REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Tesis presentada por el Bachiller:

Valdivia Flores, Geancarlo

para optar el Título Profesional de:

Médico Cirujano

Asesora:

Dra. Román Cahuina, Milagros

Arequipa-Perú

2019

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Universidad Católica de Santa María
(51 54) 382038 Fax:(51 54) 251213 ucsm@ucsm.edu.pe http://www.ucsm.edu.pe Apartado:1350
AREQUIPA - PERÚ

INFORME DICTAMEN BORRADOR DE TESIS
DECRETO Nº 113 - FMH-2018

Visto el Borrador de Tesis titulado:

"CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013 - 2018"

Presentado por el (la) Sr. (ta):

GEANCARLO VALDIVIA FLORES

Nuestro dictamen es:

Favorable

OBSERVACIONES:

(-)

Arequipa, 12.03.19

DRA. MARIELA FUENTES FUENTES

DR. MIGUEL FERNANDO FARFÁN DELGADO

GOBIERNO REGIONAL DE AREQUIPA
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL GOYENECHE
DPTO DE ONCOLOGIA Y RADIOTERAPIA

DR. Gonzalo Mendoza Del Solar Chavez
JEFE DEL DPTO. DE ONCOLOGIA Y RADIOTERAPIA
C M P 19950 R.N.E 9752-R.N.E 9399

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

DEDICATORIA

Para Salvador y Norma los motores de mi vida,
con los que inició todo éste sueño.

Para Rodrigo y Andreé, mis hermanos que amo tanto.

Para Pablo, Simona, Alfonso, y Laura, mis abuelos,
quienes desean ésto tanto como yo.

Para Mike, quién debe de estar pescando
desde algún lugar lejano, solo espérame un poco.

Para quiénes que confiaron en mí
y que no pueden estar aquí ahora.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

INDICE

RESUMEN v

ABSTRACT vi

INTRODUCCIÓN vii

CAPÍTULO I: MATERIALES Y MÉTODOS 1

CAPÍTULO II: RESULTADOS 6

CAPÍTULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS 27

CAPITULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 33

ANEXOS 46

ANEXO I: PROYECTO DE TESIS 47

ANEXO II: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS 118

ANEXO III: MATRIZ DE SISTEMATIZACIÓN 120

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

RESUMEN

Introducción: Linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente el 10 por ciento de todos los linfomas y aproximadamente el 0,6 por ciento de todos los cánceres diagnosticados anualmente en el mundo desarrollado (6). Esto equivale a aproximadamente 8500 nuevos casos y aproximadamente 1120 muertes debidas a Linfoma Hodgkin y en nuestro medio no tenemos estudios ni datos estadísticos propios lo que impide un correcto análisis y un enfoque apropiado de la enfermedad. **Objetivo:** Determinar las características epidemiológicas y anatomopatológicas del Linfoma Hodgkin en un Hospital del sur del Perú durante un periodo de 6 años. **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, de corte transversal, llevado a cabo en el Hospital Goyeneche, Arequipa – Perú, durante el periodo 2013 – 2018, que consideró a todos aquellos pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin mediante anatomía patológica e inmunohistoquímica. **Resultados:** Se encontraron 43 casos de Linfoma Hodgkin diagnosticados con biopsia de los cuales el 65.1% (28) fueron hombres y 34.9% (15) fueron mujeres; de los cuáles el 44.2% nacieron en Puno y el 34.9% en Arequipa, mayoritariamente; siendo el subtipo histológico de Esclerosis Nodular el más frecuente (67.4%), seguido del subtipo Celularidad Mixta (30.2%); con el inmunofenotipo de CD15+, CD30+, EMA-, predominante (88.4%); siendo diagnosticados mayoritariamente en el Estadio III de la enfermedad (46.5%). **Conclusiones:** Los resultados del estudio se relacionan con lo encontrado en la literatura actual, pero hacen falta más estudios de éste tipo ya que nuestro contexto, económico, social y cultural es diferente al de los demás países.

Palabras clave: Linfoma Hodgkin, Epidemiologia, Inmunohistoquímica, Esclerosis Nodular, Celularidad Mixta

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

ABSTRACT

Background: Hodgkin lymphoma (LH) accounts for approximately 10 percent of all lymphomas and approximately 0.6 percent of all cancers diagnosed annually in the developed world (6). This is equivalent to approximately 8500 new cases and approximately 1120 deaths due to Hodgkin lymphoma and in our environment we do not have studies or our own statistical data which prevents a proper analysis and an appropriate approach to the disease. **Objectives:** To determine the epidemiological and anatomopathological characteristics of Hodgkin lymphoma of a peruvian hospital for a period of 6 years. **Materials and methods:** Retrospective, observational, cross-sectional study, carried out in the Goyeneche Hospital, Arequipa - Peru, during the period 2013 - 2018, which was carried out through a biopsy diagnosis. **Results:** We found 43 cases of Hodgkin lymphoma diagnosed with biopsy of which 65.1% (28) were men and 34.9% (15) were women; of which 44.2% were born in Puno and 34.9% in Arequipa, mostly; the histological subtype of Nodular Sclerosis being the most frequent (67.4%), followed by the subtype Mixed Cellularity (30.2%); with the immunophenotype of CD15 +, CD30 +, EMA-, predominant (88.4%); being diagnosed mostly in Stage III of the disease (46.5%). **Conclusions:** The results of the study are related to what is found in the current literature, but more studies of this type are needed since our economic, social and cultural context is different from that of the other countries.

Key Words: Hodgkin's Lymphoma, Epidemiology, Immunohistochemistry, Nodular Sclerosis, Mixed Cellularity

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, se prevé que el número de nuevos casos aumente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), quién también estima que uno de cada cinco hombres y una de cada seis mujeres en todo el mundo desarrollarán cáncer a lo largo de su vida, y que uno de cada ocho hombres y uno de cada once Las mujeres morirán de su enfermedad (13). Para el año 2018, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para el Linfoma Hodgkin en los Estados Unidos, se diagnosticaron aproximadamente 8,500 nuevos casos (3,660 mujeres y 4,840 hombres) Aproximadamente 1,050 personas (430 mujeres, 620 hombres) murieron a causa de este cáncer, (12).

La incidencia de los linfomas ha aumentado estadísticamente en las últimas décadas, de 2 a 3% por año. Aproximadamente 85% de los casos son linfomas no Hodgkin y 15% corresponde a linfomas de Hodgkin, Los linfomas Hodgkin, con una ocurrencia estimada de 65,980 nuevos casos cada año, representan 4% de todos los casos nuevos de cáncer en Estados Unidos(1). En el 2017 se presentaron 8260 casos nuevos de Linfoma con 1070 defunciones (3)

De acuerdo a la Vigilancia Epidemiológica de Cáncer, de un total de 109 914 casos notificados en el Perú en el período 2006- 2011, el Linfoma, tanto Linfoma Hodgkin (LH) y Linfoma No Hodgkin (LNH), no figura entre los 5 más frecuentes (4)

Linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente el 10 por ciento de todos los linfomas y aproximadamente el 0,6 por ciento de todos los cánceres diagnosticados anualmente en el mundo desarrollado (6). Esto equivale a aproximadamente 8500 nuevos casos y aproximadamente 1120 muertes debidas a LH en los Estados Unidos anualmente (6).

La incidencia en Europa es de aproximadamente 2,4 casos por 100.000 personas (16,17), el Linfoma Hodgkin tiene dos picos en cuanto a la frecuencia de edad. El patrón de incidencia específica por edad difiere según la ubicación geográfica y parece ser paralelo al nivel de desarrollo socioeconómico e industrial. En los países desarrollados hay un

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

pico en adultos jóvenes (aproximadamente a los 20 años de edad) y uno en adultos de mayor edad (aproximadamente a los 65 años de edad); siendo la mayoría en los pacientes jóvenes (Figura 1). (7). En países en vías de desarrollo, hay un pico inicial en la infancia para niños, tasas relativamente bajas en adultos jóvenes y un pico tardío en adultos mayores (9). Hay un ligero predominio masculino, especialmente en los niños y en la adultez media y avanzada.

El patrón de incidencia puede variar según la raza. En un estudio de base poblacional, la incidencia máxima fue en la edad adulta joven entre los blancos, los negros y los asiáticos y en personas mayores entre los hispanos (8).

El subtipo histológico predominante también difiere según la ubicación geográfica y la situación socioeconómica. En países desarrollados como los Estados Unidos y la Unión Europea., La esclerosis nodular (NSHL) es el subtipo histológico predominante y representa la mayoría de las enfermedades en adultos jóvenes. En países subdesarrollados, la celularidad mixta (MCHL) es más frecuente en niños y adultos mayores. Las primeras economías industrializadas o en transición tienden a tener frecuencias aproximadamente iguales de los subtipos MCHL y NSHL (9,10).

En los países desarrollados incluidos Estados Unidos y Europa, el porcentaje aproximado de casos clásicos de Linfoma Hodgkin subtipo Esclerosis nodular es 70%, Celularidad mixta es 20-25%, el subtipo rico en linfocitos es del 5% y depleción de linfocitos menor a un 1% (11).

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin clásico se basa en la identificación morfológica de la célula de R-S (o sus variantes) y el entorno inflamatorio celular, y en el inmunofenotipo de estas células (91) Por inmunohistoquímica la definición diagnóstica del linfoma de Hodgkin clásico es que las células de R-S sean positivas al CD30, al CD15 y negativas para el CD45 y el EMA (91).

En el ámbito nacional no se cuenta con muchos estudios tanto a nivel de Lima Metropolitana como en el resto de país. En un estudio realizado en el Hospital Cayetano Heredia, el promedio de edad fue de 44,8 años, 60,04% eran de sexo masculino. El lugar de nacimiento y procedencia más frecuente fue Lima con 61,5% y 90% respectivamente. Los síntomas más frecuentes son la baja de peso y la presencia de

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

linfoadenopatías (40,5% y 3,7% respectivamente). El 55,08% de los pacientes se encontraban en estadio clínico I – II. (15).

El impacto económico del cáncer es sustancial y va en aumento. Según las estimaciones, el costo total atribuible a la enfermedad en 2010 ascendió a US$ 1,16 billones. En LH el costo del estadio IB-IIB fue de aproximadamente entre 4,000 y 5,000 USD y en el estadio III-IV correspondió de 6,000 a 8,000 USD mensuales respectivamente (14). Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos como el nuestro siendo primordial conocer la incidencia y prevalencia en la segunda ciudad con más habitantes del país para dirigir las actividades de prevención y promoción para disminuir la incidencia de ésta enfermedad que con políticas adecuadas podríamos evitar mortalidad y morbilidad en muchos pacientes. (12).

Al no contar con literatura reciente a nivel nacional, y peor aún nulos a nivel local o regional no se puede empezar con políticas de salud correctas, es por eso que el presente trabajo intentará suplir en parte esa información que en la literatura local no se encuentra disponible y que creemos es de vital importancia para empezar a controlar la morbimortalidad de ésta enfermedad.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

CAPÍTULO I

MATERIALES Y MÉTODOS

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

1.1 Técnicas: Revisión documental de historias clínicas de pacientes con sospecha de Linfoma Hodgkin, dado por la clínica, estudio imagenológico y con diagnóstico confirmado mediante biopsia e inmunohistoquímica, atendidos en el Hospital Goyeneche de la ciudad de Arequipa

1.2 Instrumentos: Ficha de recolección de datos, historias clínicas, informes de anatomía patológica e inmunohistoquímica correspondientes.

1.3 Materiales: Materiales de escritorio, computadora con software de procesamientos de texto y estadística, hojas de cálculo, impresora

2. Campo de verificación

2.1 Ubicación espacial: Departamento de Oncología y la Oficina de Estadística del Hospital Goyeneche ubicado en el distrito, provincia y departamento de Arequipa.

2.2 Ubicación temporal: Toma de datos obtenidos durante el periodo enero 2013 hasta diciembre 2018.

2.3 Unidades de estudio: Pacientes con sospecha de Linfoma Hodgkin dado por la clínica, estudio imagenológico, con confirmación diagnóstica mediante Biopsia e Inmunohistoquímica.

2.4 Población:

- **Muestra:** Se recogieron datos de todos casos de pacientes con sospecha de Linfoma Hodgkin, tanto por la clínica como por

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

estudio imagenológico, con confirmación diagnóstica mediante biopsia e inmunohistoquímica, en el Departamento de Oncología del Hospital Goyeneche de la ciudad de Arequipa, durante el periodo 2013-2018.

- **Muestreo:** El presente estudio no posee diseño muestral, pues se consideraron todos aquellos casos que cumplieron los criterios de inclusión. La población de estudio estuvo conformada por 43 pacientes.

- **Criterios de Inclusión:**
    - Pacientes con sospecha de Linfoma Hodgkin por la clínica, síntomas B (pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre), y/o síntomas sistémicos (prurito, síndromes paraneoplásicos) y en estudios imagenológicos
    - Pacientes con resultado anatomopatológico de biopsia adecuadamente registrada, confirmando el diagnóstico de Linfoma Hodgkin.
    - Pacientes con resultado de inmunohistoquímica adecuadamente registrado confirmando el diagnóstico de Linfoma Hodgkin.

- **Criterios de Exclusión:**
    - Pacientes con sospecha de Linfoma Hodgkin por la clínica, síntomas B (pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre), y/o síntomas sistémicos (prurito, síndromes paraneoplásicos). Y en estudios imagenológicos que no tengan estudio anatomopatológico ni inmunohistoquímico confirmando el diagnóstico.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

3. Estrategia de recolección de datos

3.1 Organización

- Aprobación del proyecto de tesis por médico asesor y médico dictaminador asignado por la Faculta de Medicina de la UCSM, para poder continuar con la ejecución de esta.
- Coordinación con el Departamento de Oncología para obtener los números de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma Hodgkin y con la Oficina de Estadística del Hospital Goyeneche para la obtención de las mismas y así poder obtener la información necesaria para el llenado de las fichas de recolección de datos durante el periodo seleccionado.
- Evaluación de los resultados de anatomía patológica y de inmunohistoquímica.
- Organización de la información obtenida según ficha de recolección de datos planteados (Anexo 2).
- Procesamiento de los datos obtenidos en hojas de cálculo y programas estadísticos para su posterior análisis e interpretación.

3.2 Recursos

- **Humanos:** Investigador: Geancarlo Valdivia Flores
  Médico Asesora
  Estadístico
- **Financieros:** Autofinanciado

3.3 Criterios para manejo de Resultados

- **Plan de Procesamiento**

  Los datos obtenidos de las historias clínicas en las fichas de recolección de datos fueron correctamente codificados y tabulados.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- Plan de Clasificación

Se utilizó una matriz de datos en el programa Microsoft Excel 2016 para la adecuada organización de la información.

- Plan de Conteo

Dado que los datos se encontraban ingresados en un sistema electrónico, el conteo se llevó a cabo mediante funciones predeterminadas en las hojas de cálculo de Microsoft Excel 2016.

