

Linfoma No Hodgkin: clasificación biológica, diagnóstico y tratamiento

Víctor Hugo Jiménez-Zepeda,* Rafael de Jesús Jiménez-Zepeda*

Resumen

Los linfomas constituyen la séptima causa de muerte por cáncer en EUA. La incidencia de Linfoma No Hodgkin se ha elevado en niños y adultos de 80 años, en los EUA el linfoma es más común en el hombre. La etiología es desconocida. Las técnicas de Biología Molecular han permitido aclarar varias funciones celulares implicadas en la tumorigénesis. Las presentaciones clínicas del linfoma No Hodgkin son variadas y dependen del tipo histológico, la extensión (estadio de la enfermedad y el sitio primario del tumor), comúnmente aparecen adenopatía y en los infantes afección ganglionar en mediastino, abdomen, cabeza y cuello. El Linfoma No Hodgkin se clasifica como de bajo, intermedio o alto grado de acuerdo a su agresividad clínica. Los tumores de bajo e intermediod grado predominan en el adulto, mientras que más de 90% de los niños con Linfoma No Hodgkin presentan tumores de alto grado. El campo de tratamiento antineoplásico ha progresado en forma rápida. Actualmente el tratamiento incluye quimioterapia multiagente, de acuerdo al estadio y tipo histológico. La terapia génica viene a ser una alternativa en aquellos pacientes que no responden al manejo convencional.

Palabras clave: Linfoma No Hodgkin, terapia génica y enfermedad extraganglionar (extranodal).

Summary

The lymphomas are the seventh most common causes of death from cancer in the United States. There is a steady increase in the incidence of non-Hodgkin's Lymphoma from childhood through the age 80, and in the United States, it is more common in males than in females. The etiology of the lymphomas is unknown. Molecular biology techniques have allowed the elucidation of many cellular functions involved in tumorigenesis. Clinical presentation of non-Hodgkin's lymphoma are varied, and depend on the histologic subtype, the extent (or stage) of the disease, and the primary site of the tumor, most often present lymph node disease, children typically have extranodal disease involving the mediastinum, abdomen or head and neck. Non-Hodgkin's lymphoma are categorized as low, intermediate or high grade, on the basis of their clinical aggressiveness. Low and intermediate grade tumors predominate in adults, whereas more than 90 percent of children with non-Hodgkin's lymphoma have a high grade tumor. The field of cancer therapy has progressed rapidly. In the most recent era, treatment has included multiagent chemotherapy directed to the stage and histologic subtype of the disease. Gene therapy has now become a standard experimental approach for treating cancer where conventional therapies have failed.

Key words: Non-Hodgkin's Lymphoma, Gene Therapy, Extranodal disease

*Estudiante de Pregrado.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Víctor Hugo Jiménez Zepeda, Calle Cuittahuac 327, Colonia Jardines del Vigía, 45140, Zapopan, Jalisco, México. Tel. 91 3 6364417.

Epidemiología

Los linfomas constituyen la séptima causa de muerte por neoplasias en la unión americana. En 1984 se diagnosticaron 31 mil casos nuevos de linfomas de los cuales 7 mil 100 correspondieron a Enfermedad de Hodgkin (HD) y 23 mil 700 fueron Linfomas No Hodgkin (NHL). Actualmente la tendencia de aparición de NHL se extiende en niños y ancianos, afectando primordialmente al varón (8.1:100,000), con variaciones de frecuencia acordes con la afinidad étnica. En Japón NHL es raro, mientras en África y noreste brasileño el linfoma de Burkitt es más común, existiendo además asociación con infección por Virus Epstein Barr (EBV), hasta en el 50% de los casos; más de 45 mil pacientes son diagnosticados con NHL en la unión americana cada año, notando un incremento marcado del linfoma de células grandes, y linfomas del sistema nervioso central en pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria.² Anualmente se registran 10 mil cánceres en personas menores de 20 años en los EUA, de estos 80 a 90% no cumple los 15 años de edad, siendo la prevalencia más alta

en el grupo de los 10 a 14 años, según CCG (Childrens cancer group).¹⁻⁴

La incidencia anual de NHL pediátrico en la unión americana es de 500 casos; desde 1973 y hasta 1991 ha predominado en este grupo etáreo el linfoma de alto grado (90%), mientras en el adulto es más común el linfoma de grado intermedio y bajo⁴(Cuadro I).

Aspectos históricos

En el año de 1845 Craigie, Bennet y Virchow describieron los primeros casos de leucemia éste último hace una distinción entre leucemia y linfosarcoma, comparando algunos casos descritos por Hodgkin en 1832; Bilroth en 1871 es el pionero en la conceptualización del linfoma maligno, y es hasta 1892 cuando Dreshfield desarrolla los criterios histológicos para la detección del linfosarcoma, criterios readaptados posteriormente por Roulet en 1930. Gracias a la descripción de Brill & Symmers del linfoma folicular-gigante en 1925, es denominada esta entidad como la enfer-

Cuadro I. Características clínicas y biológicas del Linfoma No Hodgkin en niños

Suptipo*	Porcentaje	Fenotipo (Ç)	Sitio primario	Translocación	Genes afectados
Linfoma de Burkitt	34	Células B	Abdomen o cabeza y cuello	t(8;14) (q24;q32) t(2;8) (p11;q24) t(8;22) (q24;q11)	IgH-c-MYC Igk-c-MYC **IgLc-MYC
Linfoblastico	29	Células T	Mediastino o cabeza y cuello	t(1;14) (p32;q11) t(11;14) (p13;q11) t(11;14) (p15;q11) t(10;14) (q24;q11) t(7;19) (q35;p13) t(8;14) (q24;q11) t(1;7) (p34;q34)	***TCR-TAL1 ***TCR-RHOMB2 ***TCR-RHOMB1 ***TCR-HOX11 TCRB-LYL-1 ***TCR-MYC TCRB-LCK
Células grandes	27	Células B o T	Mediastino, abdomen, piel y cabeza y cuello	t(2;5) (p23;q35)	NPM-ALK

*Subtipos de la clasificación de trabajo para uso clínico.

** Immunoglobulina Lambda.

*** TCR alpha-delta.

Abreviaturas: TCR Receptor de células T. Ig Immunoglobulinas, Ç Otros subtipos histológicos constituyen el 10% de los casos. Adaptado de Sandlung JT, Downig JR, Crist WM. Non Hodgkin's Lymphoma in Childhood. New Eng J Med 1996; 334(19):1238-48.

medad de Brill Symmers. Hacia 1956 Rappaport, Wintery Hicks se refieren a los linfomas foliculares como nodulares. En forma ulterior Burkitt (1958) describe en Africa una variedad de linfoma que hoy lleva su nombre y en 1977 Uchiyama y colaboradores describen lo que llamaron linfoma/leucemia de células T, que después se asoció al virus linfotrópico humano (HTLV).⁴⁻⁵

Clasificación

Existen alrededor de 6 clasificaciones patológicas para NHL, entre las cuales se podrían mencionar las de Rappaport (1966), Dorfman (1974), Kiel

(1974), OMS (1976), de trabajo para uso clínico (1982), siendo esta última la más práctica, aunque limitada aún, motivo por el cual surge una nueva propuesta de clasificación que agrupa a las neoplasias linfoides en general y que aparece en 1994 en la revista *Bloody* en mayo de 1995 en *The American J Of Clin Pathol*; Harris, Jaffe y Stein autores de esta clasificación incluyen entidades no clasificadas hasta entonces como el Burkitt like, linfomas angiocéntricos, linfoma tipo MALT (Mucosa associated lymphoid tissue), linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma anaplásico, linfoma tipo células nulas, linfoma periférico de células T y ahora un tipo de linfoma de Hodgkin distinto de la Enfermedad de Hodgkin⁶⁻⁹ (Cuadro II)

Cuadro II. Clasificación del Linfoma No Hodgkin

Comparación de la Clasificación de trabajo para uso clínico (Working Formulation) y la Revisión Europeo-Americana (REA).

Revisión Europeo Americana	Working Formulation
Neoplasias de células B	
Linfoma/Leucemia Linfoblástica	Linfoblástica
Linfoma Linfoplasmacitoide	Linfocítica de células pequeñas
Linfoma de células del manto	Difuso de células pequeñas hendidas
Linfoma de centro folicular	
Grado I	Folicular de células pequeñas
Grado II	Folicular de células mixtas
Grado III	Folicular de células grandes
Linfoma de la zona marginal	Linfocítico de células pequeñas
Linfoma esplénico de la zona marginal	Linfocítico de células pequeñas
Leucemia de células vellosas	
Plasmocitoma/Mieloma	Plasmocitoma axtramedular
Linfoma Difuso de células grandes	Difuso de células grandes
Linfoma Primario Mediastinal	Difuso de células grandes
Linfoma de Burkitt	Células pequeñas no hendidas
Linfoma de Burkitt-Like	Células pequeñas no hendidas, No Burkitt
Neoplasia de células T	
Linfoma Linfoblástica/Leucemia	Linfoblástica
Linfoma Linfocítica crónica/Leucemia Prolinfocítica	Linfocítica de células pequeñas
Leucemia Linfocítica granular	Linfocítica de células pequeñas
Micosis Fungoide/Síndrome de Sezary	Micosis Fungoide
Linfoma periférico de células T	Difusa de células mixtas
Linfoma Hepatoesplénico	Difuso de células pequeñas y mixtas
Linfoma Angioinmunoblástico	Difuso de células mixtas
Linfoma Angiocéntrico	Difuso de células mixtas y grandes
Linfoma Intestinal	Immunoblástico de células grandes
Linfoma/Leucemia	Difuso, pequeño, grande y mixto
Linfoma Anaplásico de células grandes	Immunoblástico de células grandes

Adaptado de Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, y cols. *Amer J Clin Pathol* 1995;103(5):543-60.

Etiología **genética**

Existen genes capaces de inducir transformación neoplásica y son llamados oncogenes, mucho de lo conocido sobre ellos deriva de los estudios en retrovirus (Weiss y cols, 1984), semejantes virus se denominan "retrovirus de transformación u oncogenes virales" (v-*onc*) que provienen a su vez de genes llamados protooncogenes (Bishop, 1983, 1985). Se han identificado 26 tipos distintos de oncogenes virales, conociendo a estos con base a designaciones tales como proteincinasas: (tirosin-especificas) *abl*, *erb B*, *fos*/*fps*, *fgr*, *fms*, *kit*, *ros*, *sea*, *src*, *yes*; (serina-treoninaespecificas) *mlf*/*raf*, *mos*; (Relacionada con fosfolípidos) *crk* (Relacionada con proteína G) *H-ras*, *K-ras*; (Oncogenes nucleares) *fos*, *jun*, *myb*, *myc*, *ski*; (Receptor hormonal) *erb A*; (Otros) *tor*, *akt*, *ets*, *rel*,...

