



Supervivencia de los pacientes adultos con linfoma no hodgkin: estudio en 20 años

Yamilé Quintero Sierra¹
Yusleidy Concepción Fernández¹
Carlos Hernández Padrón¹
Adrián Romero González¹
Ivis Macías Pérez¹

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, yquinteros@infomed.sld.cu

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, yconcepcionf@infomed.sld.cu

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, chdezp@infomed.sld.cu

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, aromerog@infomed.sld.cu

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, ivismacia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los linfomas no hodgkin constituyen un grupo de neoplasias heterogéneas con diferentes modelos de comportamiento, respuesta al tratamiento y pronósticos variable.

Objetivo: Analizar la supervivencia de los pacientes adultos con linfomas no hodgkin.

Métodos: Se realizó un estudio analítico, retrospectivo y longitudinal en 155 pacientes adultos diagnosticados y tratados con linfomas no hodgkin atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología desde enero de 2000 hasta diciembre de 2020.

Resultados: Predominó el sexo masculino con 59,4% y el grupo de 59 a 78 años con 45,2%. El 61,9% de los pacientes presentaron estadio IV al diagnóstico y el 64,5% presentaron síntomas B. El grupo histológico de mayor frecuencia fue el de bajo grado con el 56,1% y de ellos el 32,2% le correspondió al subtipo folicular; en el caso de los agresivos se presentaron en el 43,9% y el 82,4% de los mismos correspondió al difuso de células grande B. Las recaídas se presentaron en el 36,1% de los casos y más frecuente en el bajo grado. La probabilidad de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de enfermedad después de la primera recaída fue mayor en los pacientes de bajo grado resultados significativos con $p=0.009$, $p=0.010$ y $p=0.005$ respectivamente.

Conclusiones: La supervivencia global y la libre de enfermedad de los pacientes fue alta, y los pacientes tratados en primera recaída mostraron una supervivencia libre de enfermedad con resultados significativos.

Palabras claves: linfoma no hodgkin; supervivencia global; supervivencia libre de enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no hodgkin (LNH) son las neoplasias hematológicas de mayor prevalencia, representan el 4% de todos los cánceres, ocupan el séptimo lugar entre todas las neoplasias, tienen diferentes modelos de comportamiento, respuestas al tratamiento y pronósticos variable. ⁽¹⁾

En los pacientes adultos la incidencia es alta y tienen predominio nodal, el 70 al 90% corresponden a inmunofenotipo B, el curso clínico es variable y la tasa de curación es aproximadamente del 30%. ⁽¹⁾

La edad promedio al diagnóstico es de 45 a 55 años y son más frecuentes en varones sobre todo a partir de los 50-80 años. ⁽²⁾ La incidencia del LNH y el patrón de expresión de los distintos subtipos difieren según la localización geográfica, y se asocian a factores ambientales, agentes infecciosos, sustancias químicas y tratamientos médicos. ⁽²⁾

La incidencia en España es de 13,1 casos por cada 100 000 habitantes/año, oscilando según el área geográfica y la raza. En general, predominan en los varones, entre la sexta y séptima décadas de la vida. ⁽²⁾ En Cuba ocupa el séptimo lugar en mortalidad, durante los años 2016 y 2017. ⁽³⁾

El diagnóstico de LNH es histopatológico, mediante una biopsia por escisión de un ganglio linfático o tejido extraganglionar; aunque en este último caso es aconsejable realizar también una biopsia de un ganglio, excepto cuando no hay la menor duda. ^(2, 4) A pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico y los nuevos tratamientos, incluida la inmunoterapia, así como los avances en las terapias dianas, aproximadamente la mitad de estos pacientes fallecerá a causa de su padecimiento, lo que hace necesario contar con guías de tratamiento adecuadas a las necesidades de cada institución que permitan la optimización de los recursos. ⁽⁵⁾

Afortunadamente, un arsenal de nuevas drogas está apareciendo y en el futuro sin duda se conseguirán rescatar a más pacientes y probablemente algunas de ellas pasarán a formar parte de los esquemas de primera línea por su mejor perfil de toxicidad. ^(2, 4)

A partir de los antecedentes descritos, y considerando la relativa frecuencia de la enfermedad, así como que la evolución y el tratamiento dependen del diagnóstico rápido y eficaz el presente estudio tiene como objetivo principal analizar la supervivencia de los pacientes adultos con linfomas no hodgkin específicamente la relacionada con la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia después de la primera recaída.