- Plan de Análisis

Se realizó un análisis descriptivo de las variables planteadas. Las variables cualitativas se documentaron a través de tablas de contingencia y tablas de frecuencia, expresadas en valores absolutos y porcentuales. Las variables cuantitativas fueron expresadas a través de medidas de tendencia central (media aritmética) y de dispersión (desviación estándar - DE). El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS vs25.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

CAPÍTULO II

RESULTADOS

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

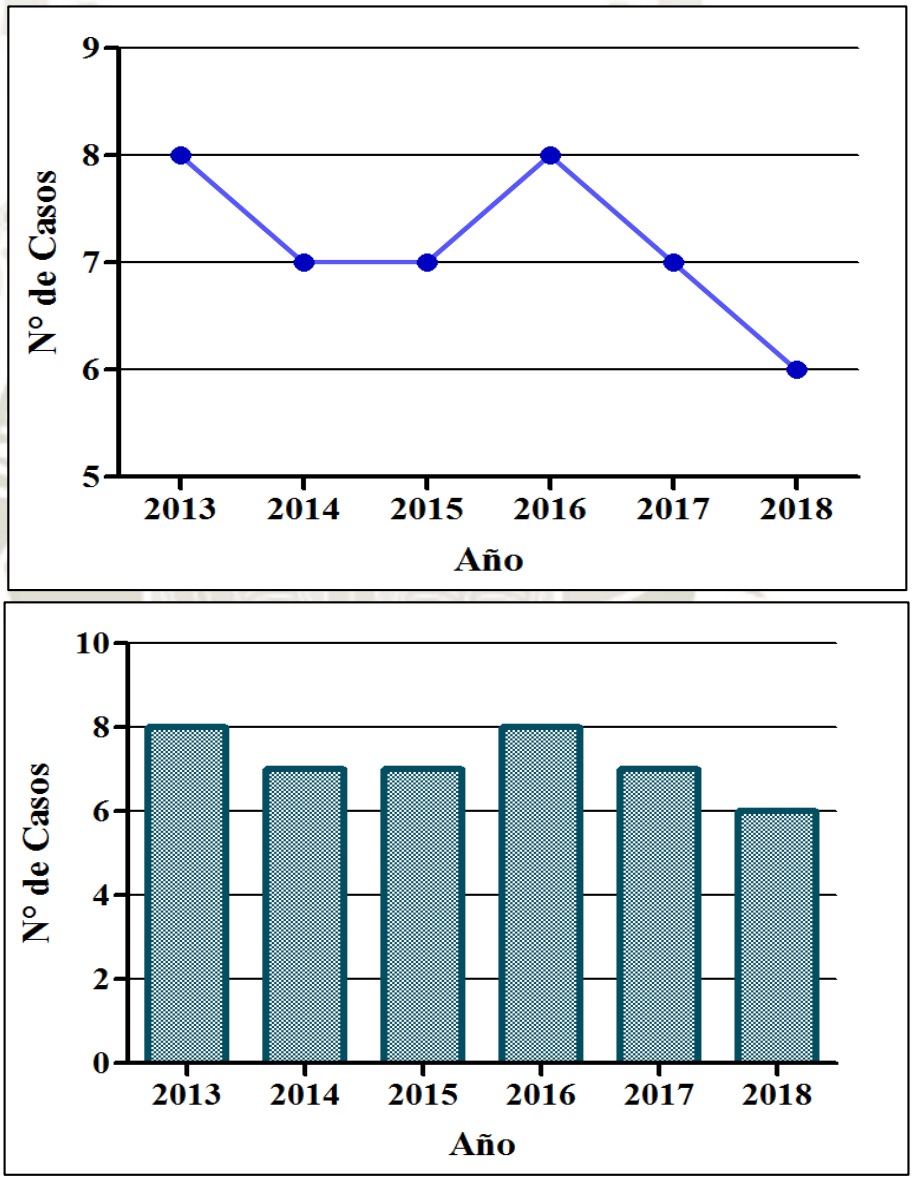
REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Gráfico N° 1

Prevalencia del Linfoma de Hodgkin en el Hospital Goyeneche en el periodo 2013-2018 en la ciudad de Arequipa.



Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Tabla N° 1

Prevalencia del Linfoma de Hodgkin en el Hospital Goyeneche en el periodo 2013-2018 en la ciudad de Arequipa.

Año	Frecuencia (n)
2013	8
2014	7
2015	7
2016	8
2017	7
2018	6
Total	43

Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

De los 43 casos diagnosticados de Linfoma Hodgkin durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018, 8 pacientes se diagnosticaron durante el 2013, 7 pacientes durante el 2014 y 2015, 8 pacientes durante el 2016, 7 pacientes durante el 2017 y 6 durante el 2018.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

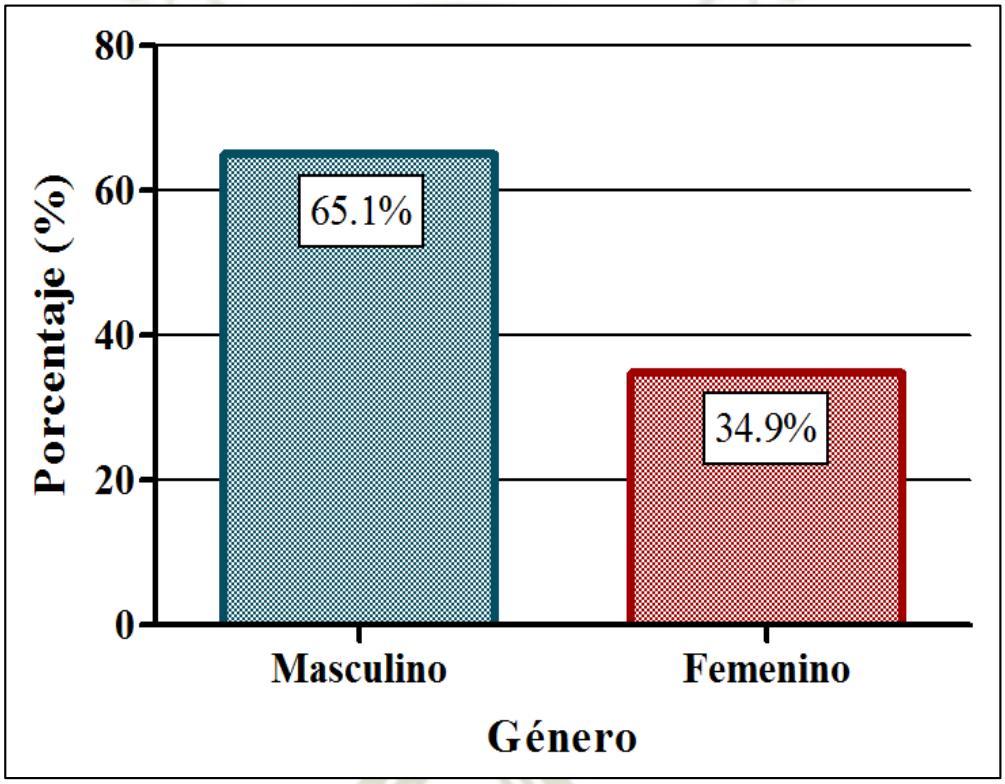
REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Gráfico N° 2

Distribución de la población diagnosticada con Linfoma Hodgkin de acuerdo al género durante el periodo 2013 – 2018.



Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Tabla N° 2

Distribución de la población diagnosticada con Linfoma Hodgkin de acuerdo al género durante el periodo 2013 – 2018

Género	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Masculino	28	65.1
Femenino	15	34.9
Total	43	100.0

Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018 se diagnosticaron de Linfoma Hodgkin un total de 43 casos mediante anatomía patológica e inmunohistoquímica, de los cuáles 28 (65.1%) fueron del género masculino y 15 (34.9%) fueron del género femenino.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

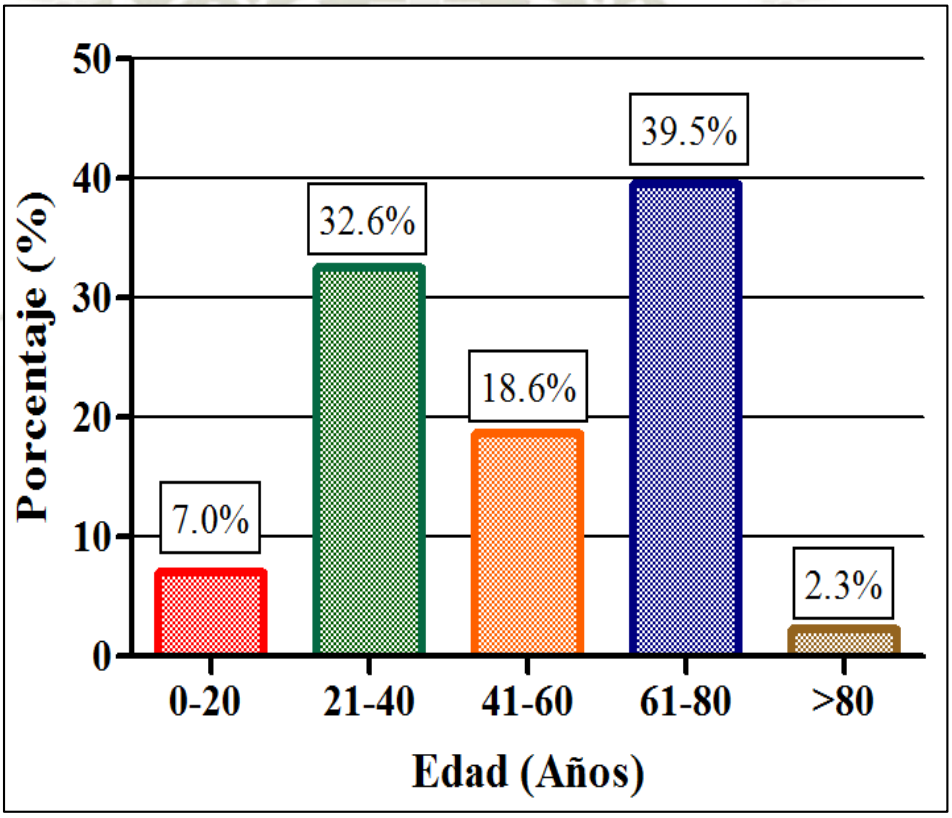
REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Gráfico N° 3

Distribución de la población diagnosticada con Linfoma Hodgkin de acuerdo a grupo etáreo durante el periodo 2013 – 2018.



Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Tabla N° 3

Distribución de la población diagnosticada con Linfoma Hodgkin de acuerdo a grupo etáreo durante el periodo 2013 – 2018.

Grupo Etáreo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
0-20 años	3	7.0
21-40 años	14	32.6
41-60 años	8	18.6
61-80 años	17	39.5
>80 años	1	2.3
Total	43	100.0

Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018 de los 43 casos diagnosticados con Linfoma Hodgkin, un 7% (3 pacientes) corresponden a una edad comprendida entre 0 a 20 años, un 32.6% (14 casos) a una edad de 21 a 40 años, un 18.6% (8 casos) a una edad de 41 a 60 años, un 39.5% (17 casos) a una edad de 61 a 80 años, y un 2.3% (1 caso) a una edad mayor a 80 años.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

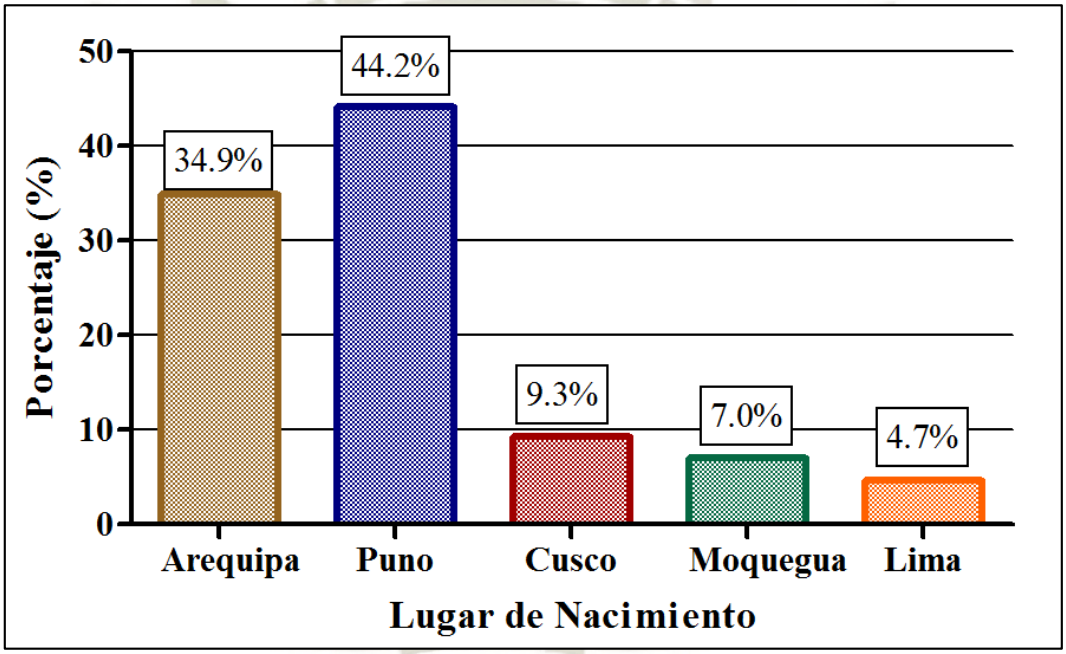
REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Gráfico N° 4

Distribución de la población diagnosticada de Linfoma Hodgkin de acuerdo al lugar de nacimiento durante el periodo 2013 – 2018



Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Tabla N° 4

Distribución de la población diagnosticada de Linfoma Hodgkin de acuerdo al lugar de nacimiento durante el periodo 2013 – 2018

Lugar de Nacimiento	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Arequipa	15	34.9
Puno	19	44.2
Cusco	4	9.3
Moquegua	3	7.0
Lima	2	4.7
Total	43	100.0

Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

De los 43 pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018, 15 pacientes (34.9%) nacieron en Arequipa, 19 pacientes (44.2%), nacieron en Puno, 4 casos (9.3%) pacientes nacieron en Cusco, 3 pacientes (7%), 2 pacientes (4.7%) nacieron en Lima.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

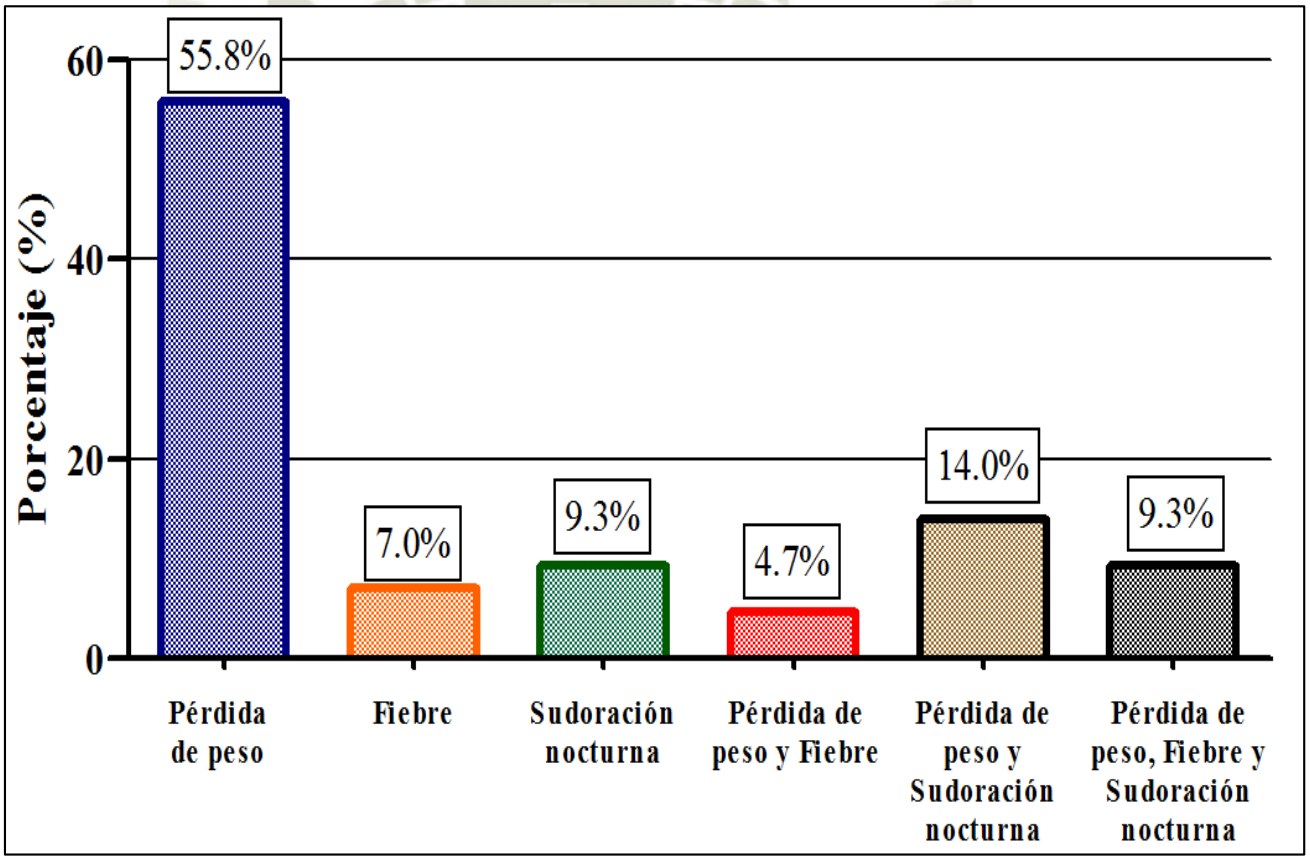
REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Gráfico N° 5

Distribución de los síntomas B más frecuentes en pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin durante el periodo 2013-2018



Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Tabla N° 5

Distribución de los síntomas B más frecuentes en pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin durante el periodo 2013-2018

Síntomas	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Pérdida de peso	24	55.8
Fiebre	3	7.0
Sudoración nocturna	4	9.3
Pérdida de Peso y Fiebre	2	4.7
Pérdida de peso y Sudoración nocturna	6	14.0
Pérdida de Peso, Fiebre y Sudoración Nocturna	4	9.3
Total	43	100.0

Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Del total de los pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin durante el periodo de 2013-2018 (43 pacientes), el 55.8% (24 pacientes) tuvieron como síntoma principal solo la pérdida de peso, 9.3% (4 pacientes) presentaron solo sudoración nocturna, 4.7% (2 pacientes) tuvieron pérdida de peso y fiebre, 14% (6 pacientes) tuvieron pérdida de peso y sudoración nocturna, y 9.3% (pérdida de peso fiebre y sudoración nocturna).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

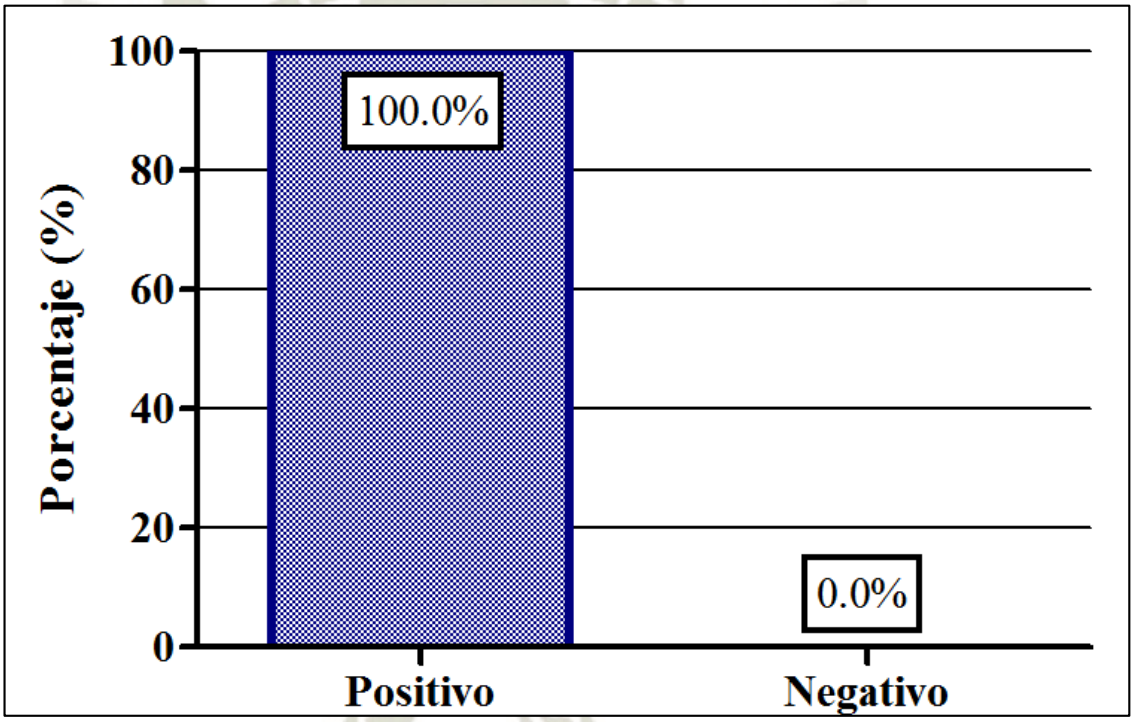
REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Gráfico N° 6

Presencia de las Células Reed-Sternberg en el diagnóstico de Linfoma Hodgkin



Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Tabla N° 6

Presencia de las Células Reed-Sternberg en el diagnóstico de Linfoma Hodgkin

Células de Reed-Stemberg	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Positivo	43	100.0
Negativo	0	0.0
Total	43	100.0

Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Presencia de las Células de Reed-Sternberg en el diagnóstico de Linfoma Hodgkin, de los cuales en el 100% (43 casos) de los pacientes fue positivo.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

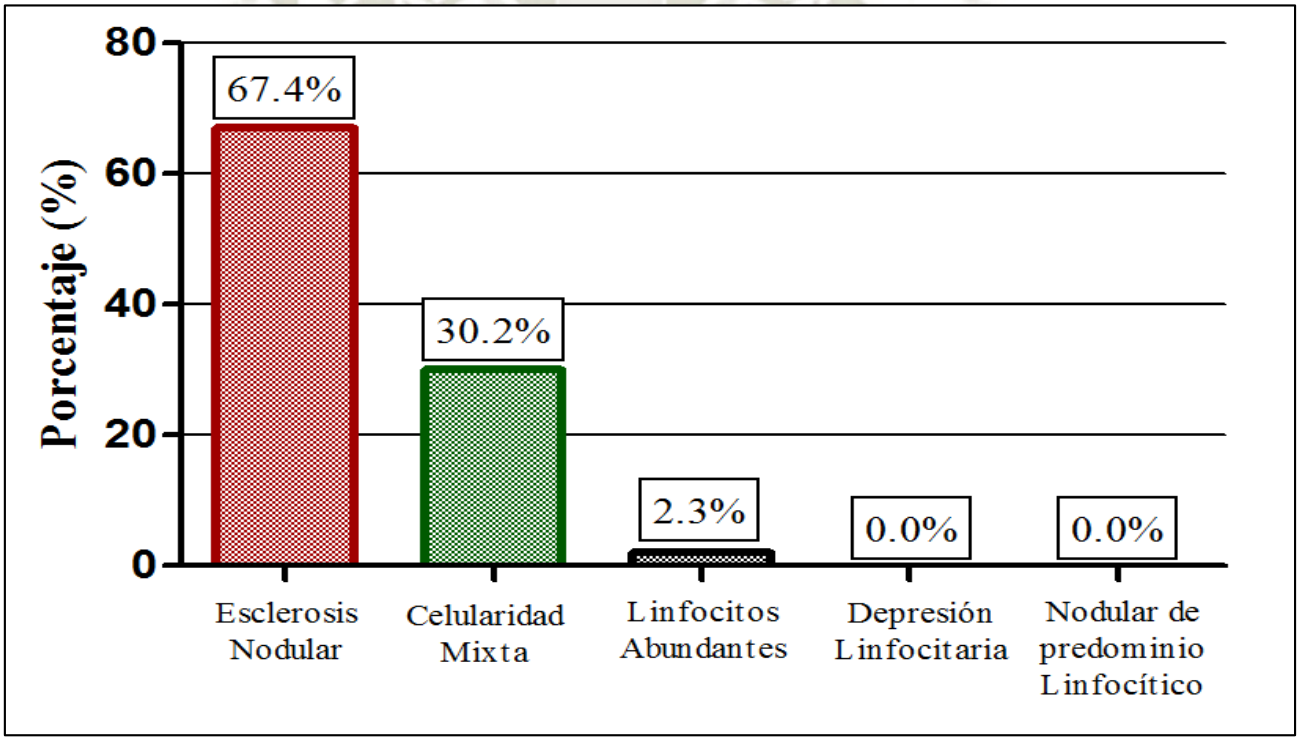
REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Gráfico N° 7

Distribución de los subtipos histológicos de los pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin durante el periodo 2013-2018.



Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Tabla N° 7

Distribución de los subtipos histológicos de los pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin durante el periodo 2013-2018.

Subtipo Histológico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Esclerosis Nodular	29	67.4
Celularidad Mixta	13	30.2
Linfocitos Abundantes	1	2.3
Depresión Linfocitaria	0	0.0
Nodular de predominio Linfocítico	0	0.0
Total	43	100.0

Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

De los 43 pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018, 29 pacientes presentaron el subtipo histológico de Esclerosis Nodular (67.4%), 13 pacientes presentaron el subtipo histológico de Celularidad Mixta (30.2%), 1 paciente presentó el subtipo histológico de Linfocitos Abundantes (2.3%) y ningún paciente presentó el subtipo Depresión Linfocitaria ni Nodular con predominio de Linfocitos (0%).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

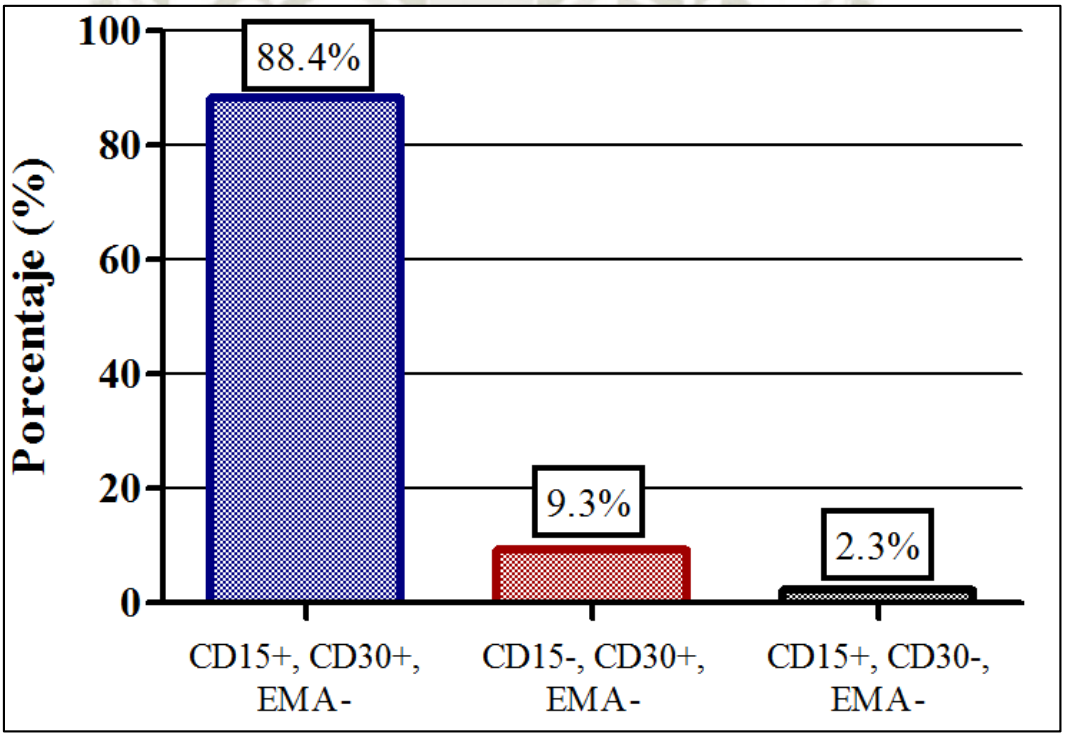
REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Gráfico N° 8

Resultados de las pruebas inmunohistoquímicas en pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin durante el periodo 2013-2018.



Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Tabla N° 8

Resultados de las pruebas inmunohistoquímicas en pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin durante el periodo 2013-2018.

Inmunofenotipo	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
CD15+, CD30+, CD45-	38	88.4
CD15-, CD30+, CD45-	4	9.3
CD15+, CD30-, CD45-	1	2.3
Total	43	100.0

Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

De los 43 pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018, el inmunofenotipo dado por las pruebas inmunohistoquímicas fue el siguiente; 38 pacientes presentaron CD15+, CD30+, EMA- (88.4%), 4 pacientes presentaron CD15-, CD30+, EMA- (9.3%), 1 paciente presentó CD15+, CD30-, EMA- (2.3%).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

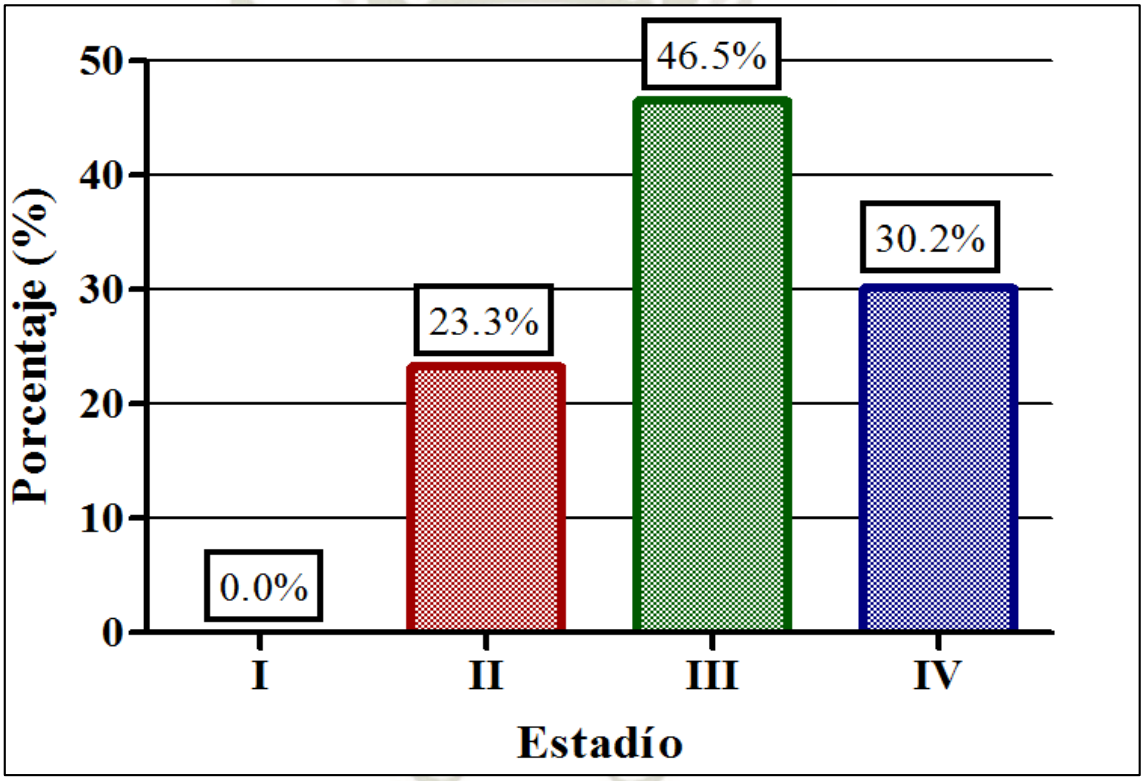
REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Gráfico N° 9

Distribución de los estadíos de Ann Arbor al momento del diagnóstico de los pacientes con Linfoma Hodgkin durante el periodo 2013-2018



Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Tabla N° 9

Distribución de los estadíos de Ann Arbor al momento del diagnóstico de los pacientes con Linfoma Hodgkin durante el periodo 2013-2018

Estadío	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
I	0	0.0
II	10	23.3
III	20	46.5
IV	13	30.2
Total	43	100.0

Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

De los 43 pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018; ningún paciente se diagnosticó en Estadio I de Ann Arbor (0%), 10 pacientes en Estadío II (23.3%), 20 pacientes en Estadío III (46.5%) Y 13 pacientes en Estadío IV (30.2%).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

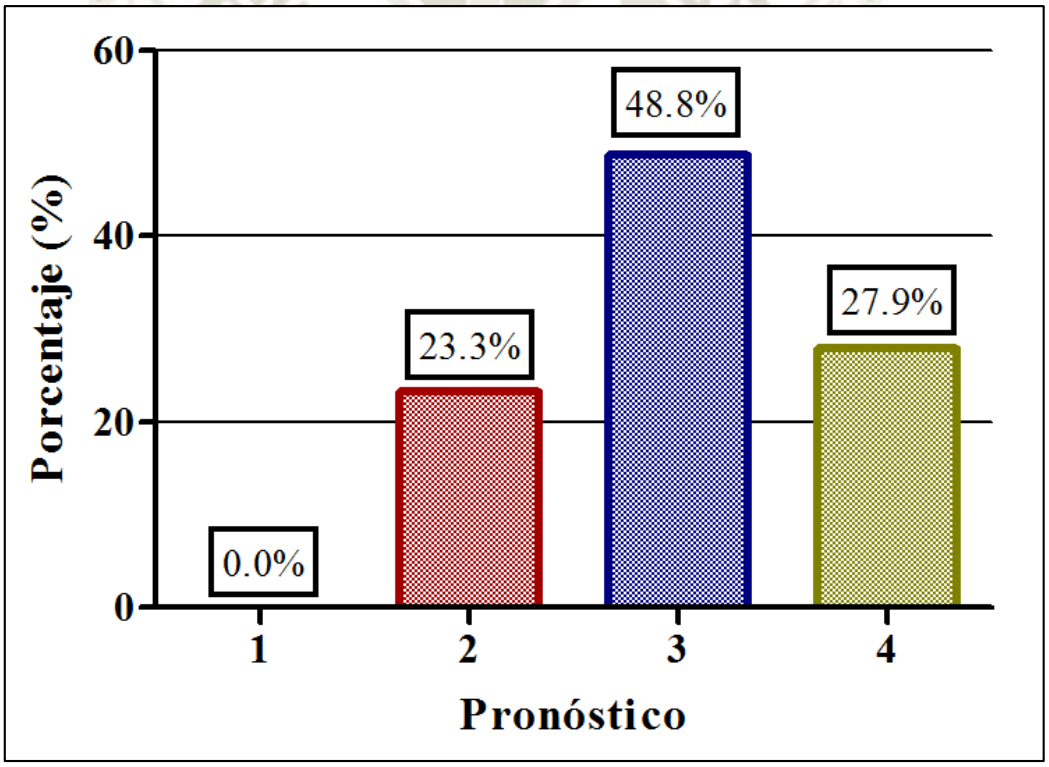
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Gráfico N° 10