Los primeros oncogenes identificados por técnicas de transferencia genética corresponden a la familia *ras* (Cooper 1982, Westin 1982, Varmus 1984), la activación de esta familia de oncogenes se ha observado en diversos tipos de tumores.¹⁰

En pacientes con linfoma se han observado alteraciones cromosómicas similares a la translocación t(8,14)(q24;32) (Zech et al) en pacientes africanos con linfoma de Burkitt. Además se han encontrado las siguientes translocaciones: t(8,22)(q24,11) y t(2,8)(p13;q24) en 10% de los casos de linfoma de Burkitt (Lemoir et al, 1982), desde los setentas, estudios citoquímicos demostraron translocaciones, t(14;18)(q32;q21) y t(11;14)(q13;32) en tumores foliculares (Fukuhara et al, 1976) y translocaciones recurrentes. Los linfomas de bajo grado se asocian en mayor cuantía a translocación t(14;18) sobre todo el folicular de células pequeñas hendidas, mientras los de grado intermedio se asocian a translocación (8;14) seguida de t(14;18) y por último los de alto grado se asocian a t(14;18); sólo el linfocito de células pequeñas y el difuso de células grandes no hendidas se asocia a translocación t(11;14). (Chaganti et al 1989).¹¹

Existen muchos factores exógenos y endógenos que pueden causar alteraciones genéticas de carácter hereditario, por ejemplo la luz ultravioleta puede producir mutaciones al dar lugar a enlaces cruzados con el ADN. Uno de los primeros aconte-

cimientos genéticos específicos asociados al desarrollo de cáncer fue como mencionamos descubrimiento de oncovirus, la mayoría de ellos están formados por ARN y pueden expresar sus genes únicamente cuando son transcritos de forma inversa en el ADN, e integrados en el genoma de la célula del animal de experimentación, por lo que se denominan retrovirus. Los genes de transformación clonados a partir de retrovirus, presentan homólogos celulares normales denominados protooncogenes (prefijo *c-*). El ejemplo más estudiado es el gen retroviral de los virus Harvey y Kirsten, productores del sarcoma de la rata, cuyos genes *v-H-ras* y *v-K-ras* presentan los homólogos celulares *c-H-ras*, *c-K-ras* y *c-N-ras*. La transfección del ADN genómico desde un tumor vesical humano espontáneo hacia células normales constituyó el primer ejemplo de una mutación en la que los protooncogenes se asociaban al cáncer humano. La familia *ras* codifica proteínas de 21 kD que permanecen adheridas a la superficie interna de la membrana citoplásmica por lípidos que son añadidos a nivel posttranslacional. Son homólogos de las proteínas G y actúan como mediadoras de la transducción de la señal por medio de un mecanismo similar, las proteínas G aparecen en un estado de interconversión dinámica, en forma de GDP y GTP.

La familia del gen *myc*. El oncogen *v-myc* fue aislado del retrovirus de la mielocitomatosis de las aves, identificando un homólogo celular del mismo *c-myc*. Después se han clonado otros dos miembros de esta familia *d-N-myc* y *L-myc*, los genes *myc* parecen ser activados por una expresión excesiva debida a mutaciones en la señal reguladora transcripcional en el primer intrón, o bien, debida a la amplificación del gen (incremento en el número de copias del gen). Las neoplasias hematológicas presentan con frecuencia activación de oncogenes dominantes a través de reagrupamientos cromosómicos específicos; un ejemplo lo constituye el linfoma de Burkitt, en el que en casi todos los casos existe reagrupamiento que hace que el gen *myc* quede bajo el control de un potente promotor que es activado específicamente en las células B. Esto se consigue por medio de una translocación cromosómica que sitúa al gen *myc* en 8q24, en las

proximidades de los loci inmunoglobulinicos en 14q32, 2p11 y 22q11. La importancia fisiológica de esta translocación está apoyada por el hecho de que los ratones transgénicos creados con el gen myc bajo el control del promotor desarrollan linfomas de células B, mientras que los creados por mecanismos similares utilizando un promotor específico de células T, desarrollan linfomas de células T. No obstante estos reagrupamientos tan característicos y específicos constituyen la excepción más que la regla en cuanto a tumores sólidos.¹¹⁻¹⁵

Finnegan y colaboradores reportan que la monosomía más frecuente observada en NHL involucra al cromosoma 13, por evidencia de la pérdida de heterocigocidad del cromosoma ya mencionado, sin asociación con mutación del gen supresor de tumor Rb.1.¹⁶

Los linfomas de grado bajo, inicialmente responden a quimioterapia pero lamentablemente evolucionan a resistencia terapéutica, la desregulación genética de bcl-2 se asocia con una alta producción de linfomas de células B por sobreexpresión. Hickman et al demostraron que este gen no es responsable de la resistencia terapéutica "a priori", pero sí mejora la supervivencia celular del linfoma de bajo grado y promueve la progresión del tumor linfoidal.¹⁷

La multi-resistencia a fármacos puede relacionarse con varios mecanismos celulares de defensa contra la agresión de los agentes citotóxicos, aunque el mecanismo más estudiado depende de la sobreexpresión del gen MDR1 (*multidrug resistance*). Este gen codifica la estructura de una proteína de transmembrana de 170 kD y alrededor de 1300 aminoácidos, llamada glucoproteína P (*P-gp*). La función de la P-gp explica la importancia del gen MDR1 en el desarrollo de multi-resistencia, puesto que esta proteína se comporta como una bomba que capta sustancias tóxicas presentes en el citoplasma y las expulsa al medio extracelular. Es por ello que la síntesis aumentada de la P-gp causa una reducción en los niveles intracelulares de varios citotóxicos y limita sus efectos antineoplásicos, esto es lo que pasa en las neoplasias hematológicas como los linfomas y las leucemias, además de los neuroblastomas, cáncer mamario y ovárico, así como carcinomas (en especial rhabdomyosarcoma).¹⁸⁻²⁰

La alteración en el gen p53 es el suceso más comúnmente asociado con neoplasia humana (Levine et al, 1991), lo que es seguido de activación de c-ras e hipometilación de ADN. El gen p53 codifica una fosfoproteína; se encuentra en el cromosoma 17, y su producto proteico tiene una unión específica con el ADN, así como una capacidad de activación transcripcional. Produce efectos fisiológicos complejos actuando como oncogen dominante cuando es mutante (puede cooperar con el gen ras activado para transformar células tumorales primarias de roedor), y como gen supresor tumoral (supresión de la transformación proliferación celular y formación del tumor) en condiciones normales. Las mutaciones del gen p53 son de todo tipo: dirección equivocada, falta de dirección, unión y delección. Las mutaciones con dirección equivocada se pueden producir en toda una trama de lectura, aunque son más frecuentes en los exones 5 a 8, que constituyen la región conformacional central de la proteína. Las localizaciones de las mutaciones con dirección equivocada en el gen p53 son similares en los diferentes tipos tumorales. No obstante puede existir una tendencia hacia las mutaciones en los codones 150 a 160. Las mutaciones sin dirección suelen asociarse a prolongación en la vida media de la proteína y, por tanto, a un incremento en el nivel basal de la misma. Aunque los niveles normales de p53 son indetectables a nivel histológico utilizando anticuerpos anti p53, con frecuencia es fácil detectar los niveles de formas mutantes. Por tanto la inmunotinción constituye la base para efectuar una prueba de detección simple en el material clínico que indique la presencia de mutación del gen p53, las alteraciones del gen p53 son más comunes en linfomas de alto grado que en los de bajo grado.^{12,21}

Factores asociados

Infección por virus Epstein Barr (EBV)

Se han descrito síndromes familiares infoproliferativos, entre estos un caso de linfoma familiar de células T asociado a infección por EBV con fenotipo gamma y delta, en tres miembros de una familia caucásica y francesa no consanguínea, el fenotipo

gamma delta, se ha concatenado a linfoma hepático caracterizado por infiltrado hepático perisinusoidal y fibrosis moderada, también aunado a reticulosis pagetoide diseminada, síndrome de Sézary, micosis fungoide y granuloma maligno centrofacial, mostrando como signo importante el angiotropismo y la elevada incidencia infantil.²² Yasuaki et al demostraron mediante estudios inmunohistológicos, fenotípicos (anticuerpos monoclonales) y genotípicos (hibridación *in situ*), la relación del linfoma nasal de célula T con infección de EBV, estableciendo la composición viral mediante expresión del antígeno nuclear codificado para Epstein Barr (EBNA) y de la proteína alantemembranal (LMP1), en 18 pacientes.²⁴ EBV también entabla relación con la presencia de tumor linfomatoso productivo de células NK (Natural Killer), y linfomas extranodales en general (pulmonar, gastrointestinal, del anillo de Waldeyer, etc.), y se asocia a delección de un gen codificado por LMP-1 (BNLF-1).²⁵ La sobrevida de las mujeres embarazadas con NHL, concomitante a infección de EBV, es menor que las víctimas de HD en las mismas condiciones, sin importar la variedad de linfoma, pero sí el estadio clínico y la edad gestacional, según señala el estudio clínico-patológico del doctor Gelb realizado en el hospital de la universidad de Stanford.

Reportes previos han establecido una clara relación entre la crioglobulinemia mixta y la prevalencia de NHL de bajo grado; de igual manera se ha relacionado la infección por virus de hepatitis C (HCV) y la crioglobulinemia (Pascual et al, 1990; Ferri et al 1991; Agnello et al 1992), proponiendo al HCV como factor etiológico de NHL de bajo grado (38.49%) y en menor proporción el de grado intermedio (11.4%); Mazzaro et al, demuestra títulos altos de anticuerpos contra HCV y una proliferación acrecentada de linfocitos B, además de mutaciones génicas y otros desordenes linfoproliferativos concomitantes, en pacientes con NHL de bajo grado.³⁰⁻³¹

Trastornos de inmunidad

Existen una serie de enfermedades consideradas predisponentes para el desarrollo de linfoma, entre las que podemos enumerar las siguientes:

síndrome de Klinefelter, síndrome de Chediak Higashi, síndrome de telangiectasia ataxia, síndrome de Wiscott Aldrich, agamaglobulinemia, hipogamaglobulinemia adquirida, trasplante renal, síndrome de Sjögren, SIDA, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, en todas estas patologías se observan alteraciones linforeticulares e incluso infección por EBV el cual no sólo se considera factor de riesgo para HD, sino también para NHL.^{1,4,23}

Se ha calculado que existe un riesgo del 4% (cerca de 10 mil veces más alto que la población general) de desarrollar cáncer en infantes con inmunodeficiencia congénita. En 1992 el centro de registro de cáncer e inmunodeficiencia de Minneapolis Minn, recibió 500 pacientes con inmunodeficiencia primaria y alguna neoplasia; la leucemia, el linfoma y el neuroblastoma fueron las neoplasias más comunes (30%, 12% y 12% respectivamente). Brigitta et al sugiere que el manejo del paciente con inmunodeficiencia y NHL debe incluir el convencional, quimioprofilaxis y en casos especiales (SIDA), terapia antiretroviral concomitante, evitando con esto las recaídas.³²