MÉTODO

Se realizó un estudio analítico, longitudinal y retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes adultos, diagnosticados y tratados con linfomas no Hodgkin atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) desde enero de 2000 hasta diciembre de 2020. Se trabajó con el universo conformado por 155 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de tener el diagnóstico de LNH de acuerdo a los criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud y ser mayores de 18 años de edad en el momento del diagnóstico; se excluyó a los pacientes cuyas historias clínicas no se encontraron en el departamento de archivo del centro, al momento del estudio, o no contenían los datos necesarios para la realización de la investigación.

Se tuvieron en cuenta las variables: edad, sexo, estadio al diagnóstico, presencia de síntomas B, variedad histológica, aparición de recaídas, estado actual del paciente, tiempo para supervivencia global y tiempo para supervivencia libre de enfermedad.

Aspectos éticos

El estudio formó parte de un proyecto de investigación el cual se aprobó por el Comité de Ética para las Investigaciones del IHI. Se tuvieron en cuenta los criterios emanados de la Declaración de Helsinki.

Recolección y procesamiento de la información

El procesamiento de los datos se realizó mediante el empleo del programa SPSS versión 15.0 para Windows. El tiempo de supervivencia para la supervivencia global se calculó desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o de corte del estudio y para la supervivencia libre de enfermedad desde la fecha de remisión hasta la de recaída o muerte. Para el análisis de la supervivencia se empleó el método de Kaplan-Meier, y la comparación de las curvas de supervivencia se realizó mediante la prueba de Breslow. Se consideraron significativos los valores de $p \leq 0,05$. Se determinaron los porcentajes de pacientes a los 20 años de seguimiento.

RESULTADOS

Se analizaron 155 pacientes donde el grupo histológico de mayor frecuencia de presentación fue el de bajo grado de malignidad con 87 pacientes para un registro porcentual de 56,1, y para el grupo de alto grado de malignidad se representaron por 68 pacientes con 43,9 puntos porcentuales.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes según el grado de malignidad del LNH.

Variables		Bajo Grado n=87 (56.1%)		Alto Grado n=68 (43.9%)		Total n= 155 (100%)	
		No	%	No	%	No	%
Sexo	Masculino	57	65,5	35	51,5	92	59,4
	Femenino	30	34,5	33	48,5	63	40,6
Grupo de edades	19-38	7	8,1	6	8,8	13	8,4
	39-58	26	29,9	31	45,6	57	36,8
	59-78	43	49,4	27	39,7	70	45,2
	≥ 79	11	12,6	4	5,9	15	9,7
Estadio al diagnóstico	I	3	3,4	5	7,4	8	5,2
	II	7	8,1	12	17,6	19	12,3
	III	21	24,1	11	16,2	32	20,6
	IV	56	64,4	40	58,8	96	61,9
Síntomas B	No	49	56,3	6	8,8	55	35,5
	Si	38	43,7	62	91,2	100	64,5
1era recaída	Si	41	47,1	15	22,1	56	36,1
	No	46	52,9	53	77,9	99	63,9
Estado Actual	Vivos	79	90,8	59	86,8	138	89,1
	Fallecidos	8	9,2	9	13,2	17	10,9

Fuente: Historias clínicas

La tabla 1 refleja que el 59,4% de los pacientes atendidos correspondieron al sexo masculino y el 40,6% al femenino, el grupo de edades que se presentó con mayor frecuencia fue el de 59 a 78 años con un valor porcentual de 45,2, la media de edad $59,0 \pm 15,5$ años, asimetría -0.2 que indica una discreta mayoría por debajo de la edad media, edad mínima 19 y edad máxima 99 años. El mayor número de pacientes presentaron estadio IV de la enfermedad al diagnóstico representando el 61,9% y correspondiendo a estadios avanzados de la enfermedad. En cuanto a la presencia de síntomas B se encontró que predominaron los síntomas B en un 64,5% de los casos, en estrecha relación a los estadios avanzados que predominaron. Las recaídas se presentaron en el 36,1 % de los pacientes estudiados y al cierre del estudio los fallecimientos mostraron un registro porcentual de 10,9. El promedio de fallecidos al año fue de $0.7 \approx 1$ y la tasa de letalidad 8.4.