Distribución del Pronóstico al momento del diagnóstico de los pacientes con Linfoma Hodgkin basado en el Índice Pronóstico Internacional (IPI)

durante el periodo 2013-2018



Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE, AREQUIPA 2013-2018

Tabla N° 10

Distribución del Pronóstico al momento del diagnóstico de los pacientes con Linfoma Hodgkin basado en el Índice Pronóstico Internacional (IPI)

durante el periodo 2013-2018

Pronóstico	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1	0	0.0
2	10	23.3
3	21	48.8
4	12	27.9
Total	43	100.0

Fuente: Elaboración personal (Matriz de Sistematización)

Basándonos en el Índice Pronóstico Internacional y es sus puntuaciones pronóstico se encontró que del total de 43 pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin, ningún pacientes (0%) obtuvo puntuación de 1, 10 pacientes (23.3%) obtuvieron puntuación de 2, 21 pacientes (48.8%) obtuvieron puntuación de 3, 12 pacientes (27.9%) obtuvieron puntuación de 4.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

CAPÍTULO III

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

DISCUSIÓN

Uno de los primeros pasos para enfrentar un problema es conocerlo bien, por lo tanto para el manejo del cáncer como política de Salud es determinar las estadísticas del cáncer en nuestra ciudad ya que en la actualidad no se encuentra en la literatura nacional y mucho menos en la regional datos que nos puedan brindar un mejor panorama respecto a lo que tenemos que enfrentar. Dicho esto con el conocimiento exacto de la prevalencia de Linfoma Hodgkin en la ciudad Arequipa podremos tomar estrategias para enfrentar y planear las mejores estrategias en la lucha contra el cáncer.

El presente trabajo, intenta extrapolar los datos encontrados durante 6 años de pacientes con Linfoma Hodgkin, con la literatura a nivel mundial y nacional, por lo que se analizarán las variables con una mirada hacia los datos estadísticos que poseemos actualmente.

De acuerdo a la Sociedad Americana contra el Cáncer, en el transcurso de éste año se diagnosticarán aproximadamente 8,110 nuevos casos (3,540 mujeres y 4,570 hombres), aproximadamente 1,000 personas (410 mujeres, 590 hombres) morirán a causa de este cáncer (5).

En el Hospital Goyeneche de la ciudad de Arequipa de los 43 casos diagnosticados con Linfoma Hodgkin durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018, 8 casos se diagnosticaron durante el 2013, 7 casos durante el 2014 y 2015, 8 casos durante el 2016, 7 casos durante el 2017 y 6 durante el 2018 (Gráfico y Tabla 1) con una media 7 casos por año. Estos resultados difieren de lo encontrado en literatura nacional ya que en un estudio que se realizó en el Hospital Nacional Cayetano Heredia de la ciudad de Lima, durante un periodo comprendido entre 1998 y 2008 encontraron 61 pacientes con diagnóstico de Linfoma Hodgkin (15), lo que se relaciona con los datos de 43 pacientes que nosotros hemos encontrado durante 6 años, al ser mayor el tiempo de estudio se obtuvieron más pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin.

Lo que se busca con este tipo de estudios es que en cada centro hospitalario de la ciudad de Arequipa tengamos la prevalencia del Linfoma Hodgkin, asociado a la prevalencia en toda la región, lo que nos permita tener datos más exactos de acuerdo a nuestra realidad y no solo basarnos en datos y estadística de países de primer mundo, ya que por muchas razones, tanto genéticas o ambientales el contexto de ésta enfermedad como de

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

tantas otras es diferente.

En el mundo el Linfoma Hodgkin es más frecuente en varones que en mujeres, la relación Masculino/Femenino varía según el estudio pero va desde 1.5:1 encontrados en la literatura nacional (4,15) hasta una relación de 2:1(5) en literatura internacional.

Lo que encontramos durante el periodo de estudio, de Enero del 2013 a Diciembre del 2018 se diagnosticaron de Linfoma Hodgkin un total de 43 casos mediante anatomía patológica e inmunohistoquímica, de los cuáles 28 (65.1%) fueron del género masculino y 15 (34.9%) fueron del género femenino (Gráfico y Tabla 2), con una relación de 1.8:1; lo que se relaciona con la literatura antes mencionada.

Sabemos que el Linfoma Hodgkin tiene una distribución bimodal en cuanto a la frecuencia de edad. El patrón de incidencia específica por edad difiere según la ubicación geográfica y parece ser paralelo al nivel de desarrollo socioeconómico e industrial (7). En los países desarrollados hay un pico en adultos jóvenes (aproximadamente a los 20 años de edad) y uno en adultos de mayor edad (aproximadamente a los 65 años de edad); siendo la mayoría en los pacientes jóvenes. En países en vías de desarrollo, hay un pico inicial en la en la adolescencia, tasas relativamente bajas en adultos jóvenes y un pico tardío en adultos mayores (4,7). Nosotros encontramos que durante el periodo de estudio, de los 43 casos diagnosticados con Linfoma Hodgkin, un 7% (3 pacientes) corresponden a una edad comprendida entre 0 a 20 años, un 32.6% (14 pacientes) a una edad de 21 a 40 años, un 18.6% (8 pacientes) a una edad de 41 a 60 años, un 39.5% (17 pacientes) a una edad de 61 a 80 años, y un 2.3% (1 caso) a una edad mayor a 80 años (Gráfico y Tabla 3); lo que se relaciona con la distribución bimodal que se presenta en la literatura actual, tuvimos un pico inicial de un 32.6% (14 pacientes) a una edad comprendida entre 21 a 40 años y otro pico tardío de 39.5% (17 pacientes) a una edad entre 61 a 80 años.

En el estudio anteriormente mencionado del Hospital Nacional Cayetano Heredia, el lugar de Nacimiento predominante fue Lima con un 62% (15); en nuestro estudio, de los 43 pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018, 15 pacientes (34.9%) nacieron en Arequipa, 19 pacientes (44.2%), nacieron en Puno, 4 casos (9.3%) pacientes nacieron en Cusco, 3 pacientes (7%), 2 pacientes (4.7%) nacieron en Lima (Gráfico y Tabla 4).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

En cuanto a la clínica, en la literatura internacional los Síntomas B, la pérdida de peso es el más frecuente (67), en la literatura nacional, también es el Síntoma B más frecuente. En nuestro estudio del total de los pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin durante el periodo de 2013-2018 (43 pacientes), el 55.8% (24 pacientes) tuvieron como síntoma principal solo la pérdida de peso, 9.3% (4 pacientes) presentaron solo sudoración nocturna, 4.7% (2 pacientes) tuvieron pérdida de peso y fiebre, 14% (6 pacientes) tuvieron pérdida de peso y sudoración nocturna, y 9.3% (pérdida de peso fiebre y sudoración nocturna) (Gráfico y Tabla 5).

Sabemos que es necesaria la presencia de las células Reed-Sternberg o sus variantes para el diagnóstico de Linfoma Hodgkin (43) la presencia de las Células de Reed-Sternberg en el diagnóstico de Linfoma Hodgkin en nuestro estudio, fue del 100% (43 casos) de los pacientes fue positivo (Gráfico y Tabla 6).

En la literatura actual el subtipo histológico más frecuente en los países desarrollados incluido Estados Unidos y Europa es el de Esclerosis Nodular, aproximadamente 70%, seguido de el subtipo de Celularidad Mixta con un 20 a un 25% (15). De los 43 pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018 en el Hospital Goyeneche de la ciudad de Arequipa, 29 pacientes presentaron el subtipo histológico de Esclerosis Nodular (67.4%), 13 pacientes presentaron el subtipo histológico de Celularidad Mixta (30.2%), 1 paciente presentó el subtipo histológico de Linfocitos Abundantes (2.3%) y ningún paciente presentó el subtipo Depresión Linfocitaria ni Nodular con predominio de Linfocitos (0%) (Gráfico y Tabla 7), lo que no difiere de la literatura actual. El subtipo histológico preciso es muy importante para un correcto y adecuado tratamiento de los pacientes con Linfoma Hodgkin (15).

El inmunofenotipo es muy importante para distinguir el Linfoma Hodgkin clásico (LHc), del Linfoma Hodgkin con predominio de Linfocitos Nodulares (56). De los 43 pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018, el inmunofenotipo dado por las pruebas inmunohistoquímicas fue el siguiente; 38 pacientes presentaron CD15+, CD30+, EMA- (88.4%), 4 pacientes presentaron CD15-, CD30+, EMA- (9.3%), 1 paciente presentó CD15+, CD30-, EMA- (2.3%) (Gráfico y Tabla8).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Una vez que se realiza un diagnóstico de Linfoma de Hodgkin se determina el estadio clínico de la enfermedad para guiar el tratamiento y actuar como una medida del pronóstico. Los objetivos principales de la estadificación son medir la extensión de la enfermedad y los factores pronósticos asociados, y definir las manifestaciones de la enfermedad que pueden reevaluarse durante y después del tratamiento para determinar la efectividad de la terapia. La estadificación también desempeña un papel importante en la comparación de tratamientos entre los estudios (72). Los pacientes con Linfoma de Hodgkin se clasifican de acuerdo con el sistema de estadificación Ann Arbor con modificaciones de Cotswold (73). Este es un sistema de cuatro etapas (etapas I a IV). El sistema de estadificación Ann Arbor original se desarrolló en 1974 y se basó principalmente en el uso de laparotomía y linfangiografía de estadificación (72). En 1988, las modificaciones de Cotswold agregaron información valiosa sobre la presencia de enfermedad voluminosa y la eficacia de los estudios de imagen para la estadificación (Tabla 4). En 2014, la clasificación de Lugano propuso nuevas revisiones para aclarar el papel de la tomografía por emisión de positrones (PET) y definir mejor la participación extranodal (73).

En nuestro de los 43 pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin durante el periodo de Enero del 2013 a Diciembre del 2018; ningún paciente se diagnosticó en Estadio I de Ann Arbor (0%), 10 pacientes en Estadío II (23.3%), 20 pacientes en Estadío III (46.5%) Y 13 pacientes en Estadío IV (30.2%) (Gráfico y Tabla 9). Estos resultados nos evidencian que el estadío más frecuente al diagnóstico es el Estadío III, no se ha podido diagnosticar la enfermedad en estadíos más tempranos porque es de crecimiento asintomático (15). Este es un punto muy importante porque mientras diagnostiquemos en estadíos más tempranos los pacientes tendrán mejores pronósticos.

Varios estudios han intentado utilizar factores pronósticos para identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída inicial y que podrían beneficiarse de una terapia inicial más intensiva. El predictor más fuerte del resultado que se puede aplicar fácilmente en el entorno clínico es el puntaje de pronóstico internacional. Además, se han utilizado varios esquemas de pronóstico en ensayos clínicos para dividir a los pacientes con enfermedad en etapa temprana (localizada) en pacientes con riesgo favorable y enfermedad de riesgo desfavorable (78). La puntuación de Pronóstico Internacional (IPS) es un predictor del resultado del tratamiento para los pacientes con

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Linfoma Hodgkin calculado en base a siete características desfavorables potenciales en el diagnóstico (78), mientras mayor sea el puntaje en el Índice Pronóstico Internacional menor es la sobrevida libre de enfermedad y la supervivencia global. Basándonos en el Índice Pronóstico Internacional y es sus puntuaciones pronóstico se encontró que del total de 43 pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin, ningún pacientes (0%) obtuvo puntuación de 1, 10 pacientes (23.3%) obtuvieron puntuación de 2, 21 pacientes (48.8%) obtuvieron puntuación de 3, 12 pacientes (27.9%) obtuvieron puntuación de 4 (Gráfico y Tabla 10).

En nuestro estudio el puntaje más frecuente fue de 3, lo que equivaldría a una Supervivencia Libre de enfermedad del 74% y una supervivencia global del 88%, seguido de un puntaje de 4, pacientes que tienen peor pronóstico.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

CAPITULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

CONCLUSIONES

Primera: La prevalencia del Linfoma Hodgkin en el Hospital Goyeneche de la ciudad de Arequipa durante el periodo de 2013-2018 fue de 43 pacientes, con una media de 7 casos diagnosticados mediante anatomía patológica e inmunohistoquímica

Segunda: De los 43 pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin en el Hospital Goyeneche durante el periodo de 2013-2018, 28 (65.1%) fueron del género masculino y 15 (34.9%) fueron del género femenino, con una relación Masculino/Femenino de 1.8:1.

Tercera: El rango de edad más frecuente de los 43 casos diagnosticados con Linfoma Hodgkin encontrados en el estudio, fue de 61 a 80 años con un 39.5% (17 pacientes), seguido de un rango de edad de 21 a 40 años con un 32.6% (14 pacientes)

Cuarta: El lugar de nacimiento más frecuente de los 43 pacientes diagnosticados de Linfoma Hodgkin durante el periodo estudiado fue Puno con 19 pacientes (44.2%), seguido de Arequipa con 15 pacientes (34.9%).

Quinta: El Síntoma B más frecuente de los pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin fue la pérdida de peso con un 55.8% (24 pacientes)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Sexta: El subtipo histológico más frecuente e los pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin en el estudio realizado fue el subtipo histológico de Esclerosis Nodular (67.4%), seguido el subtipo histológico de Celularidad Mixta (30.2%), y el inmunofenotipo más frecuente fue CD15+, CD30+, CD45- (88.4%),

Séptima: El estadío más frecuente de los 43 pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin fue el Estadío III (46.5%) seguido del Estadío IV (30.2%).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

RECOMENDACIONES

Primera: Se recomienda al Ministerio de Salud, a la Gerencia Regional de Salud de Arequipa, instaurar e iniciar una serie de estudios epidemiológicos sobre el Linfoma Hodgkin y de muchos otros tipos de cáncer en la región y en el país.

Segunda: Se recomienda a la Gerencia Regional de Salud en coordinación con el Gobierno Regional de Arequipa, implementar campañas de diagnóstico precoz lo que nos llevaría a un tratamiento precoz con mayor calidad de vida y supervivencia de nuestros pacientes.

Tercera: Se recomienda al Ministerio de Salud el uso de historias clínicas electrónicas, con una amplia base de datos a nivel nacional, para obtener datos de pacientes, historia clínica previa, estudios de imagenología, estudios analíticos y anatomopatológicos y así los estudios epidemiológicos se podrían instaurar con mayor facilidad.

Cuarta: Se recomienda a los médicos hematólogos, oncólogos médicos de la región de acuerdo a sus recursos humanos, materiales y logísticos de la institución donde laboren, implementar una guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de Linfoma Hodgkin acorde con nuestra región.