Factores ambientales

Se ha reportado una relación entre las dosis ocupacionales de radiaciones paternas y la incidencia de leucemia y NHL en pacientes jóvenes del norte de Inglaterra (leucemia: entre los 0 y 4 años de edad), en forma directa con el tiempo y la cantidad de radiación previa a la concepción.^{27,28}

Existen estudios casuísticos que consideran las transfusiones sanguíneas como factores de riesgo para NHL nodal o extranodal de alto grado, sin haberse afianzado de manera adecuada este postu-

Infección por HTLV1

El virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV 1), es un retrovirus que se ha propuesto como agente etiológico del linfoma/leucemia de células T del adulto, esta entidad fue dividida en 1977, en linfoma agudo, crónico y latente de acuer-

do a su curso clínico.³³⁻³⁵ HTLV 1 se asocia a mielopatía/parálisis espástica tropical, artropatía, bronconeumonía, uveítis y polimiositis.³⁶⁻³⁹ Kozuru y colaboradores observaron un incremento incidental de infección por HTLV 1 con linfoma leucemia de células T, del adulto y neoplasias hematológicas de células B.; HTLV 1 codifica una proteína denominada tax, que interviene en la sobreexpresión de factores celulares como la IL 2, IL2R alfa (receptor), factor estimulante de colonias macrófago granulocito y productos de los genes c-jun y c-fos.^{35,40}

Hoy día los linfomas pueden clasificarse de acuerdo a su origen celular, la mayoría de los NHL en los adultos derivan de una población monoclonal de linfocitos B, estos generalmente se identifican por la demostración de inmunoglobulinas monoclonales de superficie, aunque alguna de las veces la molécula de inmunoglobulina se destruye con rapidez y no se puede identificar, en estos casos nuevas técnicas de biología molecular resultan satisfactorias.'

Linfomas de bajo grado

Se incluyen en esta categoría tres tumores: el linfoma linfocítico de células pequeñas, el linfoma folicular con predominio de células hendidas pequeñas y el folicular mixto.

Linfoma linfocítico de células pequeñas. Constituye casi 10% de los NHL y es el único de los linfomas de bajo grado que no tiene arquitectura folicular, con un margen de afectación de 1.2 por 100 mil, más frecuente en negros que blancos (75%), con una media de aparición a los 40 años.^{41,42} Se origina de células B y las células neoplásicas presentan en su superficie IgM, IgD y el antígeno pan-B CD19. Las mitosis son raras y la atipia es escasa o nula; en 40% de los pacientes, las células neoplásicas pasan a la sangre, dando lugar a un cuadro similar al de una leucemia linfocítica crónica.⁴³

Linfomas foliculares. Presentan un patrón de agrupación nodular. El linfoma folicular de células hendidas constituye 5% de los linfomas en negros y 11% en blancos, siendo más frecuente en el varón con una incidencia de 1.3-1.5 por 100 mil, en

personas mayores de 30 años; El linfoma folicular mixto constituye el 5% de los linfomas, afecta negros, y presenta una incidencia de .7 a 1 por 100 mil, sin diferencias notables en ambos sexos.⁴² Los linfomas foliculares poseen las siguientes características: Se manifiestan por adenopatías no dolorosas, a menudo generalizadas, es rara la afectación extraganglionar, pero es frecuente la medular, presentan un índice de supervivencia entre los 7 y 9 años.⁶ Los linfomas foliculares son linfomas de células B monoclonales que expresan sólo una cadena ligera (kappa) y una o más cadenas pesadas, siendo más común IgM con o sin IgD. Los linfomas foliculares pueden progresar a un crecimiento difuso con pérdida de un receptor de complemento, se ha postulado que el receptor C3 actúa como puente molecular para transformar las células en nodulos, usualmente son positivos al antígeno ALL (CALLA) con J5, pero no expresan el antígeno p65. Se ha descrito a la par, mediante estudios inmunológicos, que este tipo de linfomas presentan exceso clonal en sangre periférica, donde circulan células que derivan de la clona neoplásica. Parámetro que pudieran detectar la respuesta terapéutica y el grado de recurrencia en forma temprana, para adaptar coherentemente el manejo.^{1,42}

Linfomas de grado intermedio

Linfoma folicular con predominio de células grandes. Se trata de un tumor raro, constituye sólo el 2.6% de los NHL, las células son grandes, con núcleos hendidos, las mitosis son abundantes, presentan tendencia evolutiva hacia los linfomas difusos, tienen peor pronóstico que los otros linfomas foliculares.^{42,44}

Linfoma difuso de células pequeñas hendidas. Afecta personas entre los 35 y 39 años de edad, blancos, con una incidencia de .2 por 100 mil, presenta células algo mayores que los linfocitos pequeños, un núcleo irregular, hendido, con nucleolos poco llamativos y cromatina gruesa, es más frecuente en Europa (Italia).^{6,42}

El linfoma de la zona del manto (MCL) fue introducido en 1982 por Weisenburg y colaboradores & Palutke y colaboradores, se trata de una

variedad de linfoma difuso de células pequeñas y hendidas; es un linfoma de células B; existen 2 clasificaciones para esta entidad, la propuesta por el MD Anderson y la clasificación Europea histopatológica, esta última se para en: 1) nodular con centros germinales residuales; 2) nodular sin centros germinales residuales; 3) nodular sin centros germinales residuales y patrón folicular primario y 4) difuso con o sin centros germinales residuales; La propuesta del MD. Anderson lo divide en a) MCL de zona (25% de los casos); b) MCL nodular (13% de los casos) y c) MCL difuso (61% de los casos). El linfoma difuso de la clasificación Europea es el más frecuente y de peor pronóstico, el tratamiento incluye antraciclinas y trasplantes de médula ósea.⁴⁵

Linfoma difuso de células mixtas. Es un tumor formado por células hendidas pequeñas y células grandes, que pueden estar o no hendidas, las células hendidas grandes tienen un contorno irregular, indentado y mayor que los de los histiocitos o células endoteliales normales, la cromatina nuclear está algo más dispersa que en los linfocitos pequeños normales. Las células no hendidas grandes tienen un tamaño de hasta cuatro veces de los linfocitos normales, con un núcleo redondo u oval, nucleolos prominentes, cromatina vesiculosa y mitosis evidentes.^{1,6}

Linfoma difuso de células grandes. Es el tercer tumor linfoma más común en pacientes con SIDA, tiene una incidencia de 2.8 a 3.5 por 100 mil, afecta negros, varones arriba de los 50 años de edad, morfológicamente es muy similar a la variante difusa mixta, con citoplasma abundante y anfófilo, cromatina nuclear dispersa y nucleolos basófilos.^{1,6,42}

Linfoma de alto grado

Linfoma inmunoblástico de células grandes Son linfomas de células T, intratímicas, inmaduras, exhiben un alto grado de mitosis, en algunos casos, las células tumorales tienen un aspecto plasmocitoide, por lo que se consideran como inmunoblastos B. Estas células son de cuatro a cinco veces mayores que los linfocitos pequeños y poseen núcleos grandes, redondos u ovales, que parecen

vesiculosos, debido a la marginación de su cromatina, que se dispone sobre la membrana nuclear, el citoplasma es anfófilo y pironinófilo el aumento de afinidad por la pironina significa que existe acumulación de RNA en el citoplasma de células que poseen una activa síntesis proteica. En otros casos las células contienen grandes núcleos multilobulados (polimorfos), o los núcleos pueden ser redondos con citoplasmas claros. El término epitelioide es empleado para referirse a linfomas de células largas con un alto contenido de histiocitos epitelioides y presenta parte del espectro de los linfomas de Lennert o linfoma de células linfocitales.^{1,42,46,47}

Linfoma linfoblástico. Se trata de una entidad clinicopatológica definida, íntimamente relacionada con la leucemia linfoblástica aguda de células T, las células tumorales se parecen a los linfoblastos, afecta adolescentes y jóvenes adultos, entre los 15 y 24 años de edad. Tienen un tamaño bastante uniforme, con escaso citoplasma, núcleos algo mayores que los de los linfocitos pequeños, la cromatina nuclear es delicada y finamente distribuida y los nucleolos son poco llamativos o ausentes. En muchos casos, la membrana nuclear muestra unas divisiones que le confieren un aspecto circonvolucionado (lobulado). El linfoma linfoblástico constituye 40% de los linfomas infantiles, se presenta como masas mediastinales que sugiere origen tímico, en todos los casos el tumor expresa deoxinucleotidil transferasa terminal, una enzima asociada a las células linfocitos primitivas.^{1,4,6,42,48,49}

Linfoma de Burkitt. Es un tumor descrito inicialmente en África donde es endémico, pero aparece de forma esporádica en áreas no endémicas, incluida Estados Unidos de América, estos tumores están formados por células de tamaño relativamente monótonas, de 10 -25 mcm., con núcleos redondos u ovales que contienen 2 a 5 nucleolos prominentes, la transformación leucémica del linfoma de Burkitt es rara, el papel mitógeno del virus Epstein Barr ya fue analizado, así como la relación con el gen myc y las translocaciones.^{1,4,6,42,49}

Linfomas cutáneos de células T. Ahora más personas aceptan que micocitofungoide y el síndrome de Sézary constituyen un solo padecimiento neoplásico,⁵⁰ esta enfermedad afecta personas de edad avanzada, como mediana los 52 años de

edad, sin predilección étnica o racial, se ha identificado de manera familiar. La micosis fungoides se caracteriza por una fase inflamatoria premicótica que progresa a una fase de placas, hasta llegar a la fase tumoral. Histológicamente existe infiltración de la epidermis y dermis superior por células T neoplásicas que tienen núcleos cerebriformes de aspecto extraordinariamente raro. En la mayoría de los pacientes con enfermedad progresiva, acaban por aparecer manifestaciones extracutáneas, secundarias a la diseminación ganglionar y visceral. El síndrome de Sézary es un cuadro relacionado con la micosis fungoides en el que la afectación cutánea se manifiesta clínicamente como una eritrodermia exfoliativa, pero al contrario que esta, las lesiones cutáneas raramente progresan a tumefacciones, en lugar de ello se produce una leucemia asociada de células de Sézary que tiene el mismo aspecto cerebriforme que las que forman las placas o tumores en la micosis fungoides, lo que indica que ambas entidades tienen mucho en común, ambas son causadas por proliferación clonal de linfocitos CD4 postmíticos. Presentan una sobrevida media de 8 a 9 años después del diagnóstico. En pacientes con enfermedad diseminada asociada a un gran número de células tumorales en la sangre, un nuevo enfoque terapéutico con fotioquimioterapia extracorporal parece estar resultando prometedor.^{1,6,51}