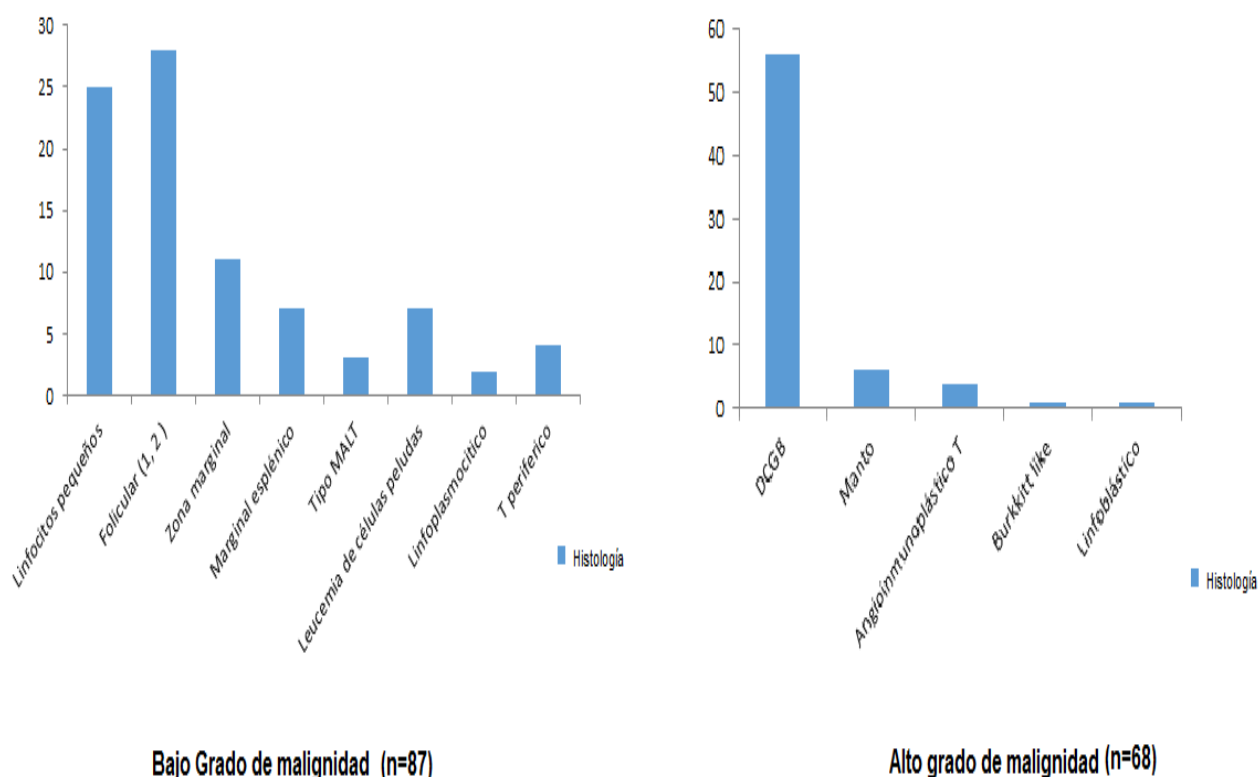
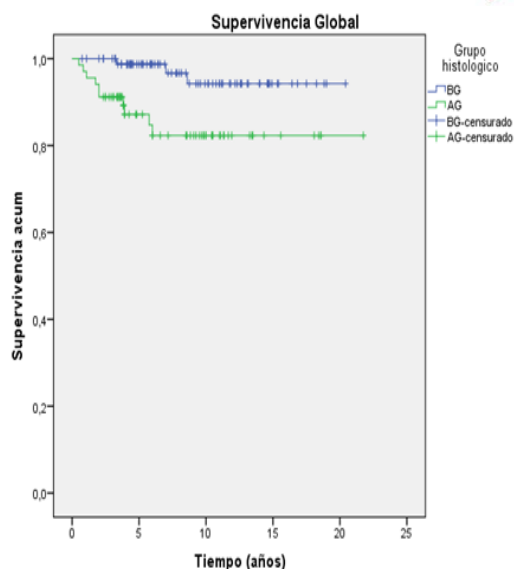