Quinta: Se recomienda a los Médicos Asistentes, médicos residentes de Oncología de los Hospitales de nuestra región, estudiantes de medicina, realizar estudios retrospectivos y prospectivos para tener datos estadísticos, propios de nuestra región.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

Sexta: Se recomienda al Ministerio de Salud asignación de mayor presupuesto para realizar pruebas inmunohistoquímicas en el mismo hospital necesarias para el correcto diagnóstico de Linfoma Hodgkin

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer; 2013.
2. Jamal A. Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59: 225- 249.
3. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2017. Last accessed October 13, 2017.
4. Ramos C. Venegas D, Dirección General de Epidemiología- Ministerio de Salud, Análisis de la Situación de Cáncer en el Perú 2013, Lima-Perú, Noviembre-2013.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/ csr/1975_2010/, basado en la presentación de datos SEER de noviembre de 2012 publicado en el sitio web de SEER en abril de 2013.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67: 7.
7. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, y col. (Eds). Revisión de estadísticas de cáncer SEER: 1973-1994, NIH publ no. 97-2789, Instituto Nacional del Cáncer, Bethesda 1997.
8. Evens AM, Antillón M, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC. Disparidades raciales en el linfoma de Hodgkin: un análisis exhaustivo basado en la población. Ann Oncol 2012; 23: 2128.
9. Correa P, O'Conor GT. Patrones epidemiológicos de la enfermedad de Hodgkin. Int J Cancer 1971; 8: 192.
10 Gutensohn N, Cole P. Entorno social de la infancia y enfermedad de Hodgkin. N Engl J Med 1981; 304: 135.
11. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

12. Bartlett NL, Foyil KV. Chapter 105: Hodgkin lymphoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Dorshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier: 2014.

13. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.

14. Jasso-Gutiérrez Luis, Dorantes Acosta Elisa, Rodríguez Ortega Evelyne Eugenia, Pasillas-Torres Elvira Mireya, Muñoz Hernández Onofre. Estudio de caso: estimación de los costos de la quimioterapia aplicando el protocolo completo en niños con leucemia linfoblástica aguda o con linfoma de Hodgkin. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2012 Feb 69 (1): 11-23.

15. Padilla Valdez Juan José, Ulloa Pérez Victor, Venegas Ojeda Diego. Características epidemiológicas, clínicas y patológicas de los linfomas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia del año 1998 al 2008. Acta méd. Peruana [Internet]. 2011 Ene [citado 2019 Ene 22]; 28(1): 12-18.

16. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010; 116:3724.

17. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer 2011; 105:1684.

18. Cozen W, Katz J, Mack TM. Risk patterns of Hodgkin's disease in Los Angeles vary by cell type. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1992; 1:261.

19. Glaser SL. Regional variation in Hodgkin's disease incidence by histologic subtype in the US. Cancer 1987; 60:2841.

20. McNally RJ, Alston RD, Cairns DP, et al. Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west England. Br J Haematol 2003; 123:60.

21. Hu E, Hufford S, Lukes R, et al. Third-World Hodgkin's disease at Los Angeles County-University of Southern California Medical Center. J Clin Oncol 1988; 6:1285.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

22. Mueller N, Evans A, Harris NL, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. N Engl J Med 1989; 320:689.

23. Hjalgrim H, Askling J, Sørensen P, et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. J Natl Cancer Inst 2000; 92:1522.

24. Mueller N, Evans A, Harris NL, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. N Engl J Med 1989; 320:689.

25. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. Br J Cancer 2000; 82:1117.

26. Ambinder RF, Browning PJ, Lorenzana I, et al. Epstein-Barr virus and childhood Hodgkin's disease in Honduras and the United States. Blood 1993; 81:462.

27. Carbone A, Gloghini A, Zanette I, et al. Co-expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein and vimentin in "aggressive" histological subtypes of Hodgkin's disease. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1993; 422:39.

28. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. Lancet 1991; 337:320.

29. Weiss LM, Chen YY, Liu XF, Shibata D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. Am J Pathol 199; 139: 1259.

30. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. Int J Cancer 1997; 70:375.

31. Jarrett RF, MacKenzie J. Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. Semin Hematol 1999; 36:260.

32. Armstrong AA, Shield L, Gallagher A, Jarrett RF. Lack of involvement of known oncogenic DNA viruses in Epstein-Barr virus-negative Hodgkin's disease. Br J Cancer 1998; 77:1045.

33. Chang ET, Zheng T, Weir EG, et al. Aspirin and the risk of Hodgkin's lymphoma in a population-based case-control study. J Natl Cancer Inst 2004; 96:305.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

34. Kamper-Jørgensen M, Rostgaard K, Glaser SL, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). Ann Oncol 2013; 24:2245.
35. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet 1998; 351:1833.
36. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. Ann Intern Med 2008; 148:728.
37. Tinguely M, Vonlanthen R, Müller E, et al. Hodgkin's disease-like lymphoproliferative disorders in patients with different underlying immunodeficiency states. Mod Pathol 1998; 11:307.
38. Garnier JL, Lebranchu Y, Dantal J, et al. Hodgkin's disease after transplantation. Transplantation 1996; 61:71.
39. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. Cancer 2004; 100:1902.
40. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. Blood 2015; 126:1990.
41. Huang X, Kushekhar K, Nolte I, et al. HLA associations in classical Hodgkin lymphoma: EBV status matters. PLoS One 2012; 7:e39986.
42. Tan KL, Scott DW, Hong F, et al. Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a correlative study from the E2496 Intergroup trial. Blood 2012; 120:3280.
43. Re D, Thomas RK, Behringer K, Diehl V. From Hodgkin disease to Hodgkin lymphoma: biologic insights and therapeutic potential. Blood 2005; 105:4553.
44. Emmerich F, Theurich S, Hummel M, et al. Inactivating I kappa B epsilon mutations in Hodgkin/Reed-Sternberg cells. J Pathol 2003; 201:413.
45. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

48. Liso A, Capello D, Marafioti T, et al. Aberrant somatic hypermutation in tumor cells of nodular-lymphocyte-predominant and classic Hodgkin lymphoma. Blood 2006; 108:1013.

49. Xavier de Carvalho A, Maiato H, Maia AF, et al. Reed-Sternberg cells form by abscission failure in the presence of functional Aurora B kinase. PLoS One 2015; 10:e0124629.

50. Küppers R, Schwering I, Bräuninger A, et al. Biology of Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002; 13 Suppl 1:11.

51. Portlock CS, Donnelly GB, Qin J, et al. Adverse prognostic significance of CD20 positive Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease. Br J Haematol 2004; 125:701.

52. Lukes R, Butler J, Hicks E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. Cancer 1966; 19:317.

53. Strickler JG, Michie SA, Warnke RA, Dorfman RF. The "syncytial variant" of nodular sclerosing Hodgkin's disease. Am J Surg Pathol 1986; 10: 470.

54. Ashton-Key M, Thorpe PA, Allen JP, Isaacson PG. Follicular Hodgkin's disease. Am J Surg Pathol 1995; 19: 1294.

55. Stein H, Herbst H, Anagnostopoulos I, et al. The nature of Hodgkin and Reed-Sternberg cells, their association with EBV, and their relationship to anaplastic large-cell lymphoma. Ann Oncol 1991; 2 Suppl 2:33.

56. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Annu Rev Pathol 2009; 4:151.

57. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. Am J Pathol 1997.

58. Schmid C, Pan L, Diss T, Isaacson PG. Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. Am J Pathol 1991; 139: 701.

59. Venkataraman G, Song JY, Tzankov A, et al. Aberrant T-cell antigen expression in classical Hodgkin lymphoma is associated with decreased event-free survival and overall survival. Blood 2013; 121:1795.

60. Carbone A, Gloghini A, Gattei V, et al. Expression of functional CD40 antigen on Reed-Sternberg cells and Hodgkin's disease cell lines. Blood 1995; 85:780.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

61. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015; 372:311.
62. Li Z, Ju X, Lee K, et al. CD83 is a new potential biomarker and therapeutic target for Hodgkin lymphoma. Haematologica 2018; 103:655.
63. David JA, Huang JZ. Diagnostic Utility of Flow Cytometry Analysis of Reactive T Cells in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. Am J Clin Pathol 2016; 145:107.
64. Bakshi NA, Finn WG, Schnitzer B, et al. Fascin expression in diffuse large B-cell lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, and classical Hodgkin lymphoma. Arch Pathol Lab Med 2007; 131:742.
65. Kaplan HS. Hodgkin's disease, 9th ed, Harvard University Press, Cambridge, MA 2016.
66. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, et al. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. Cancer 1993; 71:2062.
67. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. J Clin Oncol 2002; 20:2101.
68. Good GR, DiNubile MJ. Images in clinical medicine. Cyclic fever in Hodgkin's disease (Pel-Ebstein fever). N Engl J Med 1995; 332:436.
69. Dourakis SP, Tzemanakis E, Deutsch M, et al. Fulminant hepatic failure as a presenting paraneoplastic manifestation of Hodgkin's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:1055.
70. Atkinson K, Austin DE, McElwain TJ, Peckham MJ. Alcohol pain in Hodgkin's disease. Cancer 1976; 37:895.
71. Cavalli F. Rare syndromes in Hodgkin's disease. Ann Oncol 1998; 9 Suppl 5:S109.
72. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, y otros. Recomendaciones para la evaluación inicial, la estadificación y la evaluación de la respuesta del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: la clasificación de Lugano. J Clin Oncol 2014; 32: 3059.
73. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Informe de un comité convocado para discutir la evaluación y estadificación de pacientes con enfermedad de Hodgkin: reunión de Cotswolds. J Clin Oncol 1989; 7: 1630.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

74. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014; 32:3048.

75. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? Ann Oncol 2014; 25:921.

76. Specht L. Prognostic Factors in Hodgkin's disease. Semin Radiat Oncol 1996; 6:146.

77. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. J Clin Oncol 1995; 13:1080.

78. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Puntaje pronóstico internacional en el linfoma de Hodgkin en estadio avanzado: utilidad alterada en la era moderna. J Clin Oncol 2012; 30: 3383.

79. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. Ann Oncol 2013; 24:3070.

80. Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, et al. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. Ann Oncol 2002; 13:1370.

81. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. Ann Oncol 2013.

82. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010; 363:640.

83. Hay AE, Klimm B, Chen BE, et al. An individual patient-data comparison of combined modality therapy and ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2013; 24:3065.

84. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2012; 366:399.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

85. Raemaekers JM, André MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. J Clin Oncol 2014; 32:1188.

86. Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, et al. Involved node radiation therapy: an effective alternative in early-stage Hodgkin lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 85:1057.

87. Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. J Clin Oncol 2013; 31:4132.

88. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. Clin Obstet Gynecol 2011; 54:591.

89. Nogová L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2008; 26:434.

90. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno. J Clin Oncol 2007; 25: 579.

91. Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. Arch Pathol Lab Med 2008;132:441-61.

92. Press OW, Li H, et al; US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV HL. J Clin Oncol 2016; 34 (17); 2020-2027

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

ANEXOS

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

ANEXO I

PROYECTO DE TESIS

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Universidad Católica de Santa María

"IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA"

Facultad de Medicina Humana

PROYECTO DE TESIS

Título: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATOLÓGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE 2013-2018

Autor: Valdivia Flores, Geancarlo

Asesor: Dra. Román Cahuina, Milagros

Arequipa – Perú

2019

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

I. Preámbulo

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, se prevé que el número de nuevos casos aumente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), quién también estima que uno de cada cinco hombres y una de cada seis mujeres en todo el mundo desarrollarán cáncer a lo largo de su vida, y que uno de cada ocho hombres y uno de cada once Las mujeres morirán de su enfermedad (13). Para el año 2018, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para el Linfoma Hodgkin en los Estados Unidos, se diagnosticarán aproximadamente 8,500 nuevos casos (3,660 mujeres y 4,840 hombres) Aproximadamente 1,050 personas (430 mujeres, 620 hombres) morirán a causa de este cáncer, (12)

En el ámbito nacional no se cuenta con muchos estudios tanto a nivel de Lima Metropolitana como en el resto de país; En un estudio realizado en el Hospital Cayetano Heredia, el promedio de edad fue de 44,8 años, 60,04% eran de sexo masculino. El lugar de nacimiento y procedencia más frecuente fue Lima con 61,5% y 90% respectivamente. Los síntomas más frecuentes son la baja de peso y la presencia de linfoadenopatías (40,5% y 3,7% respectivamente). El 55,08% de los pacientes se encontraban en estadio clínico I – II. (15)

El impacto económico del cáncer es sustancial y va en aumento. Según las estimaciones, el costo total atribuible a la enfermedad en 2010 ascendió a US$ 1,16 billones. En LH el costo del estadio IB-IIB fue de aproximadamente entre 4,000 y 5,000 USD y en el estadio III-IV correspondió de 6,000 a 8,000 USD mensuales respectivamente (14). Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos como el nuestro siendo primordial conocer la incidencia y prevalencia en la segunda ciudad con más habitantes del país para dirigir las actividades de prevención y promoción para disminuir la incidencia de ésta enfermedad que con políticas adecuadas podríamos evitar mortalidad y morbilidad en muchos pacientes. (12) Al no contar con datos exactos ni recientes a nivel nacional, y peor aún nulos a nivel local o regional no se puede empezar con políticas de salud correctas, es por eso que el presente trabajo intentará suplir esa información que en la literatura local no se encuentra disponible y que creemos

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

es de vital importancia para empezar a controlar la morbimortalidad de ésta enfermedad.

II. PLANTEAMIENTO TEORICO

1. Problema de investigación

1.1. Enunciado del Problema

¿Cuáles son las características epidemiológicas y anatomopatológicas del Linfoma Hodgkin en el Hospital Goyeneche en el periodo 2013-2018?

1.2. Descripción del Problema

a) Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Oncología
- Línea: Linfoma Hodgkin

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

b. Operacionalización de Variables

Variable Independiente	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Características Epidemiológicas	Edad	años	Cardinal
	Género	Masculino-Femenino	Nominal
	Lugar de Nacimiento	Ciudad, Región	Nominal

Variable Independiente	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Características Anatomopatológicas	Células de Reed-Stemberg	Positivo Negativo	Nominal
	Clasificación de la OMS	LHC Esclerosis Nodular LHC Celularidad Mixta LHC Depresión Linfocitaria LHC abundantes linfocitos LH Nodular de predominio	Nominal
	Inmunohistoquímica	CD 20 CD 15 CD 30 EMA	Nominal

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Variable Dependiente	**Indicador**	**Unidad / Categoría**	**Escala**
Linfoma Hodgkin	Síntomas B	Fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso	Nominal
	Estadío de Linfoma Hodgkin Estadíos Clínicos de Ann Arbor	I II III IV	Ordinal
	Pronóstico Índice Pronóstico Internacional	1 2 3 4	Ordinal

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Interrogantes básicas

1. ¿Cuál es la prevalencia del Linfoma Hodgkin en el Hospital Goyeneche en el periodo 2013-2018?
2. ¿Cuáles son las características epidemiológicas del Linfoma Hodgkin en el Hospital Goyeneche en el periodo 2013-2018?
3. ¿Cuáles son las características anatomopatológicas del Linfoma Hodgkin en el Hospital Goyeneche en el periodo 2013-2018?

Tipo de investigación: Aplicada

Diseño de investigación: Observacional, Retrospectivo, Transversal

Nivel de investigación: Descriptivo

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Justificación del problema

Uno de los primeros pasos para enfrentar un problema es conocerlo bien, por lo tanto para el manejo del cáncer como política de Salud es determinar las estadísticas del cáncer en nuestra ciudad ya que en la actualidad no se encuentra en la literatura nacional y mucho menos en la regional datos que nos puedan brindar un mejor panorama respecto a lo que tenemos que enfrentar. Dicho esto con el conocimiento exacto de la prevalencia de Linfoma Hodgkin en la ciudad Arequipa podremos tomar estrategias para enfrentar y planear las mejores estrategias en la lucha contra el cáncer. Con éstos datos, sumados a los demás trabajos de investigación que esperamos empiecen a realizarse con mucha más frecuencia en los siguientes años tendremos conocimiento sobre qué tipo de Linfoma es más frecuente en la segunda ciudad del Perú, y si estos resultados encontrados se asemejan o no a la literatura nacional y mundial.

Con ésta investigación se pretende conocer, al menos en un primer estudio las características epidemiológicas y clínicas de Linfoma Hodgkin para así poder, con posteriores estudios, tomar medidas adecuadas evitar la morbimortalidad por dichos linfomas, ya que del 30 al 50% de cáncer son prevenibles y más aun con diagnostico precoz (3,4) sabiendo que muchas personas se beneficiarían con éstas medidas y así poder evitar todo lo que conlleva el cáncer, tanto por las pérdidas económicas, desorden emocional y familiar alrededor del paciente, muchas de éstas consecuencias potencialmente evitables con una política de salud y educación adecuada, que definitivamente va a tomar tiempo, pero que estamos seguros que con estudios venideros, podremos tener la base para tomar las decisiones precisas y así en algunos años poder reducir sustancialmente todos los efectos negativos que engloban a un paciente con cáncer.