Leucemia/linfoma de células T del adulto. Esta rara neoplasia de las células T ha atraído gran atención a causa de su asociación con HTLV-1. Es endémica en el sur de Japón y en la depresión del Caribe, pero se han observado casos similares de forma esporádica en diversos países, la infección por HTLV-1 puede dar lugar a diversas manifestaciones clínicas. Se caracteriza por lesiones cutáneas, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, hipercalcemia y un número elevado de leucocitos con linfocitos multilobulados. Se trata de una enfermedad extraordinariamente agresiva con una sobrevida media de alrededor de 8 meses, las células tumorales son CD4 por el tropismo existente.⁵²⁻⁵³

Linfadenopatía angioinmunoblástica. Una nueva entidad clinicopatológica fue descrita en 1975 por Lukes, Tindle, Frizzera, Moran, Rappaport y fue llamada linfadenopatía angioinmunoblástica (AILD). Inicialmente descrita como un desorden hiperinmune, y más recientemente advertida como entidad neoplásica, los autores anteriormente expuestos, presentaron 24 pacientes con edad media de 68 años, con un cuadro agudo de linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y síntomas constitucionales, rash cutáneo y examen de Coombs positivo en la mayoría de ellos, en 17 pacientes se demostró hipergamaglobulinemia, histológicamente se observó arborización vascular, polimorfismo celular, proliferación de linfocitos, inmunoblastos, histiocitos y eosinófilos, y hialinización de los centros germinales, en algunos casos se observó hipocelularidad y amorfismo acidófilo del material intersticial, la sobrevida media de estos pacientes fue de 15 meses. En la clasificación de trabajo aparecen como linfomas inmunoblásticos de células grandes.^{1,6}

Otras entidades son descritas como linfomas malignos entre estas la granulomatosis linfomatoide, reticulosis maligna de la línea media o la reticulosis medular histiocítica, que en ocasiones pueden mostrar eritrofangocitosis.¹

Diagnóstico

El diagnóstico de NHL requiere de una hábil interpretación de tejido tumoral idóneo, de preferencia de un ganglio linfático enfermo, de modo, que puedan valorarse tanto la estructura como el tipo de células de la neoplasia. Los estudios de tipificación de células B o T pueden complementar la interpretación patológica pero no la suplantán. También es posible que contribuyan la historia clínica y estudios auxiliares (anticuerpos contra HTLV-1), una vez que se establece el diagnóstico es útil cuantificar la extensión del padecimiento mediante una clasificación por etapas.²³

Estadio I.

Un solo tumor (extranodal) o afección de una sola área anatómica, con exclusión de mediastino y abdomen.

Estadio II

Un solo tumor (extranodal), con afección de ganglios regionales.

Dos o más ganglionares en el mismo lado del diafragma.

Un tumor primario del tracto gastrointestinal (generalmente, área ileocecal), con o sin afección de ganglios mesentéricos, que es perfectamente resecable.

Estadio III.

Dos tumores (extranodal), en ambos lados del diafragma.

Dos o más áreas ganglionares arriba o abajo del diafragma.

Tumor intratorácico primario (mediastinal, pleural o tímico).

Tumor intraabdominal primario.

Tumor paraespinal o epidural, con o sin afección de otros sitios.

Estadio IV.

Afección de sistema nervioso central, médula ósea o ambos

Adaptado de *Murphy SB*, *Sem Oncol* 1980;7:332-9.

Presentación nodal superficial

Ochenta por ciento o más de los pacientes adultos con linfoma presentan adenopatías superficiales, la afección ganglionar es centrífuga, sin disseminación contigua, afectan los ganglios epitrocleares, anillo de Waldeyer, región inguinal, testicular y del tracto gastrointestinal, la presentación mediastinal es poco común y corresponde a menos de 20% de las presentaciones habituales, aunque en la segunda y tercera década de la vida los síntomas linfoblásticos, aparecen como masas mediastinales; puede afectar ganglios digestivos, raramente tiene localización local (10% o menos), es común la afección de médula ósea e hígado en caso del linfoma folicular, pero no en linfomas difusos, cualidades que los distinguen clínicamente de HD. En alrededor de 20% de los pacientes con NHL aparece fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso o prurito, siendo lo más común la fiebre, la presentación de adenomegalia es más frecuente en región cervical, seguida de la presentación axilar, inguinal, anillo de Waldeyer (15-35%), epitroclear (linfomas foliculares).^{1,4,23}

El diagnóstico diferencial de la adenopatía depende de la edad del paciente y el tamaño del

ganglio, en NHL la adenomegalia afecta cabeza y cuello, son ganglios suaves, de superficie plana, de la región submental y submandibular miden de .5 a 1 cm., en la cadena cervical posterior miden de .5 a .7 cm, generalmente los ganglios mayores de 1 cm., son secundarios a procesos infecciosos, donde permanecen del mismo tamaño en un lapso de 4 a 8 semanas, evolucionando a la resolución tiempo después, en el joven la adenomegalia cervical, se debe a infección de faringe o boca. Los ganglios duros discretos, en personas ancianas de la región submental o submandibular se asocia a tumores del piso de la boca o laringe, el cáncer nasofaríngeo y tiroideo puede emular al linfoma. El joven con adenomegalia axilar del sexo masculino, tiene más relación con melanoma o en el caso de la mujer con cáncer de mama. La adenopatía torácica es relativamente común en pacientes con linfoma, puede detectarse de manera sencilla a través de una placa radiográfica, de manera incidental o como parte de la investigación de un proceso febril o túsígeno, la presentación clínica de adenopatía mediastinal es común en linfoma linfoblástico de células T, este diagnóstico debe diferenciarse de la histoplasmosis endémica, tuberculosis, sarcoidosis, mononucleosis infecciosa y timomas. La presenta-

ción abdominal es relativamente frecuente, involucra ganglios retroperitoneales o tejido linfático primario y drenaje mesentérico, estos pacientes por lo general refieren dolor y masa palpable, algunos pacientes desarrollan esplenomegalia y en el linfoma gástrico se puede cursar con trastornos retenciónistas o hemorrágicos. Existe el llamado linfoma del mediterráneo que puede aparecer con molestias abdominales, estos tumores son difusos, de células plasmáticas y con frecuencia se asocian a producción aberrante de cadenas pesadas de inmuno-globulinas y síndrome de mala absorción, además es menester señalar que en la enfermedad celiaca crónica (espruno tropical o enteropatía sensible al gluten) se puede presentar linfoma de alto grado del que se presume etiología autoinmune (BB-DRW3).³⁹ Se han registrado casos de linfomas hepáticos manifestos por ictericia obstructiva debida a la compresión ganglionar sobre la vía biliar.^{1,23}

NHL primario traqueobronquiales muy raro, Panos y colaboradores, presentan 41 pacientes con linfoma traqueal primario y secundario (revisión de la literatura); sólo se han reportado márgenes de 3.6% de linfomas traqueales, el diagnóstico de esta entidad no es precoz, hecho que retarda el tratamiento (quimioterapia, radioterapia y cirugía) y sobrevida del paciente que evoluciona a obstrucción respiratoria, hipoxemia y muerte; de ahí la importancia de incluir al linfoma traqueobronquial como una posibilidad diagnóstica.⁵⁴

NHL primario del ápula de *Vater*, es una entidad rara, reportada en la literatura inglesa, como un tumor de células linfocíticas pequeñas, infiltrantes y monótonas. Es más común el linfoma de células B. Su presentación clínica, incluye: distensión abdominal, náuseas, ansiedad e inflamación periampular.⁵⁵

Recientemente fue demostrado que los timocitos fetales humanos contienen una capacidad bipotencial para diferenciarse en linfocitos T y linfocitos asesinos naturales (natural killer, NK), hecho comprobado en un reporte de Ichino y colaboradores que presentan un caso de linfoma linfoblástico tímico, con un subtipo de linfocitos precursores tímicos (los linfocitos NK). El tumor expresaba células cCD3, CD1a, CD4, CD8 y receptor de células T (TCRs); presentándose por masa mediastinal y efusión pleural (derrame pleural) <<(Sternberg & Cooke)>>⁵⁶

NHL esplénico es una entidad similar a leucemia de células *vellosas o peludas* (variedad de leucemia linfocítica crónica), con diferencias en su patrón histológico y marcadores de superficie, descrita por primera vez por Melo y colaboradores en 1987.^{57,58} Dittmar y colaboradores sugieren que esta variante de linfoma/leucemia podría ser una misma entidad anatomoclínica.⁵⁹

Se han descrito variantes de NHL, de células B malignas y abundantes células T benignas, lo que Jaffey y colaboradores denominaron pseudolinfoma de células T.⁶⁰ Ramsay y colaboradores describieron después esta misma entidad llamándola linfoma de células B y abundantes células T (TCRBCL), en su estudio se presentaron 5 casos con una población de células T superior al 90%. El TCRBCL afecta al varón con un margen de 1.6-1 comparado con la mujer, la edad de diagnóstico generalmente es a los 60 años, su presentación clínica puede ser nodal (88%) y en más de la mitad de los casos se encuentra diseminado, la terapia dirigida contra linfoma de grado intermedio produce remisión de hasta 60% (MACOP-B, clorambucilo prednisona, CAPBO y CHOP), la sobrevida a 5 años varía del 21 al 72%, histológicamente se presenta un patrón de crecimiento difuso, células con núcleo redondo u ovalado, nucléolos discretos o ausentes, citoplasma escaso, se identificaron células similares a Reed Sternberg en 1 paciente (1 de 8), las células constituyeron del 75 a 80% células T y menos del 25% células B. Se observó reacomodo de los genes de Ig e infección por virus de Epstein Barr en un estudio diseñado por Baddoura y colaboradores.⁶¹

El carcinoma renal, constituye uno de las primeros 12 tumores de la unión americana en ambos sexos; en 1994 se presentaron 27 mil 600 casos, comparados con 52 mil 900 de linfomas en ese mismo periodo. En la población hospitalaria del Memorial Sloan Kettering Center en New York, *Tihan & Filippa* analizaron la coexistencia de carcinoma renal y linfomas (malignos), encontrando una concomitancia alta e incremento paulatino desde 1985 y hasta 1995, atribuyendo este ascenso, a la relación del componente genético y ambiental, sin conclusiones tajantes hasta la fecha.⁶² Existe coexistencia de NHL gástrico y adenocarcinoma pero en menor proporción que con el carcinoma renal. En un lapso de 19 años sólo se

encontró un caso con ambas entidades (NHL gástrico y adenocarcinoma gástrico), este fenómeno dificulta aún más el manejo integral del paciente con linfoma.⁶³