Gráfico 1. Distribución de los pacientes según los diferentes subtipos histológicos y el grado de malignidad.

Leyenda: Difuso de células grandes B (DCGB)

En el gráfico 1 se muestra que en el grupo de bajo grado de malignidad los subtipos histológicos más frecuentes fueron el folicular, el linfocito pequeño y el de zona marginal con 32,2, 28,7 y 12,6 puntos porcentuales respectivamente. En el grupo de alto grado de malignidad o agresivo fueron más notables los tipos histológicos DCGB y el tipo manto con valores porcentuales de 82,4 y 8,7 en orden.

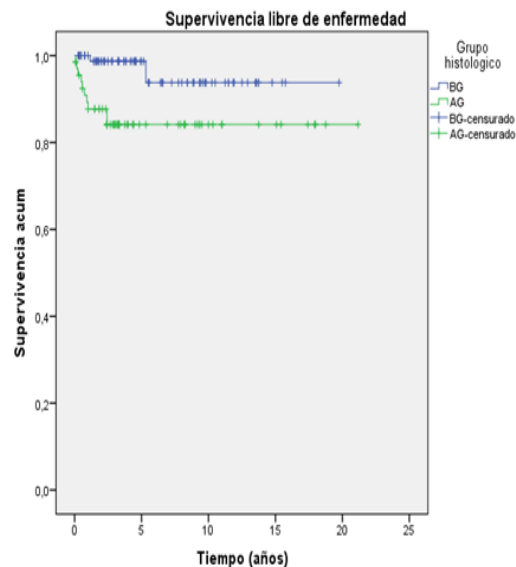


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,876	1	,009

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Grupo histológico.

A



Comparaciones globales

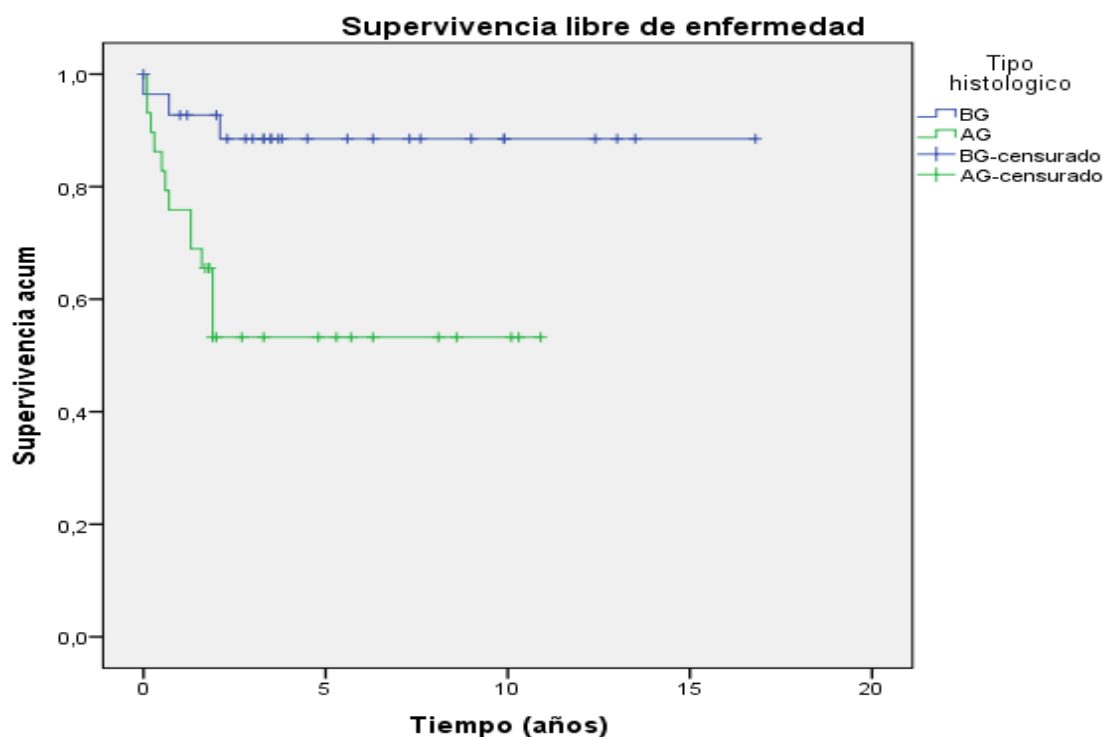
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,621	1	,010