Existe un interés personal para realizar un estudio en ésta línea ya que como futuro oncólogo estoy convencido que no quiero realizar solo un tratamiento paliativo a mis pacientes, sino con la ayuda de todo un sistema de prevención poder detectar y tratar ésta enfermedad en etapas precoces para así evitar todo el sufrimiento tanto físico como psicológico que un paciente con cáncer tiene que sobrellevar y eso definitivamente va en desmedro de su calidad de vida.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2. MARCO CONCEPTUAL

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial; Para el año 2018, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para Linfoma Hodgkin en los Estados Unidos, se diagnosticarán aproximadamente 8,500 nuevos casos (3,660 mujeres y 4,840 hombres) Aproximadamente 1,050 personas (430 mujeres, 620 hombres) morirán a causa de este cáncer, (12)

La incidencia de los linfomas ha aumentado estadísticamente en las últimas décadas, de 2 a 3% por año. Aproximadamente 85% de los casos son linfomas no Hodgkin y 15% corresponde a linfomas de Hodgkin, Los linfomas no Hodgkin, con una ocurrencia estimada de 65,980 nuevos casos cada año, representan 4% de todos los casos nuevos de cáncer en Estados Unidos.(1) En lo que va del 2017 se ha presentado 8260 casos nuevos de Linfoma con 1070 defunciones (3) De acuerdo a la Vigilancia Epidemiológica de Cáncer, de un total de 109 914 casos notificados en el Perú en el período 2006- 2011, el Linfoma, tanto Linfoma Hodgkin (LH) y Linfoma No Hodgkin (LNH), no figura entre los 5 más frecuentes (4)

Linfoma es el nombre de un grupo heterogéneo de tipos de cáncer hematológico que comienzan en el sistema linfático. Alrededor del 54 por ciento de los casos de cáncer de la sangre que se presentan cada año son tipos de linfoma. (5) Existen dos tipos principales de linfoma: el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin.

2.1 LINFOMA HODGKIN

2.1.1 Definición:

El linfoma de Hodgkin (LH), que antiguamente era llamado Enfermedad de Hodgkin, surge de las células B, células T o de las células Natural Killer. LH tiene una composición celular única, que contiene una minoría de células neoplásicas (células de Reed-Sternberg y sus variantes) en un contexto inflamatorio. (2) Se separa de los otros linfomas de células B basándose en sus características clinicopatológicas únicas, y se puede dividir en dos subgrupos principales, según la apariencia y el inmunofenotipo de las células tumorales.

2.1.2 Epidemiología: Linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente el 10 por ciento de todos los linfomas y aproximadamente el 0,6 por ciento de todos los cánceres diagnosticados anualmente en el mundo desarrollado (6). Esto equivale a

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

aproximadamente 8500 nuevos casos y aproximadamente 1120 muertes debidas a LH en los Estados Unidos anualmente (6). La incidencia en Europa es de aproximadamente 2,4 casos por 100.000 personas (16,17)

LH tiene dos picos en cuanto a la frecuencia de edad. El patrón de incidencia específica por edad difiere según la ubicación geográfica y parece ser paralelo al nivel de desarrollo socioeconómico e industrial. En los países desarrollados hay un pico en adultos jóvenes (aproximadamente a los 20 años de edad) y uno en adultos de mayor edad (aproximadamente a los 65 años de edad); siendo la mayoría en los pacientes jóvenes (Figura 1). Hay un ligero predominio masculino, especialmente en los niños y en la adultez media y avanzada. (7),

El patrón de incidencia puede variar según la raza. En un estudio de base poblacional, la incidencia máxima fue en la edad adulta joven entre los blancos, los negros y los asiáticos y en personas mayores entre los hispanos (8)

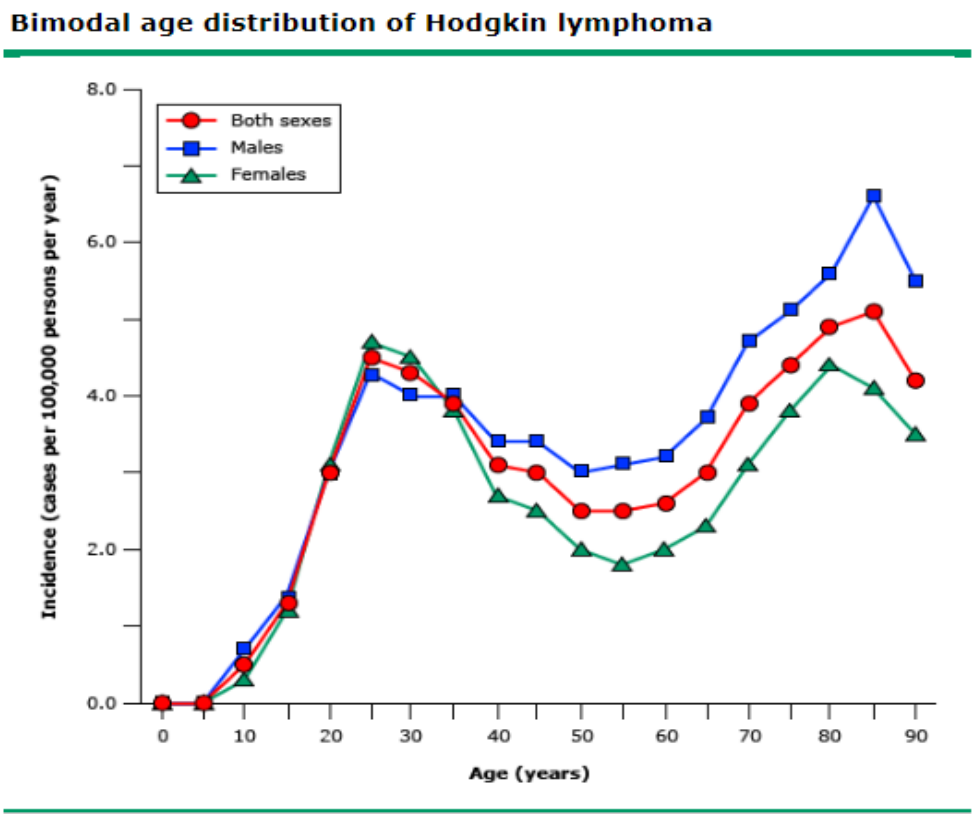


Figura 1. Tasas anuales promedio de incidencia de linfoma de Hodgkin para todas las razas por sexo por cada 100,000 habitantes, 2004 a 2008, en el programa SEER. Se observan dos picos: un pico más grande en adultos jóvenes y un segundo pico en adultos mayores. (Fuente: *Data from: National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. Surveillance Epidemiology and End Results).*

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

En países en vías de desarrollo incluido el Perú, hay un pico inicial en la infancia para niños, tasas relativamente bajas en adultos jóvenes y un pico tardío en adultos mayores (9)

2.1.3 Varianza en el subtipo histológico.- El subtipo histológico predominante también difiere según la ubicación geográfica y la situación socioeconómica. En países desarrollados como los Estados Unidos y la Unión Europea., La esclerosis nodular (NSHL) es el subtipo histológico predominante y representa la mayoría de las enfermedades en adultos jóvenes. En países subdesarrollados, la celularidad mixta (MCHL) es más frecuente en niños y adultos mayores. Las primeras economías industrializadas o en transición tienden a tener frecuencias aproximadamente iguales de los subtipos MCHL y NSHL (9,10).

En los países desarrollados incluidos Estados Unidos y Europa, el porcentaje aproximado de casos clásicos de Linfoma Hodgkin de cada subgrupo es el siguiente (11):

- Esclerosis nodular clásica (70%)
- Celularidad mixta clásica (20-25%)
- LH clásica rica en linfocitos (5%)
- LH clásica con depleción de linfocitos (<1%)

2.1.4 Factores de riesgo

- Nivel socioeconómico y medio ambiente: En los países desarrollados, el riesgo de desarrollar Linfoma Hodgkin como un adulto joven se asocia consistentemente con factores indicativos de un alto nivel de vida en la primera infancia, incluida la vivienda unifamiliar y el tamaño pequeño de la familia. Estas asociaciones parecen ser específicas para el Linfoma Hodgkin subtipo de esclerosis nodular (NSHL) para la enfermedad que se produce desde la primera infancia hasta la edad adulta media (18,19) En comparación, el patrón de riesgo para el Linfoma Hodgkin subtipo de celularidad mixta (MCHL) está inversamente relacionado con el estado socioeconómico (20) Entre los grupos socioeconómicos más bajos en poblaciones de países desarrollados los casos de Linfoma Hodgkin son predominantemente subtipos de celularidad mixta (MCHL) y depleción de linfocitos (LDHL), y con mayor frecuencia son positivos al virus de Epstein-Barr (VEB) (21).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- Virus de Epstein-Barr en el Linfoma Hodgkin

Parece que hay un mayor riesgo de LH en pacientes con antecedentes de mononucleosis infecciosa causada por EBV (22.23). El virus de Epstein-Barr (VEB) es un virus del herpes ubicuo, que se transmite principalmente a través de la saliva entre personas susceptibles y los eliminadores de VEB asintomáticos. La mayoría de las infecciones primarias por VEB en todo el mundo son subclínicas. Se han demostrado anticuerpos contra el VEB en todos los grupos de población con una distribución mundial; aproximadamente 90 a 95 por ciento de los adultos son VEB-seropositivos (24).

Los estudios epidemiológicos iniciales que demostraron un mayor riesgo de LH en pacientes con antecedentes de mononucleosis infecciosa se vieron respaldados por estudios de casos y controles que mostraron que los pacientes con Linfoma Hodgkin tenían títulos elevados de anticuerpos contra los antígenos del VEB, que precedieron a la enfermedad (24-25).

El Virus de Epstein-Barr se asocia más comúnmente con el Linfoma Hodgkin subtipos celularidad mixta y depleción de linfocitos, y menos frecuentemente con el subtipo esclerosis nodular. En América del Norte y Europa, la positividad del VEB se ha observado en más del 50 por ciento de los casos de celularidad mixta y del 10 al 50 por ciento de los casos de esclerosis nodular (26) En América del Norte, el VEB se detecta con mayor frecuencia en Sudamérica incluido el Perú (27), El Linfoma Hodgkin predominante en los linfocitos nodulares es prácticamente siempre VEB negativa (27).

Las células tumorales infectadas con el VEB expresan un subconjunto de genes de VEB que incluyen proteína de membrana latente 1 (LMP1), LMP2a, antígeno nuclear de VEB 1 (EBNA1), transcripciones de la región BamHI A y transcripciones de ARN nuclear pequeño de VEB (EBER) (28-29). EBER y LMP1 son los dos marcadores de VEB más utilizados en estudios epidemiológicos en Linfoma Hodgkin (30). Otras enfermedades infecciosas infantiles, como la varicela, el sarampión, las paperas, la rubéola y la tos ferina, se asocian negativamente con el riesgo de Linfoma Hodgkin (25)

No hay evidencia de que los Citomegalovirus, los Herpes Virus humanos 7 y 8, el virus del polioma JC, los adenovirus tipos 5 y 12, el virus linfotrópico de células T humanas 1 y 2, y el retrovirus humano 5 estén presentes en las células tumorales de Linfoma Hodgkin (31-32). Varios estudios han demostrado una posible asociación con el Herpes

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Virus Humano 6 (31)Los datos de estudios de casos y controles poblacionales han planteado la posibilidad de que el uso de aspirina pueda proteger contra el desarrollo de HL y que fumar puede aumentar el riesgo de Linfoma Hodgkin (33-34).

- Inmunosupresión: la incidencia de Linfoma Hodgkin aumenta en varios entornos asociados con la inmunodeficiencia, incluido el trasplante de órganos sólidos o células hematopoyéticas, el tratamiento con fármacos inmunosupresores (p. Ej., En pacientes con enfermedad autoinmune) y la infección por VIH (35,36). Como ejemplo, entre los pacientes infectados con VIH, el riesgo relativo de Linfoma Hodgkin aumenta en varios estudios de cinco a 25 veces (35).

Es de destacar que el aumento en el riesgo de Linfoma Hodgkin en poblaciones inmunodeprimidas es menos llamativo que el de los Linfoma no Hodgkin (LNH) y el momento en el que se desarrollan Linfoma Hodgkin y Linfoma no Hodgkin también difiere (37-38). Como ejemplo, la incidencia máxima de Linfoma Hodgkin es cuatro o más años después del trasplante de órganos sólidos o células hematopoyéticas, en contraste con el Linfoma no Hodgkin, que ocurre más comúnmente en el primer año después del trasplante. Además, el Linfoma no Hodgkin se asocia principalmente con una inmunosupresión marcada, mientras que los pacientes con recuentos de CD4 casi normales y sin evidencia de inmunosupresión manifiesta pueden desarrollar Linfoma Hodgkin. Casi todos los casos de Linfoma Hodgkin que ocurren en el contexto de la infección por VIH son positivos para el VEB y muchos pertenecen al subtipo de agotamiento de linfocitos, que de otra forma sería raro. Dado que la inmunidad de las células T es esencial para mantener a las células transformadas con VEB bajo control, estas asociaciones sugieren que la inmunosupresión inducida por el VIH es, al menos en parte, responsable de la mayor incidencia de Linfoma Hodgkin en individuos infectados por el VIH (37-38).

- Riesgo en los miembros de la familia: El riesgo de desarrollar LH es mayor entre los familiares de pacientes con Linfoma Hodgkin, posiblemente debido a la susceptibilidad genética compartida y las exposiciones ambientales comunes en los miembros de la familia. En general, el aumento del riesgo de Linfoma Hodgkin en familiares cercanos de pacientes con Linfoma Hodgkin es de tres a cinco veces la tasa esperada (39-40). Parece haber un mayor riesgo (seis a siete veces) entre los hermanos

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

de adultos más jóvenes, pero no mayores, con Linfoma Hodgkin y el riesgo en gemelos idénticos parece aumentar entre 50 y 100 veces más (40) Existe una asociación consistente entre ciertos haplotipos de HLA y el riesgo de Linfoma Hodgkin, especialmente HLA-A1 y, en menor medida, HLA-B5, HLA-B8 y HLA-B18 (41).

2.1.5 Patología

El Linfoma Hodgkin clásico (LHc) es un grupo heterogéneo de tumores caracterizados por la presencia de una minoría de células neoplásicas (células de Reed-Sternberg y sus variantes) en un contexto inflamatorio. La morfología de las células neoplásicas y la composición del fondo inflamatorio difieren según el subtipo de Linfoma Hodgkin. Sin embargo, los subtipos de Linfoma Hodgkin clásicos comparten un inmunofenotipo común, que difiere del de otros subtipos de linfoma, incluido el Linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares.