ChuKentycolaboradores, reportaron el caso de un varón de 67 años de edad que presentador en hipocondrio derecho, ictericia obstructiva y masa hepática hilar, el diagnóstico histológico de esta masa fue linfoma de células B; sin que hubiesen existido manifestaciones clínicas previas. La obstrucción biliar extrahepática por linfoma no Hodgkin, es una causa rara de ictericia, y más infrecuente aún es su manifestación en etapas iniciales del linfoma. El paciente fue tratado con escisión de la masa y colecistectomía en bloque, además de quimioterapia sistémica. Este es el primer caso reportado de NHL primario en la región hilar hepática.⁶⁴

NHL primario de sistema nervioso central (PCNSL), son neoplasias raras, representan solo 1% de los tumores endocraneales. Han sufrido un notable incremento en la última década, a la par de su relación con pacientes inmunosuprimidos, PCNSL responde altamente a corticoesteroides, quimioterapia sistémica y radioterapia, pero la duración de la respuesta es corta, y en 4-6% de los casos se progresa a diseminación sistémica. Los linfomas secundarios (5-29%) son fenotípicamente iguales a los primarios, pero su respuesta terapéutica es distinta, entre las manifestaciones clínicas principales se encuentran: cefalea, síndrome confusional, hipotonía de miembros pélvicos, disfasia. El diagnóstico debe realizarse a la brevedad mediante tomografía computada o resonancia magnética.⁶⁵ Existe el hallazgo de un linfoma cerebral no Hodgkin, durante el tratamiento de un paciente con HD. Era un linfoma de células B, difuso de células grandes, aunado a HD mediastinal, tipo esclerosis nodular en estadio IV, de un joven de 16 años; tratado con metotrexato, aracitina, etoposido e ifosfamida y radiación torácica, abdominal y cerebral (36 Gy), que evoluciona en 36 meses a la remisión completa.⁶⁶

Existen presentaciones clínicas raras de NHL, Takiguchi y colaboradores reportaron el caso de un paciente de 24 años de edad que acude al hospital, con un dolor abdominal de un mes de evolución, sin masa palpable y paraclínicos normales excepto sangre oculta en heces, por vía de la endoscopia se

detectó un tumor tipo Borrmann 1 en el ciego, que en el estudio histológico y de inmunohistoquímica, resultó ser un linfoma maligno de células B, causante de *intususcepción*, entidad que es rara en adultos, ocupando solo el 0.1% de las admisiones hospitalarias. NHL primario colorectal solo se presenta en 2-0.65% de las neoplasias malignas de colon, siendo muy rara la presentación clínica de *intususcepción*.⁶⁷⁻⁶⁹ Además se ha reportado el NHL primario de páncreas, expresado clínicamente por pancreatitis aguda, cabe señalar que las metástasis a páncreas son comunes (30 a 80%), pero el tumor primario es infrecuente sobre todo en menores de 15 años de edad, donde puede confundirse con fibrosis quística.⁷⁰ Rene Plumb & Doolittle reportaron el caso de un paciente de 66 años de edad con historia de NHL de células mixtas y lesiones ampulares tipo pénfigo, herpes zoster y síndrome de Guillain Barré, concluyendo que el pénfigo encontrado fue una manifestación paraneoplásica de tipo autoinmune, manifiesta en el área dérmica tratada con radiaciones y de carácter refractario; demostrada con estudios de laboratorio por inmunofluorescencia indirecta y serometría inmune (IgA, C3, C4 y CH50).^{112,113}

Entre los estudios no invasores en NHL se tienen los siguientes: historia clínica con valoración de síntomas sistémicos y factores epidemiológicos predisponentes. Examen físico, biometría hemática y recuento plaquetario; prueba de Coombs, pruebas de funcionamiento hepático y renal. Inmunoglobulinas séricas en linfomas de bajo grado. Anticuerpos contra HTLV-I o III, si está indicado. Radiografía de tórax PIA y lateral. Tomografía computada de tórax si está indicada. Tomografía computada abdominal y pélvica, si no está disponible, ultrasonografía abdominal, si está es anormal se procede a linfografía. Gamagrafías y radiografías óseas si se sospecha enfermedad clínica. Serie esofagogastroduodenal, cuando se sospecha afección clínica o si se afecta el anillo de Waldeyer. Gamagrafía con galio en linfoma difuso (SNCL). Citología del líquido cefalorraquídeo (en todos los enfermos con Linfomas de grado intermedio o alto y enfermedad conocida de la médula ósea). Rara vez está indicada la laparotomía exploradora para establecer la etapa de la enfermedad.^{23,71} El estudio denominado análisis de Southern Blot es importante en el diagnóstico patológico de

reacomodación genética como marcador clonal en neoplasias linfoides, tanto de células B y T, la mayor limitación de este método es la baja sensibilidad para detectar ADN alterado, de apenas 1 a 5%, motivo por lo cual la reacción en cadena de polimerasa "PCR" (método alterno) es ampliamente empleado, pues puede detectar la clonalidad con mucha sensibilidad (.001 a .01%), este estudio puede diseñarse en inclusiones tisulares en parafina y se realiza en forma más ágil (1 día o menos), sobre todo en la clona de células B, por mapeo de cadenas pesadas de inmunoglobulinas, el gen completo de estas cadenas pesadas se encuentra en el cromosoma 14 en 14q32,33, un gen de 2500 Kilobases.^{72,73} El estudio inmunohistoquímico nos permite diferenciar si se trata de un linfoma de células B o de células T, utilizando los anticuerpos L-26(PAN-B) para células B y UCHL-1(PAN-T) para células T.^{69,70,74}

Terapia

Terapia *estándar* en linfoma infantil

La dramática mejoría de los niños con NHL al inicio de tratamiento, se debe a la eficacia de los regímenes quimioterapéuticos con multiagentes. Debido a la diseminación sistémica temprana, el tratamiento también debe ser precoz, la cirugía cubre un papel poco importante en la actualidad. En el estadio I o II del linfoma de Burkitt, el régimen recomendado durante 9-26 semanas, es capaz de brindar una sobrevida de 85-95%, con efectos adversos mínimos.⁴

En estadio I o II del linfoma linfoblástico el manejo quimioterapéutico por 33 semanas a 24 meses, brinda una sobrevida del 85-90%, y requerirá nuevo tratamiento (hasta en el 40%) en caso de que la duración de este régimen sea breve.^{75,76}

En el linfoma de Burkitt en estadio III o IV el régimen empleado durante 2 a 8 meses brinda una sobrevida de 75-85% en este tipo de tumores debe valorarse el manejo del síndrome de lisis tumoral, sobre todo cuanto el tamaño del tumor alto.^{77,78}

El linfoma linfoblástico en estadio III o IV debe tratarse en forma más agresiva, durante un periodo de 15 a 32 meses, ofreciendo una sobrevida de 65-75%, rara vez presentan recaídas después de 3 años.⁴

El linfoma de células gigantes en estadio III o IV debe tratarse en forma alterna con quimioterapia e inmunoterapia, pues el grado de sobrevida puede disminuir del 50-70% hasta el 40% en caso de recaída, empleándose en estos casos el trasplante de médula ósea, citocinas inmunoestimulantes y reajuste quimioterapéutico con dosis altas⁷⁹ (Cuadro III).

Terapia *estándar* en linfoma del adulto

Linfomas de bajo grado. Rara vez se presentan con enfermedad localizada (etapa I o II), y solo el 11-27% es elegible para radioterapia local con dosis de 3500 a 4400 rads). La mayoría se presenta con linfoma III o IV (74-89%). Uno de los programas de quimioterapia más satisfactorios es el C-MOPP, (ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, vincristina - oncovin-, procobazina y prednisona), cabe mencionar que 50% de los linfomas de bajo grado presenta evolución indolente.²⁹

Apoptosis o muerte celular programada es un modo común de muerte en las células eucariotas, caracterizada por distintos fenómenos ultraestructurales y un patrón de desintegración del DNA en escalera, producida por endonucleasas que median la división en fragmentos de oligonucleosomas. Las reacciones intermedias de oxidación se han implicado como mediadores de apoptosis en las patologías de clonas de células B, disparando el mecanismo de apoptosis, por activación de una proteínica (BTK), que regula la proliferación, diferenciación y sobrevida de las células linfoides B; la radioterapia tiene la propiedad de activar este mecanismo apoptótico que se ha observado también con la dexametasona, anticuerpos monoclonales a CD3, factor de necrosis tumoral alfa, ceramida, ligando FAS y taxol, que igualmente activan BTK; Este último (BTK) es considerado por Uckun y colaboradores como mediador de apoptosis inducida por radioterapia en linfomas de células B, experimentalmente demostrado en pollos sensibles a radioterapia (DT-40).⁸⁰

Linfomas de grado intermedio y alto. La piedra angular en el tratamiento curativo en los linfomas no Hodgkin es la quimioterapia intensiva combinada, solo los pacientes con etapa I son elegibles para radioterapia, entre las combinaciones quimio-

Cuadro III. Terapia **estándar** en linfoma infantil

Tipo	Estadio	Régimen	Sobrevida	Duración
Linfoma de Burkitt	I-III	Ciclofosfamida, Vincristina Prednisona con o sin Doxorubicina o metotrexate	85-95%	9-26 semanas
Linfoma de Burkitt	III-IV	Ciclofosfamida, Vincristina prednisona y altas dosis de metotrexate con o sin etoposido, ifosfamida, doxorubicina, citarabina o cisplatino	75-85%	2-8 meses
Linfoma linfoblástico	I-II	Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona con o sin Doxorubicina, metotrexate, mercaptopurina, asparaginasa, tioguanina, citarabina o carmustina.	85-90%	33 semanas a 24 meses
Linfoma linfoblástico	III-IV	Vincristina, prednisona, daunorubicina o doxorubicina y asparaginasa con o sin metotrexate, citarabina, dosis alta de metotrexate, ciclofosfamida, mercaptopurina tioguanina, teniposido, hidroxiurea o carmustina	65-75%	15-32 meses
Linfoma de células gigantes	III-IV	Vincristina, prednisona y metotrexate con o sin alta dosis de metotrexate ciclofosfamida, mercaptopurina tioguanina, mercaptopurina tioguanina, hidroxiurea, asparaginasa, doxorubicina, carmustina o bleomicina.	50-70%	3-24 meses

Adaptado de Snadhung JT, Downing JR, Crist WM. Non Hodgkin's Lymphoma in Childhood. *New Eng J Med* 1996;334(19):1238-48.

rapéuticatenemos: MACOP-B, Pro MACEMOPP, ASAP, M-BACOS, MINE, CHOP-B (combinaciones de triple terapia alterna en caso de linfomas refractarios). Este último régimen es capaz de curar 45% de los linfomas de grado alto e intermedio, si se combina con trasplante de médula ósea en linfomas con mala respuesta al tratamiento o agresivos se mejora notablemente la condición del paciente, en relación con otros esquemas.⁸¹

Nuevos fármacos se siguen estudiando como la fludarabina que muestra gran actividad en linfomas de bajo grado y en leucemia linfocítica crónica.⁸²