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Grupo histológico.

B

Gráfico 2. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según el grupo histológico en los pacientes adultos.

En el gráfico 2 se observa la mayor probabilidad de supervivencia global en los pacientes con clasificación histológica de bajo grado comparado con los de alto grado; resultando esta comparación significativa con $p=0.009$. En relación a la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad también fue mayor en los pacientes con clasificación histológica de bajo grado comparado con los de alto grado; resultando esta comparación resultados significativos con $p=0.010$.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,842	1	,005

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Tipo histológico.

Gráfico 3. Supervivencia libre de enfermedad después de la primera recaída en los pacientes adultos.

El gráfico 3 demuestra la mayor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad después de la primera recaída en los pacientes con clasificación histológica de bajo grado comparado con los de alto grado; resultando esta comparación con significación $p=0.005$

DISCUSIÓN

Las características histológicas en el LNH puede ser rápida (agresiva) o lenta (de baja malignidad o “indolente”). Los subtipos agresivos de linfoma, también denominados LNH de “alto grado”, constituyen alrededor del 60% de todos los casos de LNH. ⁽²⁾ Los subtipos de progresión lenta (de baja malignidad), representan alrededor del 40% de todos los casos de LNH. El linfoma DCGB es el subtipo agresivo más común y el linfoma folicular es el subtipo más común de LNH de baja malignidad. ⁽²⁾

Actualmente la tendencia de aparición del LNH es al incremento, afectando primordialmente al varón (8.1:100 000). ⁽¹⁾ En un estudio realizado en el servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de Lima en el año 2012, la mayoría de los pacientes fueron mujeres (52,6%), la edad promedio fue 58,7 años, con un rango de 17 a 94 años, una mediana de 60 y

una moda de 48 años. ⁽⁶⁾ Estos datos difieren en relación al sexo pero están relacionados con respecto a la edad de aparición en lo encontrado por el grupo de investigadores. El tipo histológico más frecuente fue el DCGB (63,2%), seguido por el folicular (15,8%). Con respecto a la agresividad, 101 (89,0%) fueron catalogados como agresivos, mientras que 13 (11,0%) fueron indolentes. De 62 pacientes a los que se les pudo estadiar según la clasificación Ann Arbor, la mayoría presentó un estadio clínico avanzado 29 (46,8%) fueron estadio IV; 22 (35,5%) estadio III; 8 (12,9%) estadio II y 3 (4,8%) estadio I. ⁽⁶⁾ El grupo de investigadores encontró datos semejantes en cuanto a que el subtipo histológico de alto grado más frecuente fuera el DCGB, así como el bajo grado el folicular representando el de mayor frecuencia y la prevalencia de estadios avanzados de la enfermedad.