- **Morfología:** El Linfoma Hodgkin clásico se define por la presencia de células de Reed-Sternberg de diagnóstico en un fondo inflamatorio que contiene un número variable de linfocitos pequeños, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos (histiocitos), células plasmáticas y fibroblastos, a menudo asociados con la deposición de colágeno y fibrosis (Figura 2). Es de destacar que la presencia de varios tipos de células reactivas, en particular el número de macrófagos y eosinófilos infiltrantes, puede tener valor pronóstico (42). Aproximadamente el 15 por ciento de los casos de Linfoma Hodgkin clásico están asociados con la formación de granulomas en el sitio de la participación o en sitios distantes (p. Ej., Bazo, hígado) en ausencia de Linfoma Hodgkin (42).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

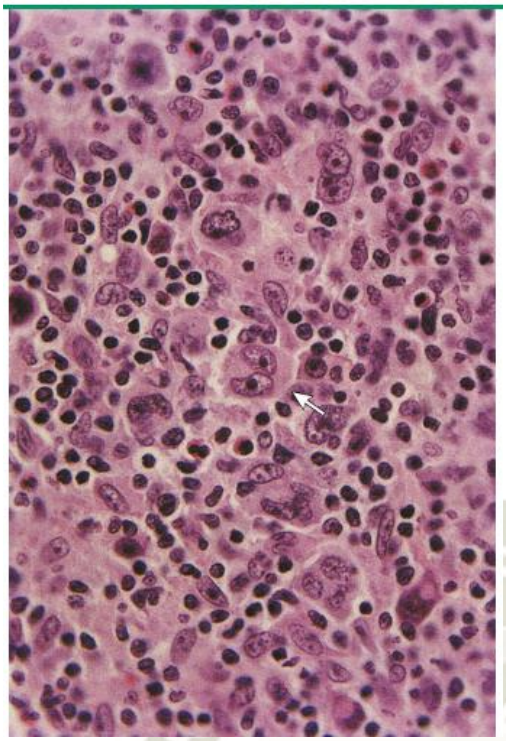


Figura 2. En el centro se ve una célula de Reed-Sternberg, y se observan muchas variantes de Reed-Sternberg mononucleadas y multinucleadas en todo el campo. *(Fuente: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007).*

- Células de Reed-Sternberg

Históricamente, las células de Reed-Sternberg (Figura 2-3) han sido enigmáticas y difíciles de estudiar, ya que a menudo constituyen menos del 1 por ciento de las células en los tejidos involucrados. Los problemas patógenos centrales en Linfoma Hodgkin son: el origen de las células de Reed-Sternberg, la identidad de los eventos subyacentes a la transformación de las células de Reed-Sternberg y la naturaleza de las señales que producen la respuesta tisular característica e intensa (43).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

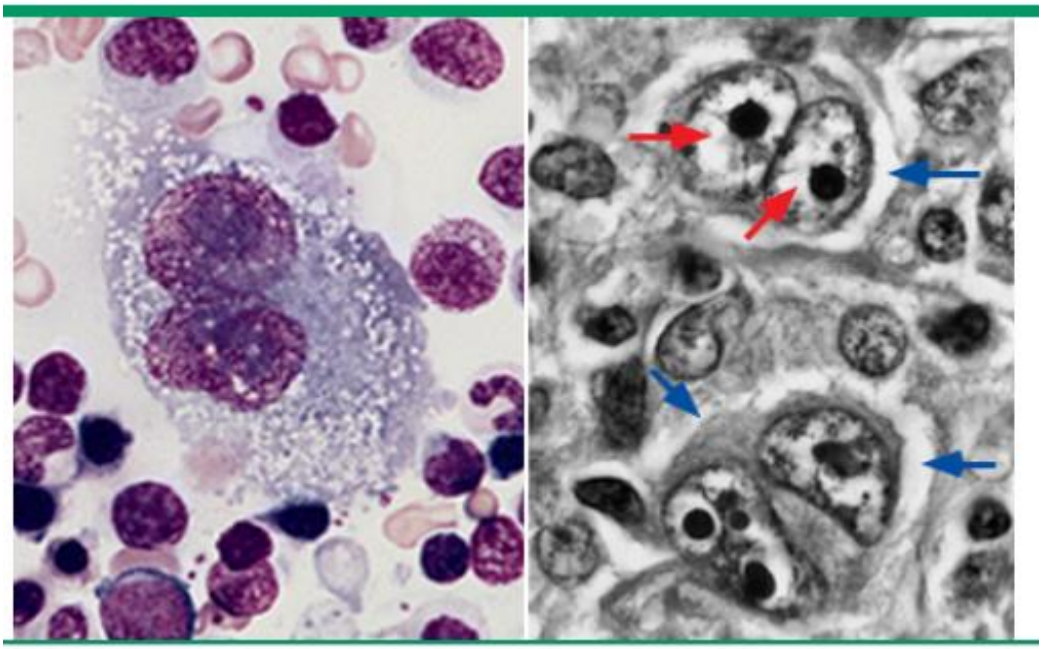


Figura 3. Panel izquierdo: célula de Reed-Sternberg como se ve en un espécimen de médula ósea. Panel derecho: células de Reed-Sternberg en una sección de ganglios linfáticos. *(Fuente: Atlas of tumor pathology (electronic fascicle), Third series, fascicle 14, 1995, Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology).*

El misterio del origen de las células de Reed-Sternberg se resolvió finalmente mediante estudios moleculares elegantes que se basaron en la micromanipulación de células de Reed-Sternberg de una sola célula, junto con la amplificación de ARN y ADN genómico mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estas técnicas establecieron un origen de células B para las células de Reed-Sternberg en la gran mayoría de los casos de Linfoma Hodgkin (43), y llevaron a la identificación de anomalías moleculares recurrentes en las células de Reed-Sternberg (44).

Una de las complicaciones al analizar la naturaleza de las células de Hodgkin / Reed-Sternberg (HRS) es la heterogeneidad dentro de la categoría de diagnóstico del linfoma de Hodgkin el cuál se divide actualmente en dos grandes grupos (45):

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

A través del tiempo han habido distintos intentos de clasificación, todos basados desde un enfoque histopatológico (Tabla 1).

Classification of Hodgkin lymphomas

Jackson and Parker	Lukes and Butler	Rye Conference	R.E.A.L. Classification	World Health Organization (WHO) Classification
Paragranuloma	Lymphocytic and/or histiocytic, nodular	Lymphocyte predominance	Nodular lymphocyte predominance	Nodular lymphocyte predominant HL
	Lymphocytic and/or histiocytic, diffuse		Classical Lymphocyte-rich HL*	Lymphocyte-rich classical HL
Granuloma	Nodular sclerosis	Nodular sclerosis	Classical Nodular sclerosis HL	Nodular sclerosis classical HL
	Mixed cellularity	Mixed cellularity	Classical Mixed cellularity HL	Mixed cellularity classical HL
Sarcoma	Diffuse fibrosis	Lymphocyte depletion	Classical Lymphocyte depletion HL	Lymphocyte depleted classical HL
	Reticular			

HL: Hodgkin lymphoma.
* Includes some L&H nodular cases.

Tabla 2. Clasificación del Linfoma Hodgkin a través de los años (*Fuente: © 2019 UpToDate, Inc.*)

- Linfoma Hodgkin clásico, que incluye los subtipos de esclerosis nodular, celularidad mixta, rica en linfocitos y depleción de linfocitos.
- Linfoma Hodgkin "no clásica", que incluye solo el subtipo poco frecuente de linfocitos nodulares y comprende aproximadamente el 5 por ciento de los Linfoma Hodgkin.

La distinción entre estos grupos se basa en las diferencias en la morfología y el fenotipo de las células de Reed-Sternberg (Tabla 2).

El término "célula de Hodgkin" se puede usar para variantes mononucleares. Las "células momificadas" son células neoplásicas que contienen citoplasma condensado y núcleos picnóticos rojizos con cromatina difusa (Figura 4). Las "células lacunares" tienen núcleos multilobulados, nucléolos pequeños y abundante citoplasma pálido que a menudo se "retrae" durante la fijación y el corte del tejido, dejando el núcleo en lo que parece ser un espacio vacío (una lacuna) (Figura 4).

Podemos ver todas las diferencias entre las variantes de la célula de Hodgkin en la Figura 5 (Figura 5)

- Las variantes "linfocíticas e histiocíticas" (L&H), a veces denominadas "células de palomitas de maíz" tienen núcleos vesiculares, polilobulados y nucléolos distintos, generalmente periféricos, sin halos perinucleolares (Figura 6). Estas células son características del subtipo predominante de linfocitos nodulares.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

	Classic HL	NLPHL
Pattern	Diffuse, interfollicular, nodular	Nodular, at least in part
Tumor cells	Diagnostic RS cells; mononuclear or lacunar cells	"L&H" or "popcorn" cells
Background	Lymphocytes, histiocytes, eosinophils, plasma cells	Lymphocytes, histiocytes
Fibrosis	Common	Rare
CD15	+	-
CD30	+	-
CD20	-/+	+
CD45	-	+
EMA	-	+
EBV (in RS cells)	+ (~50%)	-
Oct2	-/+	+
BOB.1	-/+	+
Background lymphocytes	T cells > B cells	B cells > T cells
CD57+ Tcells	-	+
Ig genes (single-cell PCR)	Rearranged, clonal, mutated, "crippled", no ongoing somatic hypermutation	Rearranged, clonal, mutated, productive, ongoing somatic hypermutation

Tabla 2 Características morfológicas y de inmunohistoquímicas entre Linfoma Hodgkin clásico y Linfoma Hodgkin con predominio de Linfocitos Nodulares. (Fuente: *© 2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved*).

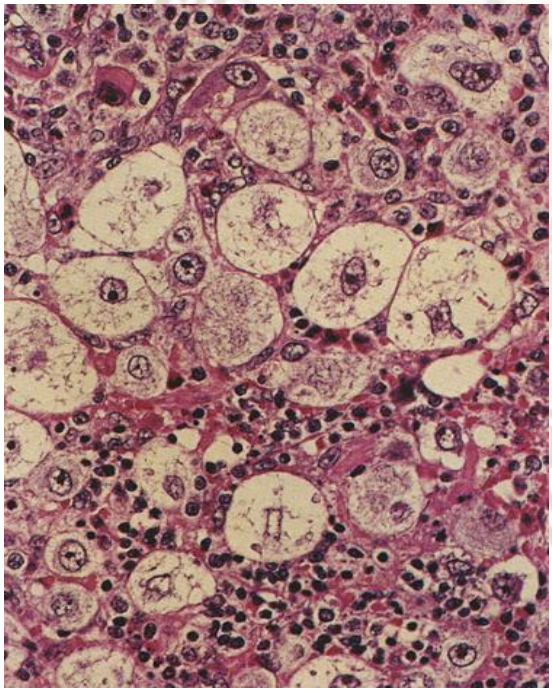


Figura 4. Se observa varias "células lacunares". Se caracterizan por núcleos multilobulados, nucléolos pequeños y abundante citoplasma pálido que a menudo se "retrae" durante la fijación y el corte de los tejidos, dejando el núcleo en lo que parece ser un espacio vacío. Las "células momificadas" son células neoplásicas que contienen citoplasma condensado y núcleos picnóticos rojizos. Una celda de Reed-Sternberg "momificada" se encuentra en la esquina superior izquierda. (*Fuente: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007)*

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Variantes de células neoplásicas del linfoma de Hodgkin.

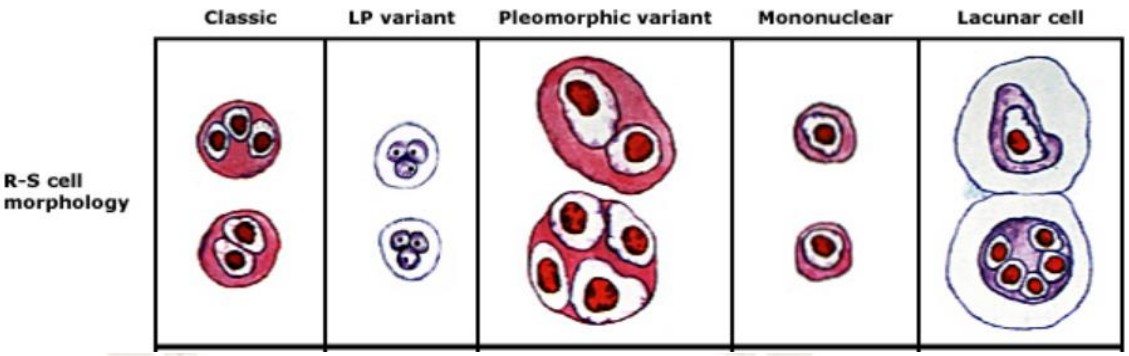


Figura 5. Las variantes de células mononucleares de Reed-Sternberg no son diagnósticas de la enfermedad de Hodgkin. Sin embargo, estas células, en el entorno apropiado, indican la participación en el trabajo de preparación o en la recaída. *(Fuente: Rubin E MD y Farber JL MD. Patología, 3ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. Copyright © 1999 Lippincott Williams & Wilkins).*

En el Linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares, la célula tumoral prevalente es la variante de células de Reed-Sternberg "linfocítica e histiocítica" (L&H), que a menudo tiene un contorno nuclear polipoide que se asemeja a un grano de palomitas de maíz (Figura 6); Las células Reed-Sternberg clásicas con múltiples lóbulos nucleares y nucléolos grandes, similares a la inclusión, son raros o ausentes. Las variantes L&H del subtipo predominante de linfocitos nodulares expresan marcadores de células B, crecen dentro de redes expandidas de células dendríticas foliculares, tienen reordenamientos productivos de genes de inmunoglobulina y muestran evidencia de hipermutación somática en curso de genes de inmunoglobulina (48), características que se asemejan a las células B normales del centro germinal y algunas de sus contrapartes malignas, como las células de linfoma folicular. La retención del subtipo predominante de linfocitos dentro de la categoría el Linfoma Hodgkin se basa en la presencia frecuente de células raras que se asemejan a las células HRS clásicas, el predominio de células reactivas de fondo y ciertas características clínicas (como la respuesta a la terapia) que son más típicas de Linfoma Hodgkin que las de Linfoma no Hodgkin. Un sello morfológico del Linfoma de Hodgkin clásico es la presencia de células de Hodgkin y Reed-Sternberg. Los estudios que utilizan líneas celulares Linfoma de Hodgkin sugieren que las células HRS bi o multi-nucleares resultan de una citocinesis incompleta de células de Hodgkin mononucleares (49). Otra característica sorprendente es que las células de Hodgkin / Reed-Sternberg (HRS) no exhiben los fenotipos típicos de cualquier célula normal.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

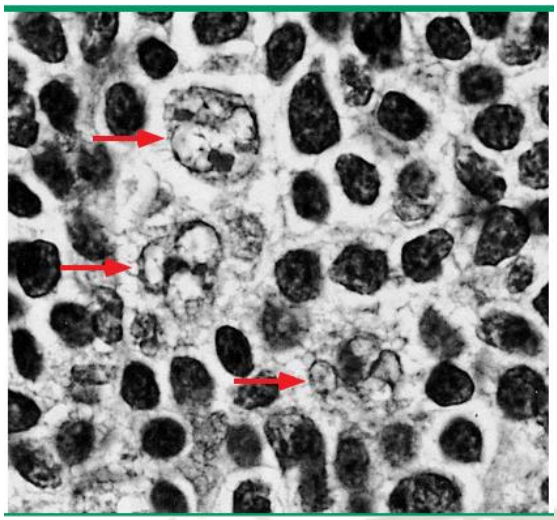


Figura 6. Sección de un ganglio linfático de un paciente con linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares que muestra tres células L&H Hodgkin / Reed-Sternberg (flechas) con contornos nucleares polipoides muy irregulares, que se asemejan a "pop-corn". Estas células se ven en un fondo de pequeños linfocitos. (Fuente: *Atlas of tumor pathology (electronic fascicle). Third series, fascicle 14, 1995, Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology).*

Las tinciones inmunohistoquímicas de rutina para el antígeno leucocítico común (LCA), las células T y los marcadores de células B suelen ser negativos, con la excepción de las tinciones para el marcador de células B PAX5, que es casi siempre débilmente positivo en las células HRS; CD20, otro marcador de células B, también se puede detectar en un subconjunto de células HRS en una minoría significativa de casos (47). El CD15, el marcador de diagnóstico más específico entre los linfomas para las células HRS clásicas, se expresa normalmente en los granulocitos. El otro marcador de diagnóstico más útil, el CD30, no es específico del linaje; con métodos de tinción muy sensibles, la expresión de marcadores de células T puede observarse en algunos casos (47-48).

Ha surgido una imagen más clara de la ontogenia de las células HRS a partir del análisis de genes de receptores de antígenos reorganizados, aislados de células individuales. Dentro de las células linfoides B, los eventos moleculares más específicos del linaje implican la reorganización y la mutación de los genes de inmunoglobulina (50). La mayoría de los pacientes con Linfoma Hodgkin subtipo esclerosis nodular, el subtipo de LH más común, tienen un reordenamiento clonal de los segmentos V, D y J del locus de la cadena pesada de inmunoglobulina (Ig) en las células HRS, una característica de los linfocitos B maduros (50). Aún más revelador, el análisis de secuencia de las regiones

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

VDJ reordenadas ha revelado una alta carga de mutaciones somáticas, lo que generalmente resulta en regiones variables de Ig no funcionales (48). La hipermutación somática de los genes de Ig parece estar restringida normalmente a las células B del centro germinal dentro de los folículos de los órganos linfoides secundarios, lo que sugiere fuertemente que las células HRS de Linfoma Hodgkin clásico generalmente surgen de las células B del centro germinal o post-germinal (48-50).

A pesar de la clara evidencia genética del origen de las células B del centro germinal en la mayoría de los casos de Linfoma de Hodgkin clásico, las células HRS pierden de manera característica las características fenotípicas de las células B del centro germinal. Aunque en hasta el 33 por ciento de los casos de Linfoma de Hodgkin clásico, las células HRS expresan el marcador de células B CD20 (que se ha sugerido en base a algunos (51).

