como factor pronóstico o terapéutico.

La duración de la remisión se consideró desde el momento en que se obtuvo dicho estado, hasta la primera evidencia clínica, radiológica o histológica de recurrencia en cualquier sitio anatómico. La duración de la supervivencia se consideró desde el momento del diagnóstico hasta la muerte del paciente, ya fuera por progresión tumoral o como resultado de complicaciones por el tratamiento, la cual fue ajustada de acuerdo con el método de Kaplan y Meier,¹⁴ y se usó la técnica de Gehan con el fin de evaluar las diferencias entre las curvas de supervivencia.¹⁵ El método multivariable de Cox se usó en el análisis de diversos factores pronósticos que influyeron en la duración de la supervivencia.¹⁶

Resultados

En el lapso mencionado se identificaron en forma inicial 67 pacientes, de los cuales al ser revisados, 10 no fueron LL, motivo por el cual sólo los restantes 57 casos fueron analizados.

Las características clínicas se encuentran en el Cuadro I. En general se diagnosticaron cuatro casos por año, la mediana de edad es muy similar a series previas, así como la prevalencia del sexo masculino. En 27 casos (47 %) hubo presencia de síntomas B (fiebre, pérdida de peso), mientras que la mayoría (75 %) tuvo cierto grado de invalidez funcional de acuerdo con la escala de Karnofsky. El 74 % tuvo presencia de masa mediastinal, de los cuales 13 tuvieron datos de síndrome de vena cava superior, la mayoría estaba en estadio avanzado, generalmente por infiltración de la médula ósea y el 19 % se presentó en fase leucémica (> 10 % de blastos en sangre periférica). Como era de esperar el 71 % tuvo DHL elevadas, mientras que el 50 % de los 16 casos en los que se realizó beta 2 microglobulina la tuvieron elevada.

Cuadro I. CARACTERISTICAS CLINICAS

	Años	
	1975-1978	1979 - 1987
Número	20	37
Edad (años)	18 a 39	17 a 34
media	21	24
Sexo: masculino	12	22
femenino	18	15
Síntomas B	18	25
Karnofsky < 70 %	16	26
Masa mediastinal *	17	25
Adenopatías periféricas	15	23
Compromiso extranodal **	7	7
Estadio IV	18	30
Fase Leucémica ***	5	6
Dehidrogenasa láctica > 275 U/L	10	26
Beta 2 microglobulina > 3.5 ug/mL		8+

* Trece de los 42 casos tuvieron síndrome de vena cava superior

** Se incluyen tres pacientes con piel, tres en hígado, dos en pulmón, tres en testículo, dos en sistema nervioso central y uno en hueso.

*** Definida cuando había más de 5 % de blastos en sangre periférica.

+ Sólo se efectuó en la última fase del estudio en 16 pacientes.

En el Cuadro II se analizan las respuestas a esquemas de quimioterapia, se pudo observar que sólo con el esquema de quimioterapia más agresivo fue posible obtener remisiones más prolongadas, ya que el 40 % de los pacientes que fueron tratados de esa forma, están vivos, libres de enfermedad, mientras que sólo dos de los 20 tratados (10 %) con régimen menos agresivo, están en las mismas condiciones ($p < .001$).

Cuadro II. TIPO Y DURACION DE LA RESPUESTA.

Años	1975-1978		1979-1987	
			No. (%)	
Remisión completa	6	(30)	25	(68)
Fracaso	14	(70)	12	(22)
Muerte temprana	5	(22)	4	(10)
Duración de la remisión (meses) media	7		25	
Recurrencias	2		10	
Vivos sin enfermedad	2	(6)	15	(40)

En el Cuadro III se pudo observar que los resultados del análisis multivariable mostraron que la presencia de masa mediastinal, niveles elevados de DHL y la posibilidad de obtener remisión completa, fueron los factores que tuvieron significancia estadística en la duración de la supervivencia. Dado que la beta 2 microglobulina y el inmunofenotipo sólo se hicieron en un número reducido de pacientes, no se incluyeron en el mencionado análisis.

Cuadro III. ANALISIS MULTIVARIABLE DE FACTORES PRONOSTICOS EN LA DURACION DE LA SUPERVIVENCIA.