En un estudio realizado en Villa Clara en el año 2015, de 388 pacientes a los que se les realizó el diagnóstico de linfoma, existió predominio del sexo masculino 218 pacientes (56,2%), mientras que al femenino correspondieron 170 casos, lo que representó un 43,8%. ⁽⁷⁾ La razón de masculinidad fue de 1,28 hombres por cada mujer. Los grupos de edades más frecuentes fueron los mayores de 60 años, con un total de 177 (45,8%), seguidos del grupo de 41 a 60 años con 107 casos para un 27,6 %. Se puede afirmar que el 73,2 % de los pacientes notificados con linfomas tienen más de 40 años, y que como promedio general tiene 54,3 años, con una variabilidad de 21 años, ⁽⁷⁾ estos resultados están muy relacionados con los encontrados por los investigadores. En relación al estadiamiento, atendiendo al tipo de linfoma, se comprobó que el estadio con mayor número de pacientes fue el IIb, con 145 pacientes con LNH (49,7%), le siguió en orden descendente el estadio III con 83 (28,4 %). Más del 50 % de todos los pacientes se encontraban entre el estadio IIIa y IIb. ⁽⁷⁾ Estos datos se correlacionan con los que se presentan por parte del grupo de investigadores.

En un estudio multicéntrico efectuado en México se observó que el linaje B representó 89,5% de los casos contra 10,5% del linaje T. De acuerdo con el subtipo: DCGB (57%), linfoma folicular (14,7%) y linfoma de linfocitos pequeños (4%); el linaje T por subtipo: T/NK (5,4%) y linfoblástico (2,1%). Se clasificó la enfermedad temprana en 45,1% (Ann-Arbor I-II) y enfermedad avanzada en 54,7% (III-IV). ⁽¹⁾ Resultados similares reporta el grupo de investigación.

En una cohorte de pacientes con LNH adultos en Chile, en relación con la estadificación de Ann Arbor, el 23,2 % se encontraban en etapas localizadas (I y II) y el 76,8 % en etapas avanzadas (III y IV) al momento del diagnóstico. ⁽⁸⁾ De los 292 pacientes con LNH fallecieron 141 (letalidad 48,3%), lo que evidencia más del doble de letalidad entre estos últimos, que representaron además el 86% del total de fallecidos, ⁽⁸⁾ los resultados en relación al estadio más frecuente coinciden con lo encontrado por los autores, pero las tasas de letalidad en la casuística de los investigadores tienen mejores resultados que los encontrados internacionalmente.

En los LNH de bajo grado de malignidad en el momento actual ningún tratamiento convencional parece ser capaz de curar a estos pacientes, y por ello la indicación de tratamiento se reserva para los estadios III-IV sintomáticos, sin diferencias en la SG y SLE independientemente de la quimioterapia utilizada. Pero sin dudas el beneficio de la adición de anticuerpos monoclonales anti-CD20 ha mejorado considerablemente las tasas de respuesta, aumenta las respuestas completas y prolonga la SLE. ^(2, 5, 8)

En un estudio retrospectivo de 427 pacientes con linfoma folicular en pacientes jóvenes y ancianos con características clínicas similares para ambos grupos y un media de edad de 65 años la SG en 10 años fue de 87% para pacientes jóvenes y 72% para los ancianos, $p=0.0029$. Estudio que está relacionado con lo encontrado por los investigadores. ⁽⁹⁾

Para los pacientes de LNH de crecimiento rápido o agresivo, se puede curar más de 50%. La SG y SLE varía entre los diferentes subtipos histológicos y se relaciona directamente con la extensión de la enfermedad al realizar el diagnóstico; la respuesta a la terapéutica inicial y a los cinco años.⁽²⁾ En el linfoma DCGB como mayor representación de este grupo de linfomas agresivos, la curación es bastante alta particularmente en los pacientes con enfermedad localizada con una SLE de un 80-85%⁽¹⁰⁾ y en pacientes con enfermedad avanzada o sintomática aproximadamente de un 50%.⁽¹⁰⁾ El colectivo de investigadores en el estudio obtuvo resultados similares a los descritos en la literatura.