El trasplante de médula ósea se emplea en pacientes con linfoma de grado alto e intermedio, aunque en tiempo reciente se extendió su uso para pacientes con linfoma de bajo grado, hasta ahora se conoce al trasplante de médula ósea como terapia adjunta, y no se ha establecido el valor curativo, pero, aún en los linfomas de bajo grado.⁸³

En masas tumorales mayores de 10 cm se administra junto a la quimioterapia la radioterapia, y debe vigilarse la posibilidad de síndrome de lisis tumoral que puede causar hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e insuficiencia renal aguda.

da.^{1,23} Se han recomendado regímenes con ifosfamida, etoposido, citarabina y metotrexate en NHL agresivos y refractarios de grado alto e intermedio, y combinación de inmunoterapia (factores estimulantes de colonias) y trasplante de médula ósea con relativas mejorías de sobrevida, además del trasplante se recomienda la movilización de progenitores sanguíneos periféricos, inmunoterapia y dosis altas de citotóxicos (ifosfamida) cuando existe extensión tumoral a médula ósea.^{84,85} También se ha propuesto el uso de paclitaxel (taxol) en NHL refractarios con una respuesta de apenas 14-24%.⁸⁶ Desde que en 1978 Rodríguez y colaboradores en el MD Anderson usarán ifosfamida en NHL, innumerables combinaciones han surgido (metotrexate, vincristina, citarabina, cisplatino y metilprednisolona).⁸⁷

Esquemas de monoterapia con etoposido han sido descritos, incluyendo la administración crónica de etoposido oral a razón de 50 mg/metro cuadrado durante 21 días y después cada 28-35 días en el tratamiento de linfoma refractario, mostrando en más de 90% respuestas parciales.⁸⁸

En pacientes inmunosuprimidos que no responden a los esquemas anteriores se han propuesto esquemas de segunda línea que incluyen el régimen de Tírelly colaboradores que emplea etoposido y prednisona, vía oral durante 5 días (80 mg/metro cuadrado diarios durante 5 días); y mitoxantrona vía endovenosa a una dosis de 10 mg/metro cuadrado el día 1, con mejoría en el nivel de sobrevida⁸⁹ (Cuadro IV).

Uso de *genes suicidas*

El campo de la terapia del cáncer ha progresado con rapidez, pero aún la mitad de todos los cánceres no responde a los regímenes terapéuticos, o sufren recaídas, disminuyendo con esto, la expectativa de vida a solo 1 a 1.5 años.^{90,91} La progresión de la enfermedad frecuentemente es el resultado del crecimiento de las células tumorales que son resistentes a la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapias.^{92,93} Las técnicas de biología molecular han elucidado muchas funciones celulares en la tumorigénesis, estos hallazgos han sido explotados en forma de nuevas alternati-

vas terapéuticas. La modificación genética de las células tumorales es empleada desde hace 6 años en pacientes con cáncer.⁹³

Estudios iniciales sugieren que puede reducirse el tamaño de un tumor, insertando genes marcadores selectivos en las células tumorales, la primera alternativa profiláctica empleada fue la teoría del mosaico, en esta teoría un individuo de alto riesgo para desarrollar cáncer en un órgano (ejemplo: médula ósea), puede aniquilar las células tumorales genéticamente modificadas (por oncogenes o genes supresores mutados) a través de marcadores selectivos negativos (gen del virus del herpes simple timidinasa). Mediante un efecto espectador (bystander effect, que requiere de aperturas de empalme) los marcadores selectivos facilitan su autodestrucción y de las células tumorales por fosforilación de fármacos análogos de nucleósidos (ganciclovir). Un gen marcador selectivo negativo es un gen, cuyo producto proteico, aniquilará una célula genéticamente modificada bajo condiciones específicas. Existen tres principales clases de marcadores selectivos negativos. Los genes que codifican una proteína de superficie (HLA B7), citocinas que inmunopotencializan una respuesta antitumor (factor estimulante de colonias macrófago granulocito) y enzimas capaces de convertirse de un profármaco a un metabolito tóxico (HSV-TK), en resumen el mecanismo de los genes marcadores selectivos es la transducción, expresión del mismo y autodestrucción a la par que las células tumorales en forma total por interacción con ganciclovir, en lo que se ha dado en llamar metabolismo tóxico. Con la terapia a base de genes suicidas se podría aniquilar los tumores resistentes a quimioterapia, obtendrían mejores antígenos para la creación de vacunas tumorales y la generación de un efecto espectador.⁹³ Además se han propuesto otros vectores virales como el adenovirus y el parvovirus.^{94,95}

Se ha propuesto el empleo de anticuerpos monoclonales no conjugados en el tratamiento de NHL, siendo un obstáculo el grado de citotoxicidad creado, por lo que se ha virado en dirección del uso de inmunotoxinas específicas para la superficie membranar de las células tumorales, pero este esquema apenas se encuentra en fase II, con buenas perspectivas sobre todo en pacientes inmunosuprimidos.⁹⁶

Cuadro IV. Terapia estándar en linfoma del adulto

Tipo	Estadio	Manejo	Observaciones
Linfoma de bajo grado	II	Radioterapia local	Solo 11-27% de los casos
	III-IV	Quimioterapia C-MOPP	Representa 74-89% de los casos
Linfoma de grado intermedio y alto	I	Radioterapia	
	II,III,IV	Quimioterapia intensiva MACOP-B ProMACEMOPP m-BACOD ASAP M-BACOS MINE CHOP-B	Manejo de lisis tumoral Combinación con Radioterapia
Linfoma refractario		Inmunoterapia Trasplante de médula ósea Fludarabina Triple manejo alterno Terapia génica	

MACOP-B (Metotrexate, Adriamicina, Cidofosfarnida, Oncovin, prednisona, Bleomicina y Cotrimoxasol).

Pro MACEMOPP (Prednisona -1-14; Metotrexate, Adriamicina, Cidofosfarnida, Etoposido, Medoretamina, Oncovin, Procarbazona, Prednisona -8-14-).

m-BACOD (Metotrexate, Bleomicina, Adriamicina, Cidofosfarnida, Oncovin y Dexametasona).

ASAP (Doxorubina 40 mg/m², infusión continua por 48 hs. metilprednisolona 500 mg/m², días 1 a 5; Ara C 1.5 g/m² en dos horas, días 1 a 5; platino 100 mg/m², infusión continua por 96 horas).

M-BACOS (Metotrexate 1g/m², intravenoso al día 2 con rescate suficiente con ácido folínico; bleomicina 10 mg/m², intravenoso el día 1; doxorubicina 50 mg/m², infusión continua por 48 horas; cidofosfarnida 700 mg/m², intravenoso, día 1; vincristina 2mg, intravenoso día 1 metilprednisolona 500 mg/m², día 1 a 3).

MINE (Mesna 500 mg/2/día/3 días, PO más 1.5 g/m²/día/3 días, IV; ifosfarnida 1.5 g/m²/día/3 días, IV; mitoxantrona 10 mg/m², IV, día 1 y VP16 80 mg/m², IV, días 1 a 3).

CHOP-B (cidofosfarnida 1 g/metro cuadrado IV día 1; Adriamicina 40 mg/ Metro cuadrado IV día 1; Oncovin 2mg IV; Prednisona 100 mg VO día 1 a 5 y Bleomicina 15 U IV Días 1 y 5).

Se ha evaluado el uso de *interferon alfa*, sustentados en la evidencia preclínica un efecto de la actividad antitumoral contra NHL, donde se presenta un déficit de producción de interferón alfa, se encuentra en fase I de investigación, y dentro de un protocolo de terapia adjunta, y como monoterapia experimental en pacientes con mieloma.⁹⁷

Las lesiones malignas secundarias a tratamiento hematológico (neoplasias) representan una complicación iatrogénica importante; los pacientes de NHL, desarrollan síndromes mielodisplásicos y leucemia linfocítica, debido a defectos de la inmunidad celular y al uso de agentes alquilantes, el tratamiento de estas neoplasias secundarias tiene

poca respuesta y ligera mejoría con transplante de médula ósea.⁹⁸

Muchos estudios han encaminado sus esfuerzos en el desarrollo de terapias a base de citocinas, como el uso de interferón alfa que solo ha funcionado en linfomas de bajo grado, el uso de factores estimulantes de colonias macrófago-granulocitos, IL2 o IL3, y eritropoyetina humana recombinante (rHu EPO), los cuales incrementan el grado de sobrevida, sin dependencia directa sobre la misma.^{99,100}

Pronóstico

La supervivencia media es de 6 años y medio para la categoría de linfomas de bajo grado, dos y medio para la de grado intermedio y de uno y medio para la de alto grado de acuerdo a la clasificación de trabajo para uso clínico.²³

Las fracciones proliferativas y apoptóticas del centrofolículo en linfomas de bajo grado, así como el grado de afectación cutánea en el linfoma cutáneo de células T, son valores pronósticos que se deben considerar.^{101,102} Las características morfológicas del núcleo, los marcadores inmunohistoquímicos y la ploidía celular son factores pronósticos, (la aneuploidía es de mal pronóstico).¹⁰³

Recientemente Christiansen y colaboradores (1996) reportaron niveles séricos elevados de ICAM-1 soluble en pacientes con NHL, sobre todo en aquellos que presentaban grados avanzados de la enfermedad, con base a este reporte y otro descrito en 1993 por Gruss y colaboradores, se ha puesto de manifiesto el aumento en la producción de ICAM-1 soluble por las células tumorales. encabezaando así la progresión de la enfermedad; estos mismos niveles de ICAM-1 disminuyen ante los esquemas agresivos de quimioterapia, razón por la cual se considere un factor pronóstico y de monitoreo terapéutico.¹⁰⁴

El papel del zinc y el cobre con relación a la iniciación y progresión de una gran variedad de neoplasias malignas ha sido investigada en diversos estudios.¹⁰⁵ Estos micronutrientes son requeridos en diversos sistemas enzimáticos involucrados en crecimiento celular, síntesis y degradación de membranas, en la replicación y regeneración celulares. El zinc es necesario para la

actividad de la ARN y ADN polimerasa y de la transcriptasa reversa, para la estabilización de ribosomas y de complejos hormona-receptor, y como regulador en la polimerización de tubulina, cofactor de los inhibidores de la fosfodiesterasa y activador de los segundos mensajeros de la adenilato ciclasa.