Concepto		Univa- riable	Multiva- riable
Edad	<25 años/>25 años	0.39	0.15
Sexo	masculino/femenino	0.27	0.11
Karnofsky	<70 % />70 %	0.10	0.62
Síntomas B	si / no	0.85	0.33
Gran masa mediastinal	si / no	<0.001	<0.001
Infiltración medular	si / no	0.91	0.16
Fase leucémica	si / no	0.14	0.09
Estadio	IV / IV	0.10	0.11
Tratamiento	remisión/fracaso	<0.001	0.0000
Dehidrogenasa láctica	<275 U/L/>275 U/L	<0.001	0.0000
Afección extranodal	si / no	0.46	0.62

Discusión

El LL es una variante histológica del linfoma maligno, el cual se puede considerar como poco frecuente en los adultos,¹ ya que aún en sitios de referencia, como nuestra Institución, el número de pacientes que se puede diagnosticar como LL no es mayor a cinco por año, lo que dificulta el que se puedan llevar a cabo estudios prospectivos,^{2,9,17} y que hace que la mayoría de los informes, como el presente, se basen en análisis retrospectivos. Si bien este tipo de análisis tienen sesgos habituales, la información que proporcionan puede ser valiosa, ya que sirve para establecer pautas de comportamiento biológico y de tratamiento en otros pacientes. Así por ejemplo, en un análisis temprano en 1978, se observó que el uso de quimioterapia secuencial no era el adecuado, ya que si bien se podían obtener números adecuados de respuesta, la tasa de recurrencia era alta, lo que llevó a la consideración de usar tratamientos más agresivos, como el propuesto por Levine et al.⁸ En el presente análisis se observó que la duración de la supervivencia se incrementaba con el uso de este tipo de quimioterapia, si bien el número de pacientes que fallecen por progresión del LL es aún considerable. Por tal motivo, desde 1988 se ha iniciado un régimen rotatorio de mantenimiento, con el fin de poder evaluar su utilidad en años venideros.

De los datos del presente estudio podemos considerar varios hechos: el LL del adulto se puede calificar como una urgencia, ya que la presentación clínica es agresiva, con estadio avanzado, generalmente con infiltración de la médula ósea y cuadro leucémico, así como síndrome de vena cava superior, por tal motivo, el abordaje de estudio debe ser rápido. Tomando en consideración que el LL en forma muy poco frecuente tiene afección por abajo del diafragma, el uso de estudios radiográficos, como la TAC de abdomen, podrían evitarse o iniciarse tratamiento antes de contar con dicho estudio.

El uso de quimioterapia secuencial sin mantenimiento no es útil en el LL, ya que la tasa de pacientes potencialmente curados es muy baja (10 % a 10 años). La introducción de tratamientos más agresivos, como el aquí mencionado, produce un impacto positivo en la duración de la supervivencia, motivo por el cual debe considerarse como de uso corriente en este tipo de neoplasias. Por otro lado, estudios recientes han confirmado que el LL del adulto tiene un comportamiento biológico muy semejante al de la leucemia aguda linfoblástica del adulto, por lo que el uso de profilaxis al sistema nervioso central debe ser parte fundamental del tratamiento.¹⁷⁻²⁰ El uso de radioterapia debe quedar confinado al cráneo, y evitar radiar la columna, con el fin de evitar mielosupresión grave, trastornos neurológicos y retardos en el tratamiento sistémico.

Una de las fases de controversia en el tratamiento del LL, es el tipo y duración del mantenimiento. En nuestros casos que no recibieron mantenimiento, se observó una elevada tasa de recurrencias, con muerte por progresión tumoral. El uso de terapia de mantenimiento con triple droga, ha producido una mejoría en la duración de la supervivencia; sin embargo, aún persiste un número considerable de pacientes que fallecen por progresión del tumor (60%). En forma reciente se han introducido tratamiento con quimioterapia rotatoria, en el que se busca evitar la aparición de resistencia a los medicamentos, los resultados, aunque promisorios,⁸ son aún tempranos para poder considerarlos como definitivos.

Se ha discutido si pacientes con masa mediastinal deben recibir radioterapia en ese sitio anatómico como parte del tratamiento inicial¹⁷ o bien sólo en caso de enfermedad residual después de la quimioterapia.¹⁹

Con base en los resultados aquí informados, podemos considerar el uso de radioterapia debe considerarse en todos aquellos casos con síndrome de vena cava superior, ya que es un método rápido de controlar las manifestaciones neoplásicas y por lo mismo de evitar la muerte por falla respiratoria. En relación a la mencionada masa, la radioterapia debe considerarse sólo en caso de enfermedad residual, por lo que el uso de radioterapia profiláctica al mediastino no tiene, por el momento, lugar en el tratamiento de los LL.