Existen múltiples opciones para el tratamiento de recaídas en los pacientes con LNH de crecimiento lento o bajo grado, y la decisión dependerá de varios factores que van, desde los factores de riesgo del paciente, las drogas utilizadas en la primera línea de tratamiento, la duración de la respuesta después de la primera línea, la edad del paciente, sus comorbilidades y la accesibilidad a los distintos medicamentos.⁽⁹⁻¹²⁾

Los regímenes basados en el uso de análogos de purinas como la fludarabina son utilizados como opción de tratamiento de las recaídas después del uso de terapias con agentes alquilantes, pero su uso debe ser con precaución en caso de pacientes con edades mayores, sobre todo por la inmunosupresión que ocasionan y la duración de la respuesta completa es de aproximadamente 70% medida de 11 a 15 meses.^(10, 12)

El tratamiento de rescate en los pacientes con LNH agresivos o de crecimiento rápido en primera recaída o refractariedad, son los esquemas de dosis altas de quimioterapia seguidos de TPH autólogos lo cual hace que exista sensibilidad a estas segundas líneas de tratamiento.^(11, 12)

No existe un esquema estándar para utilizar, comúnmente se utilizan regímenes como ESHAP, DHAP, ICE, los cuales producen una SG aproximadamente de un 60% y respuesta completa entre un 25-35%,⁽⁵⁷⁾ el más efectivo de estos esquemas de rescate sería el que aporte un mayor número de pacientes con respuesta completa previo al TPH autólogo.⁽¹¹⁾

Si además se le asocia un anticuerpo monoclonal antiCD20 (rituximab) los resultados serían mejores; en un estudio que evaluaron 225 pacientes en los que se adicionó rituximab a los esquemas de segunda línea de quimioterapia en pacientes en recaída o refractarios se obtuvieron resultados significativos con un SG de 75% contra 54% para los que no lo utilizaron, $p=0.01$ y una SLE de 52% contra 31% a los 2 años, $p<0.002$.^(11, 12)

En la investigación se comportan los resultados de manera similar a lo descrito en un mayor período de tiempo.

CONCLUSIONES

El linfoma no hodgkin, en los pacientes atendidos en el IHI, se presentó mayormente en el sexo masculino, con una edad media de 59.0 ± 15.5 años, en estadio avanzado de la enfermedad, con presencia de síntomas B, pertenecientes en su mayoría al grupo histológico de bajo grado predominado el linfoma folicular y en el caso del alto grado el linfoma difuso de células grandes B, las recaídas y la tasa de letalidad fueron bajas. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes fue alta, y los pacientes tratados después de 1era recaída mostraron una supervivencia libre de enfermedad con resultados significativos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M. Generalidades sobre linfomas. Hematol Méx. 2018;19(4):174-188.

2. Provencio Pulla M. Linfomas no Hodgkin. Sociedad Española de Oncología Médica. 2017;1-15. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?start=1> Revisado: (08 de enero 2018)
3. MINSAP. Anuario estadístico de salud. 2017. La Habana, 2018. Disponible en: www.sld.cu/sitios/dne Revisado: (03 de enero 2018)
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4th ed). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2017.
5. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Linfoma. Diagnóstico, prevención y control. Bibliomed. 2017;24(7):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2017/07/bibliomed-julio-2017.pdf>.
6. Alegría Valdivia ER, Grados Doroteo J, Rodríguez Hurtado D. Características clínicas de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Rev Soc Peru Med Interna 2012;25(1):26-30.
7. Alonso Mariño OL, Alonso Mariño AL, Miranda Chaviano J. Caracterización clínico-epidemiológica de los linfomas en un período de cinco años en Villa Clara. Medicentro Electrónica. 2015;19(1).
8. Morton LM, Susan L. Slager SL, James R. Cerhan JR, Wang SS, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the Inter Lymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr 2014: 130–144
9. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. 2020;10(7):74.
10. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. American Journal of Hematology. 2019;94:604-16.
11. Mir F, Mattiello F, Grigg A, Herold M, Hidemann W, Marcus R, et al. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): a new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. Am J Hematol. 2020;95(12):1503-10.
12. Xu Y, Sun W, Li F. De Novo CD5+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Biology, Mechanism, and Treatment Advances. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:782–90.