El cobre y el zinc son cofactores de la superóxido dismutasa, una de las enzimas clave en la protección contra lipoperoxidación de membranas y el daño contra radicales libres, los cuales están involucrados en la iniciación y generación del cáncer.^{106,107}

La relación cobre/zinc se encuentra significativamente elevada en pacientes con neoplasias malignas hematológicas en comparación con sujetos controles de similares edad y sexo. Esto se explica por una caída en los niveles séricos de zinc y elevación de los niveles séricos del cobre, la hipozincemia quizá es debida a la hiporexia, mientras la hipercupremia se ha descrito en patologías con destrucción o proliferación tisulares establecida en embarazo, ingestión de estrógenos e infecciones.^{108,109} El cobre se puede encontrar unido a la ceruloplasmina (96%) o a la beta globulina (4%), en pacientes con cáncer las dos fracciones proteicas de transporte se hayan elevadas, también se ha descrito incremento del zinc tisular a nivel del tejido neoplásico en casos de carcinoma de colon.¹¹⁰ Rosas y colaboradores señalan que la mayor hipozincemia presenta peor pronóstico, pero no establece de forma clara la relación hipozincemia/hipercupremia con las recaídas o sobrevida del paciente con neoplasia hematológica (NHL y leucemias).¹¹¹

Factores pronósticos en linfoma agresivo

El proyecto internacional de factores pronósticos propone los siguientes factores adversos:

Edad	mayor de 60 años.
Desempeño físico	menor de iMETS (Equivalentes metabólicos)
DHL	mayor de lo normal
Sitio extraganglionar	más de 1
Estadio	III-IV

De acuerdo con estos factores, si presentada 0 a 1 factor la sobrevida es buena, de 2-3 factores sobrevida intermedia y de 4 a 5 sobrevida mala. Si el paciente tiene de 0 a 2 puntos (favorables) el CHOP-B da resultados satisfactorios, pero si el paciente tiene 3 a 5 puntos, los resultados son mejores con tratamientos más agresivos.

Referencias

- De Vita VT, Hellman & Rosenberg. The pharmacologic Basis of Cancer Treatment. Philadelphia W.B. Saunders 3th Edition, Lippincott. De Vita V, Jaffe ES & Hellman Hodgkin's Disease and The Non Hodgkin's Lymphomas, Chapter 44:1623-48.
- Myers AR. Medicine. National Medical series for Independent study. 3rd edition. Part 4, Cap XV. In: Non Hodgkin's Lymphomas: 189-92. Baltimore, Williams & Wilkins The Science of Review 1997.
- Ross, Severson, Pollick y cols. Childhood Cancer in the United States. Cancer Jan 1, 1996;77(1):201-207.
- Sandlund JT, Downing JR, Crist W. Non Hodgkin's Lymphoma in Childhood. The New England Journal of Medicine. May 9, 1996;334 (19):1238-48.
- Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, y cols. Tratado de Pediatría, volumen II, Edición 14, Editorial Interamericana Mc Graw Hill. Linfoma 17.10:1579-82.
- Cotran RS, Kumar V & Robbins SL. Patología estructural y funcional. Cuarta edición, Editorial Mc Graw Hill, volumen II, Capítulo 15, Enfermedades de los Leucocitos, Ganglios Linfáticos y Bazo. 741-765, México 1990.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein y cols. A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. Blood 1994;84:1361-92.
- Chan JKC, Banks PM, Cleary y cols. A revised European American classification of lymphoid neoplasms proposed by the International study group. A summary version. Am J Clin Pathol 1995;103:539-40.
- Lochm HL. The Revised European American Classification of lymphoid Neoplasms. Cancer July 1, 1996;78(1):4-9.
- Cosham R. Molecular Genetics in Cancer Diagnosis, Editorial Elsevier, New York 1990. Chapter 4. Oncogenes Tronick, Stuart & Aaronson: 29-41.
- Block JB. Oncology, 1982. UCLA Department of Medicine Committee of Continuing Education. Chromosomes changes in Non Hodgkin's Lymphoma.
- Carbone DP. Oncogenes y genes Supresores tumorales (fisiopatología). Atención Médica 1994, pag. 246-57.
- Tabin CJ. Mechanism of activation of a human oncogene. Nature (Lond) 1982;300:143.
- Rodenhuis S y cols. Incidence and possible clinical significances of K-ras oncogene activation in nasopharyngeal carcinoma of the human lung. Cancer Res 1988;48:738.
- Jonhson BE y cols. myc Family oncogene amplification in tumor cells lines established from small cell lung cancer patients and its relationship to clinical status and course. J Clin Invest 1987;79:1.629.
- Giersen, Finnegan & Hancock. Allelic imbalance around Chromosome 13q14 in Non Hodgkin's Lymphomas is not associated with mutations of the Rb-1 suppressor gene. Cancer Research. United Kingdom.
- Hickman JA. BCL-2 and the modulation of cells death in Low grade Lymphoma. Universidad de Manchester. Cancer Research.
- Lee JJ, Hughes CS, Fine R y cols. P-Glycoprotein Expression in canine Lymphoma. Cancer May 1, 1996; 77(9):1892-8.
- International Journal of Cancer. 56:113-18 1994. Medical Mag 4 (Esp): 37-42.
- Cellular Pharmacology 1:S93-4. S111-12, 1993-Sensibilizadores Químicos de la Dexorubicina Medical Mag: 4 (40):48-50.
- Adamson DJA, Thompson WD, Dawson y cols. p53 mutation and expression in lymphoma. Edimburgo, Br Research Cancer 1995;151-4.
- Donadieu J, Cuenod B, Scrauby y cols. A familial T-cell Lymphoma with Gamma delta Phenotype and an Original Location. Cancer April 15, 1996;77(8):1571-7.
- Wynngaarden JB, Smith LH. Cecil tratado de medicina interna. Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 19 edición. Portlcock. Linfoma No Hodgkin, Cap. 158: 1119-1125, México 1992.
- Harabuchi, Imai S, Kon S, y cols. Nasal T-cell Lymphoma causally associated with Epstein Barr Virus. Cancer. May 15, 1996;77(10) 2137-48.
- de Bruin PC, Jiwa NM, Oudejans J y cols. Presence of Epstein Barr virus in extranodal T cell Lymphomas: differences in relation to site. Blood 1994;83:1612-18.
- Gelb AB, Van de Rijn M, Kamel y cols. Pregnancy Associated Lymphomas. Cancer July 15, 1996;78(2):304-9.
- Wakeford R, Parker L. Leukemia and Non Hodgkin's Lymphoma in young persons resident in small areas of West Cumbria in relation to paternal preconceptional irradiation. Oct 16 1995, New Castle UK, Br J Cancer: 672-8.
- IARC. Direct estimates of cancer mortality due to low doses of ionising radiation: an international study. Oct 15, 1994, The Cancer. 1030-43.
- Brandt J, Olsson H, Anderson y cols. Blood Transfusion as a risk factor for Non Hodgkin's Lymphoma. Br J Cancer, 1996;73:1148-51.
- Mazzaro C, Zagonel V, Tulissi P, y cols. Hepatitis C virus and non Hodgkin's lymphomas. British Journal of Hematology. September 1, 1996;94:544-550.
- Fukitomi T, Fukushima M, Tanabe Y, y cols. Cases report: Primary splenic non Hodgkin's B cell lymphoma in a patient with chronic hepatitis C. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 1996;11:724-7.
- Brigitta U, Pizzo PA. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. The Journal of Pediatrics. Jan 1995;126(1):1-9.
- Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma, y cols. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult cell leukemia and its implication in this disease. Proc Natl Acad Sci USA 1982;79:2301-5.

34. **Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, y cols.** Adult T cell leukemia in Japan. In: Seno S. Takaku F, Irino S, editors. *Tropics in Hematology* Amsterdam. Excerpta Medica 1977:73-7
35. **Osame M, Usuku K, Izumo J, y cols.** HTLV1 associated myelopathy. A new clinical entity. *Lancet* 1986;1:1031-2.
36. **Yamaguchi K, Mochizuki M. Watanabe T, y cols.** Human T lymphotropic virus type 1 uveitis. *Leukemia* 1994;8 Suppl 1:88-90.
37. **Soler J, Borders S, Ortuno F, y cols.** Aggressive natural killer leukemia/lymphoma in two patients with letal midline granuloma. *Br J Hematol* 1994;86:659-62.
38. **Nishioka K, Maruyama I, Sato K, y cols.** Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-1. *Lancet* 1989;1:441.
39. **Kimura I, Tusobota T, Tada S, y cols.** Presence of antibodies against adults T cell leukemia antigen in the patients with chronic respiratory diseases. *Acta Med Okayama* 1986;40:2181-4.
40. **Kozuru M, Uike N, Goto T, y cols.** High occurrence of primary malignant neoplasms in patients with adult T cell leukemia lymphoma, their siblings and their mothers. *Cancer* September 1, 1996; 78(5):1119-24.
41. **Devesa SS, Fears T.** Non Hodgkin's Lymphoma time trends; United States and International data. *Cancer Res* 1992;70:840-9.
42. **Greiner TC, Medeiros JL, Jaffe ES.** Non Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Supplement* Jan 1, 1995;75(1):370-9.
43. **Pangalis GA, y cols.** Malignant Lymphoma, well differentiated Lymphocytis; its relationship with chronic lymphocytis leukemia and macroglobulinemia of Waldenstrom. *Cancer* 1977;39:999.
44. **Liberman PH, y cols.** Evaluation of malignant Lymphomas using three classifications and the working formulation. *Am J Med.* 1986;81:365.
45. **Garcia Conde J, Cabanilla F.** Mantle cell lymphoma: a lymphoproliferative disorder associated with aberrant fuction of the cell cyde. *Leukemia* 1996. 10: Suppl 2;S78-S83.
46. **The Non Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification project.** National cancer Institute sponsored study of classification of non hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
47. **Winter JN, y cols.** Phenotypic analysis in diffuse, large cell lymphoma. Clinical and histologic association *Am J Clin Pathol* 1986;85:425.
48. **Graham M.** Non Hodgkin's Lymphomas. *Pediatr Annu* 1988;17:192.
49. **Magrath IT.** Malignant Non Hodgkin's Lymphomas in Childrens. *Hem Oncol. Clin North Am* 1987;1:477.
50. **Knobler RM, Edelson RL.** Cutaneous T Cell Lymphoma. *Med Clin North Am* 1986;70:109.
51. **Edelson R, y cols.** Treatment of cutaneous T cell Lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *The New Engl Med* 1987;316:297.
52. **Kim JH, Durack DT.** Manifestation of human T lymphotropic virus type I infection. *Am J Med.* 1988;84:919.
53. **Cossman J, y cols.** Molecular genetics and the diagnosis of lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:117.
54. **Fidias P, Wright C, Harris y cols.** Primary tracheal Non Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* June 1, 1996;77(11):2332-8.
55. **Zhu L, Sile GR, Mao C, y cols.** B Cell lymphoma of ampulla of vater: Observation for six years. *Pancreas* 1995;10 (2):208-10.
56. **Ichitonahasama R, Ishizawa K, Myers J, y cols.** Thymic Lymphoblastic Lymphoma of Committed Natural Killer cell Precursor origin. *Cancer* June 15, 1996;77(12): 2592-2602.
57. **Melo JV, Hegale V, Parreira A, y cols.** Splenic B cell lymphoma with circulating villous lymphocytes: Differential diagnosis of B cell Leukemia with large spleens *J Clin Pathol* 1987;(4):642-51.
58. **Melo JC, Robinson DSF, Gregory C, y cols.** Splenic B cell Lymphoma with villous lymphocytes in the peripheral blood: A disorder distinct from hairy cell leukemia. *Leukemia*, 1987;(1):294-99.
59. **Tsieh S, Dittmar K, Koduru P, y cols.** Relationship between hairy cell leukemia variant and splenic Lymphoma with villous lymphocytes. Presentation of a new concept. *American Journal of Hematology*, 1996;(51)282-88.
60. **Jaffe ES, Longo DL, Cossman J, y cols.** Diffuse B cell lymphoma with T cell predominance in patients with follicular lymphoma or pseudo T cell lymphoma. *Lab Invest* 1984;50:27A-28A. (Abstr).
61. **Baddoura FK, Chan WC, Masih A, y cols.** T cell rich B cell Lymphoma. *Amer J of Clin Pathol*, Jan 1995;103(1):65-75.
62. **Tihan T, Filippa DA.** Coexistence of Renal cell carcinoma and malignant Lymphoma. *Cancer* June 1, 1996; 77(11):2325-30.
63. **García-Girón, Feliu J, Ordóñez A y cols.** Gastric Adenocarcinoma following the treatment of a gastric non Hodgkin's Lymphoma, *Med Clin Barc.* 1990 Nov 24;95(18):698-701.
64. **Chu KM, Lai ES, Glas y cols.** Primary lymphoma presenting as intra-abdominal mass and obstructive haundice. *The Am J of Gastroenterology*, March 1995;90(3):482-4.
65. **Ferreri JM, Reni M, Zidan MC, y cols.** Importance of complete Staging in Non Hodgking's Lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer* March 1, 1996;77(5):827-33.
66. **Bergeron C, Le Moine, Fleury LP, y cols.** Cerebral Non Hodgkin's Lymphoma discovered when trating Hidgkin's Disease. *Med Pediatr Oncol* 1993;21(4):307-10.
67. **Dawson IMP, Cornes JS, Morson BC.** Primary malignant lymphoid tumors of gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1961;49:80-9.
68. **Shepherd NA, Hall PA, Coates PJ.** Primary malignant lymphoma of the colon and rectum: A histopathological and immunohistochemical analysis of 45 cases with clinicopathological corrections. *Histopathology* 1998; 12:235-52.
69. **Tagikuchi N, Sarashina H, Saitoh N, y cols.** Ileocolic intussusception in adult due to malignant lymphoma in the cecum with intramural metastasis. *J Gastroenterol* 1996;31:603-606.
70. **Murphy T, Faro A, Blatt J.** Pancreatitis and an abnormal sweat tet at presentation in child with non Hodgkin's lymphoma. *Pancreas* 1996;12(2):205-6.