Otro de los puntos de discusión, es si los pacientes que reciben profilaxis al sistema nervioso central con radioterapia y cinco dosis de metotrexato, deben continuar recibiendo dicho medicamento durante el tiempo que dure la fase de mantenimiento (tres años).¹ En los pacientes del presente estudio, ninguno de ellos tuvo recurrencia en el sistema nervioso central, después de una profilaxis adecuada, por lo que se puede considerar que no está justificado el continuar con la aplicación intratecal del metotrexato, ya que sólo incrementaría la morbilidad sin un beneficio terapéutico ostensible.

Tomando en consideración los resultados aquí presentados y la revisión de la literatura, podemos concluir: 1) el LL del adulto, si bien es una presentación rara del linfoma maligno, puede presentarse en este grupo de edad; 2) el estadije debe ser lo más rápido posible, ya que generalmente se presenta con enfermedad agresiva. El uso de TAC de abdomen puede posponerse u obviarse; 3) el tratamiento debe ser con quimioterapia a las máximas dosis permitidas por el paciente, con el fin de garantizar una supervivencia prolongada; 4) el uso de profilaxis al sistema nervioso central con radioterapia a cráneo y metotrexato intratecal por cinco dosis, parece suficiente para controlar la posibilidad de recurrencia en dicho sitio; 5) no se justifica por el momento el uso de radioterapia profiláctica al mediastino; 6) se están investigando nuevas formas de tratamiento de mantenimiento, en un afán de mejorar las posibilidades de curación de estos pacientes. Esperamos otros informes de esta variante en nuestro medio, con el fin de poder establecer pautas de tratamiento más adecuadas.

Referencias

- Picozzi VJ, Coleman CM. Lymphoblastic lymphoma. *Semin Oncol* 1990; 17:96-103.
- Nathwani BT, Diamond LW, Winberg CD et al. Lymphoblastic lymphoma. A clinicopathological study of 95 patients. *Cancer* 1981; 48: 2347-2357.
- Murphy SB, Fairclough DL, Hutchinson RE, Berard CW. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood. An analysis of the histology, staging and response to treatment of 33 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989;7:186-193.
- Weiss LM, Bindl JM, Picozzi VJ et al. Lymphoblastic lymphoma An immunophenotyping study of 26 cases in comparison with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986; 67: 464-478.
- Weinstein HJ, Cassidy JR, Levey R. Long term results of the APO protocol (vincristine, doxorubicin and prednisone) for treatment of mediastinal lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 1983; 1: 537-541.
- Horwitz A, Beckman M. "Bad-risk" non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Hematol* 1982; 20: 35-56.
- Linker CA, Levitt LJ, O'Connell M et al. Improved results of treatment of adult lymphoblastic leukemia. *Blood* 1987; 69: 1242-1248.
- Levine AM, Forman SJ, Meyer PR et al. Successful therapy of convulsed T-lymphoblastic lymphoma in the adult. *Blood* 1983; 61: 92-98.
- Salloum E, Henry-Amar M, Callou B et al. Lymphoblastic lymphoma in adults. A clinicopathologic study of 34 cases treated at the Institute Gustave Roussy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1609-1616.
- Eragg DG. The clinical, pathologic and radiographic spectrum of the intrathoracic lymphomas. *Invest Radiol* 1988; 23: 1-11.

11. Díaz Maqueo JC, Avilés A, García EL y cols. Resultados a largo plazo en el tratamiento de linfomas con poliquimioterapia (CHOP). *Sangre (Barc)* 1989;34:332-336.
12. Avilés A, Díaz Maqueo JC, Torres V y cols. Linfoma no Hodgkiniano. Resultados de la quimioterapia alterna frente a la quimioterapia secuencial, *Sangre (Barc)* 1990;35:245-249.
13. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Rodríguez L et al. Group-risk classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Invest Med* 1990;21:11-16.
14. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
15. Gehan EA. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single-censored samples. *Biometrika* 1965;51: 203-223.
16. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Assoc (B)* 1972;34:187-220.
17. Jacobson JO, Aisenber AL, Larange L et al. Mediastinal large-cell lymphoma. *Cancer* 1988;62:1893-1898.
18. Weinstein HJ, Lack EE, Cassady JR. APO therapy for malignant lymphoma of large cell "histiocytic" type of childhood. Analysis of treatment results for 29 patients. *Blood* 1984;64:422-426.
19. Weinstein HJ, Vance ZB, Jaffe N, Buell D, Cassady JR, Nathan DG. Improved prognosis for patients with mediastinal lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1979;53:687-694.
20. Henry-Amar M, Hayat M, Meerwaide JH et al. Causes of death after therapy for early stage Hodgkin's disease entered on EORTC protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1155-1157.





Entrada principal de la Academia Nacional de Medicina ubicada en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social (1992)