71. Cancer Chemotherapy, Fundamental concepts and recent advances. Year Book Publisher, Okun DB, Mena RR, No Hodgkin's Lymphoma, 1979;119-35.
72. Naber SP. Molecular Pathology, Detection of Neoplasia. The New England Journal of Medicine. Dec 1, 1994;331(22):1508-10.
73. Tbakhi A, Tubbs RR. Utility of Polymerase chain reaction in detecting B-cell clonality in Lymphoid Neoplasms. Cancer April, 1996;77(7):122-4.
74. Yoshikawa I, Murata I, Tamaka Y, y cols. Primary CD30 (Ki-1)-Positive anaplastic large cell lymphoma of the duodenum. Digestive Diseases and Sciences, Dec 1996;41(12):2343-7.
75. Patte, Leverger, Michon y cols. High survival rate of childhood B cell lymphoma and leukemias as result of the LMB89 protocol of the SFOP In: Proceeding of the fifth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 9-12, 1993:52. Abstract.
76. Murphy SB, Hustu HO, Rivera y cols. End results of treating children with localized non-Hodgkin's Lymphomas with a combination modality approach of lessened intensity. J Clin Oncol 1983;1:326-30.
77. Patte C, Rodary, Philippi y cols. High survival rate in advanced stage B cell Lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy; results from the French pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. J Clin Oncol 1991;9: 123-32.
78. Scween MR, Blattner SR, Weintraub y cols. Hi C-COM: a 2 month intensive chemotherapy regimen for children with stage II and V Burkitt's Lymphoma and B cell acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1991;9:131-8.
79. Gordon BG, Warkentin PI, Weisenburger, y cols. Bone marrow aspiration and biopsy in children with acute leukemia. Blood 1992;11:2938-42.
80. Uckun FM, Waddick KG, Takata JM, y cols. BTK as a mediator of radiation induced apoptosis in DT-40 lymphoma B cells. Science August 23, 1996;273:1096-99.
81. Verdonck LF, Wim LJ, Van Putten, y cols. Comparison of CHOP Chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive Non Hodgkin's Lymphoma. April 20 1995, The New Eng J Med. 332(16):1045-51.
82. Oken YM. New agents for the treatment of multiple myeloma and non Hodgkin's Lymphoma. Cancer 1992. Aug 15;70 (suppl 4):946-8.
83. Armitage JO. Bone Marrow Transplantation. The New Eng J Med. March 24 1994;330(12):827-36.
84. Stamatoullas A, Fruchart C, Bastit, y cols. Ifosfamide, Etoposide, Cytarabine, and Methotrexate as salvage chemotherapy in relapsed or Refractory Aggressive Non Hodgkin's Lymphoma. Cancer June 1, 1996;77(11):2302-07.
85. Santini G, Congiu AM, Pierluigi D, y cols. Mobilization/ transplantation of peripheral blood progenitor cells for aggressive non Hodgkin's Lymphoma with marrow involvement. Leukemia 1996;10 Suppl 2:S88-S91.
86. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel. The New Eng J Med. April 13, 1995;332 (13):1004-1012.
87. Pohlman B. Ifosfamide in the treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma. Seminars in Oncology, Vol 23 Suppl 6, June 1996:27-32.
88. Hainsworth JD. Chronic administration of etoposide in the treatment of non-Hodgkin's Lymphoma. Leuk-Lymphoma. 1993. Suppl 10:65-72.
89. Triell U, Spina M, Nigra E, y cols. Second Line Chemotherapy in Human Immunodeficiency Virus related Non Hodgkin's Lymphoma. Cancer May 15, 1996;77 (10):2127-31.
90. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics 1992. CA Cancer J Clin 42: 19, 1992.
91. Feldman AR, Kessler L, Myers MH, y cols. The prevalence of Cancer. Estimates based on the Connecticut Tumor Registry. N Engl J Med 1986;315:1394-7.
92. Goldstein LJ, Pastan I, Gottesman MM. Multidrug resistance in human cancer. Crit Rev Oncol Hematol 1992;12:243-53.
93. Freeman SM, Whartengy KA, Freeman JL, y cols. In situ Use of suicide Genes for cancer Therapy. Seminars in Oncology. Vol 23 No. 1 February, 1996:31-45.
94. Brenner Malcolm. Gene to hematopoietic cells. The New Eng J Med. August 1, 1996;335(5):337-9.
95. Elshami AA, Zhang H, Kucharczuk J, y cols. Gap Junctions play a role in the bystander effect of the herpes simplex virus thymidine kinase/Ganciclovir system in vitro. Gene Therapy. Jan 1996;3(1):85-92.
96. Grossbard ML, Fidijs P. Prospects for immunotoxin therapy on non-Hodgkin's Lymphoma. Clin Immunol Immunopathol 1995 Aug;76(2):107-14.
97. Borden EC. Innovative treatment strategies for non-Hodgkin's Lymphoma and multiple myeloma. Sem Oncol. 1994 Dec;21(6) Suppl 14:14-22.
98. Ellis M, Lishner M. Second malignancies following treatment in non-Hodgkin's Lymphoma. Leuk-Lymphoma. 1993 Mar;9 (4-5):337-42.
99. Engelhard M. First experiences and perspectives for the use of cytokines in the treatment of non-Hodgkin's Lymphoma. Anticancer Drug. 1993 May 4; Suppl 1:21-5.
100. Cicco NA, Lubbert M, Oster W, y cols. Cytokines in the pathogenesis and management of non-Hodgkin's Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Amer. 1991 Oct; 5(5):1053-66.
101. Quiros PA, Kacinky BM, Wilson LD. Extent of skin involvement as a prognostic indicator of disease-free and overall survival of patients with T3 cutaneous T cell Lymphoma treated with total skin electron beam radiation therapy. Cancer, May 1;77(9):1912-7.
102. Czaded M, Petterson M, Tribukait B, y cols. Prognostic Significance of Proliferative and Apoptotic Fractions in Low grade Follicle center Cell derived Non-Hodgkin's Lymphoma. Cancer March 15, 1996;77(6):1180-8.
103. Salmon I, Swan F, Dargent JL, y cols. Relationship between DNA ploidy level, nuclear size, and survival in large cell lymphoma. Amer J Clin Pathol, May 1995;103(5):568-73.
104. Musolino C, Alonci A, Allegra A, y cols. Serum levels of soluble ICAM-1 in patients with malignant lymphoma in association with treatment response. British Journal of Hematology. September 1, 1996;94:579-83.
105. Inutsika S, Araki S. Plasma copper and zinc levels in patients with malignant tumors of digestive organs. Clinical evaluation of Cu/Zn ratio. Cancer 1978;42:626-31.

106. **Abate C**, Tatel L, Rouscher FJ, y **cols**. Redox regulation of fos and jun DNA binding activity in vitro. *Science* 1990;249:1157-61.
107. Schwarts MK. Role of trace elements in cancer. *Cancer Res* 1975;35:3481-7.
108. Markovitz H, Gluber CJ, **Cartwright Ge**, y **cols**. Studies on copper metabolism. XIV copper, ceruloplasmin and oxidase activity in sera of normal human subjects, pregnant women and patients with infection hepatolenticular degeneration and the nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1955;34:1498-508.
109. **Sullivan JF**, Kathleen HF. Serum benzidine oxidase. *J Lab Clin Med* 1960;55:260-7.
110. **Margalioth EJ**, Shmanker JG, Chevlon M. Copper and zinc levels in normal and malignant tissues. *Cancer* 1983;52: 868-72.
111. Rosas R, **Poo JL**, **Montemayor A**, y **cols**. Utilidad de la relación cobre/zinc en pacientes con linfoma o leucemias aguda o crónica. *Rev Invest Clin* 1905;47(6):447-52.
112. Plumb R, **Doolittle C**. Paraneoplastic perphigus in a patient with Non Hodgkin's Lymphoma. *Amer J Hematol* 1996;(52):58.9.
113. Choen P, **Butnar J**, **Marshall E**, y **cols**. Expression of HD Associated antigen BLA36 in anaplastic large cell lymphoma and lymphomatoid papulosis primarily of T cell origin. *Am J Clin Pathol*, 1995;104(1)50-3.