El crecimiento y la supervivencia de las células HRS clásicas están estrechamente ligadas a la activación de la vía de señalización del factor de transcripción del factor nuclear kappa B (NF-kB). La actividad nuclear constitutiva de NF-kB puede tanto prevenir la apoptosis como promover la proliferación celular. El virus de Epstein-Barr (VEB), que se encuentra en las células tumorales de una minoría significativa de casos, expresa proteínas virales como LMP1 que conducen a la activación de NF-kB (44).

La composición del infiltrado de fondo y la morfología de las células neoplásicas varían según el subtipo histológico.

- Esclerosis nodular (NSHL): El Linfoma Hodgkin subtipo esclerosis nodular (NSHL) se caracteriza por un patrón de crecimiento al menos parcialmente nodular, con bandas fibrosas que separan los nódulos (Figura 7 y 8). Puede haber áreas de necrosis y las células de Reed-Sternberg de diagnóstico pueden ser raras. Normalmente, la mayoría de las células neoplásicas son células lacunares, que pueden formar agregados dentro de los centros de los nódulos. El fondo inflamatorio generalmente contiene eosinófilos, macrófagos y neutrófilos.

Se han descrito algunas variantes histológicas de la NSHL:

En algunos casos, las bandas fibrosas pueden estar poco desarrolladas e imperceptibles, lo que dificulta la distinción de otras formas de Linfoma Hodgkin clásico. Este aspecto se ha denominado como la "fase celular" de Linfoma Hodgkin subtipo esclerosis nodular (52).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

El Linfoma Hodgkin subtipo esclerosis nodular sincicial se refiere a los tumores en los que se encuentran células lacunares en agregados grandes prominentes o incluso en hojas, lo que puede conducir a una pérdida focal del patrón esclerótico nodular (Figura 9). Esta variante parece tener un pronóstico similar al subtipo esclerosis nodular típico (53).

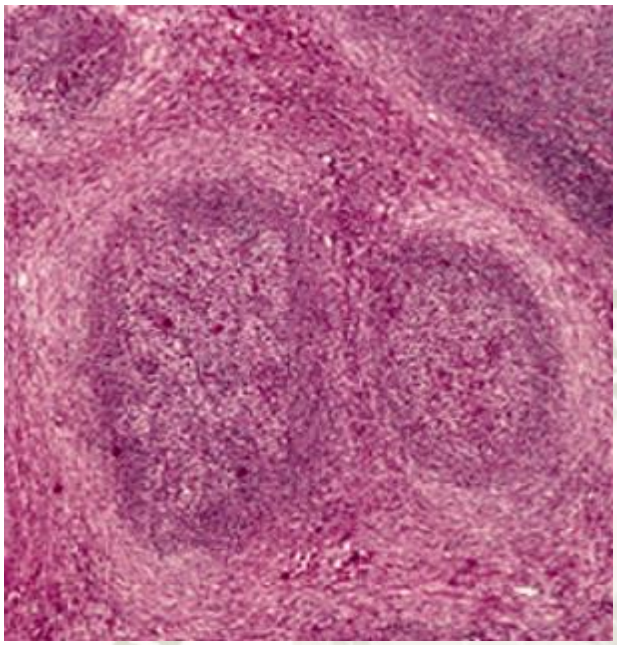


Figura 7. Linfoma Hodgkin subtipo esclerosis nodular (NSHL). Las bandas fibrosas prominentes dividen este ganglio linfático en nódulos. (Fuente: *Atlas of tumor pathology (electronic fascicle). Third series, fascicle 14, 1995, Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology*)

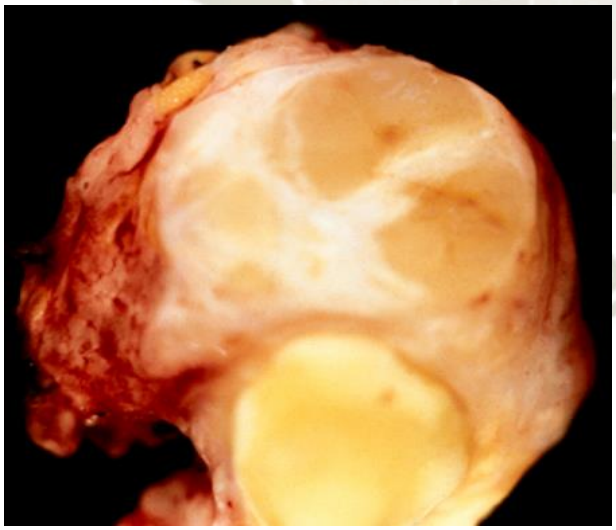


Figura 8. La sección de corte de un ganglio linfático de un paciente con el subtipo de esclerosis nodular del linfoma de Hodgkin muestra una clara separación en nódulos por bandas fibrosas. (Fuente: *Atlas of tumor pathology (electronic fascicle). Third series, fascicle 14, 1995, Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology*)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

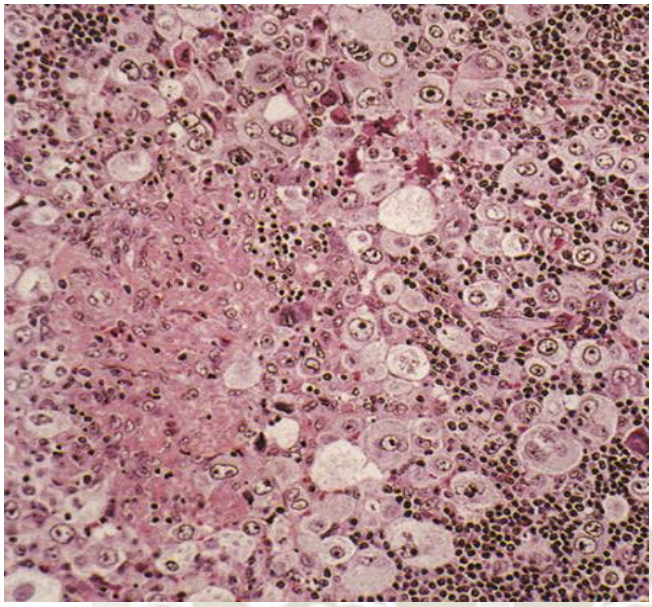


Figura 9. Las láminas de células lacunares se agrupan alrededor de un área central de necrosis en la forma sincicial del Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular. (*Fuente: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007)*

- Celularidad mixta (MCHL): El Linfoma Hodgkin de celularidad mixta (MCHL) es una categoría heterogénea de la LH clásica con un patrón de crecimiento difuso o vagamente nodular sin esclerosis formadora de bandas (Figura 10). Puede haber fibrosis intersticial fina y las células de Reed Sternberg de diagnóstico clásico se identifican fácilmente. El infiltrado de fondo es variable, pero típicamente consta de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y células plasmáticas, como se muestra en el panel izquierdo de la figura (Figura 12) (52).

- Rico en linfocitos (LRHL): El Linfoma Hodgkin rico en linfocitos (LRHL) generalmente tiene un patrón de crecimiento nodular, pero puede ser difuso. Las células de Reed-Sternberg de diagnóstico están presentes, pero también puede haber células de Hodgkin mononucleares y, a veces, células que se parecen a las células linfocíticas e histiocíticas (L&H). El infiltrado de fondo consiste predominantemente en linfocitos, con eosinófilos o neutrófilos raros o nulos (Figura 11).

Algunos casos de Linfoma Hodgkin rico en linfocitos tienen un patrón nodular, que contiene restos de centros germinales regresivos, con células de Reed-Sternberg clásicas y variantes en las zonas del manto y las regiones interfoliculares. Esta entidad se ha denominado LH "folicular" o LHC rico en linfocitos nodulares (54).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

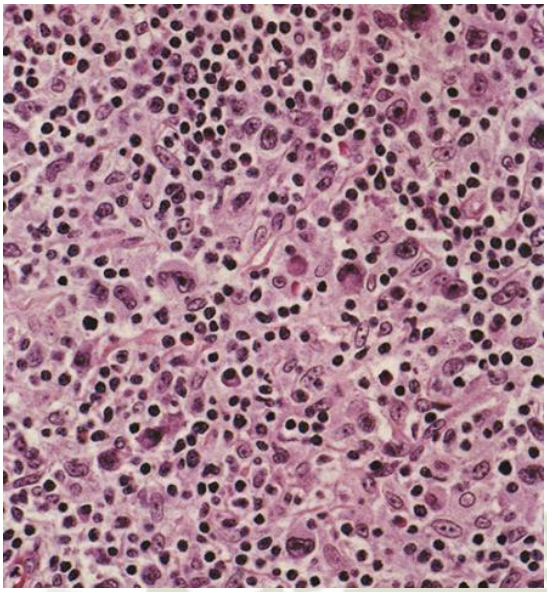


Figura 10. Hay una ausencia de bandas fibrosas en el linfoma de Hodgkin de celularidad mixta. (*Fuente: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007*).

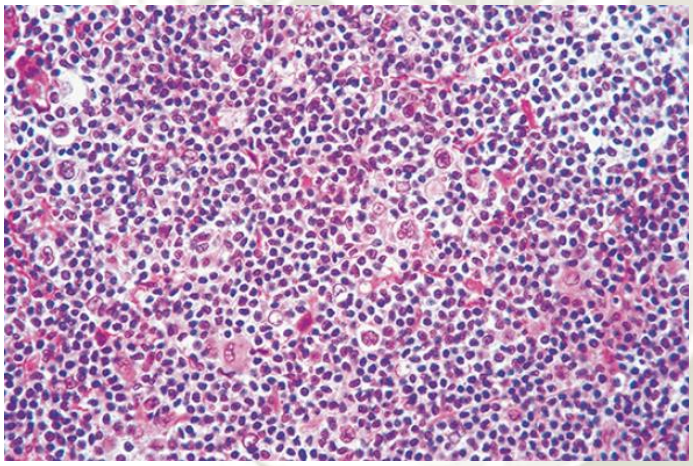


Figura 11. Pocas células de Reed-Sternberg o variantes dentro de una masa de linfocitos. Hematoxilina-Eosina y tinción de azafrán. (*Fuente: Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2009. Copyright © 2009 Lippincott Williams & Wilkins.)*

- Reducción de linfocitos (LDHL): El Linfoma Hodgkin con reducción de linfocitos (LDHL) tiene un patrón de crecimiento difuso y con frecuencia aparece hipocelular, debido a la presencia de fibrosis, necrosis y una escasez de células inflamatorias (Figura 12); Un gran número de células de Reed-Sternberg de diagnóstico y variantes extrañas están presentes, como en el panel derecho de la figura (Figura 12). Pueden estar presentes hojas confluentes de células de Reed-Sternberg; los términos variante "reticular" o "sarcoma de Hodgkin" se han utilizado para describir estos tumores (Figura 13) (52). Esta variante puede ser difícil de distinguir del linfoma anaplásico de células grandes (55).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Inmunofenotipo: la inmunofenotipificación de las células neoplásicas es muy útil para distinguir el Linfoma Hodgkin clásico del Linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL) y otros subtipos de linfoma cómo ya se comentó párrafos arriba (Tabla 1). A pesar de la evidencia molecular convincente de que las células de Reed-Sternberg se derivan del centro germinal o de las células B del centro germinal, estas células generalmente no logran expresar una serie de factores de transcripción que se encuentran en las células B del centro germinal normal y otras neoplasias malignas derivadas de estas células como el linfoma folicular (56).

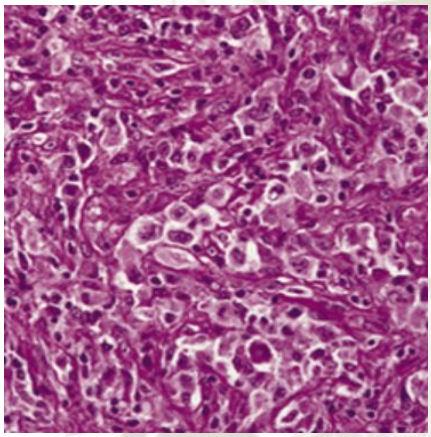


Figura 12. Se observan numerosas células de Reed-Sternberg en un fondo de fibrosis. *(Fuente: Atlas of tumor pathology (electronic fascicle). Third series, fascicle 14, 1995, Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology*).

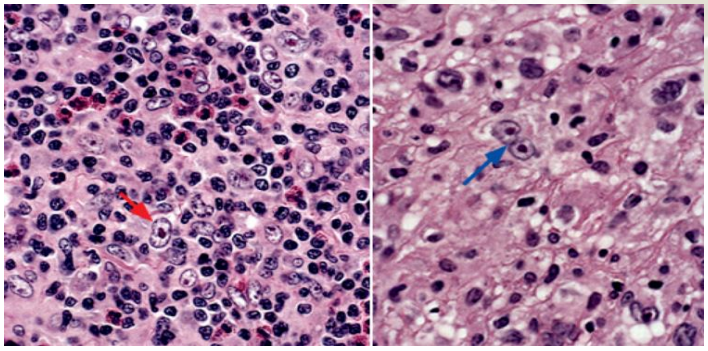


Figura 12. Panel izquierdo: variante de celularidad mixta. El infiltrado de fondo característico de células reactivas (eosinófilos, linfocitos) y células de Reed-Sternberg uninucleadas está presente en este campo (flecha roja). Panel derecho: Variante de agotamiento de linfocitos. Se observa fibrosis difusa y se encuentra presente una célula binucleada de Reed-Sternberg (flecha azul) *(Fuente: Atlas of tumor pathology (electronic fascicle). Third series, fascicle 14, 1995, Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology*).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

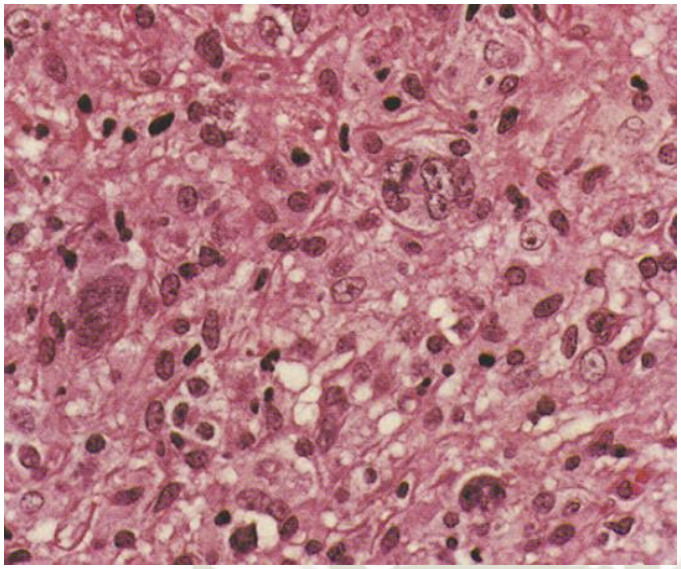


Figura 13. Hay una fibrosis del colágeno de la reticulina alrededor de las células individuales. Aunque las células de Hodgkin parecen atípicas, los resultados de los estudios de inmunofenotipificación fueron característicos del linfoma de Hodgkin en este caso. (*Fuente: Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2009. Copyright © 2009 Lippincott Williams & Wilkins).*

En Linfoma Hodgkin clásico, las células de Reed-Sternberg expresan típicamente CD15 (85% de los casos) y CD30 (prácticamente el 100% de los casos), y generalmente carecen de expresión global de células pan-B (CD19, CD20, CD79a) y células pan-T (CD3, CD7) antígenos (Figura 13 A-B) (57). Sin embargo, aproximadamente el 95% de los casos son débilmente positivos para PAX-5 / BSAP, un factor de transcripción que es un regulador maestro del desarrollo de las células B. Además, muchos casos de Linfoma Hodgkin clásico, tienen expresión de antígeno de células B (CD20 más a menudo que CD79a) en una proporción de las células de Reed-Sternberg; La expresión del antígeno de células B es típicamente variable en intensidad y no está presente en todas las células (58). Entre las formas clásicas de Linfoma Hodgkin, la expresión de CD20 se observa con mayor frecuencia en el subtipo Linfoma Hodgkin rico en linfocitos (54). La expresión de un único antígeno de células T, como el CD4, puede verse ocasionalmente en las células de Reed-Sternberg, pero la Linfoma Hodgkin que expresa múltiples antígenos de células T es rara; estos tumores suelen ser linfomas de células T. Los casos de LH que expresan antígenos de células T tienen tasas inferiores de supervivencia libre de eventos y global en comparación con los tumores negativos para el antígeno de células T (59).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

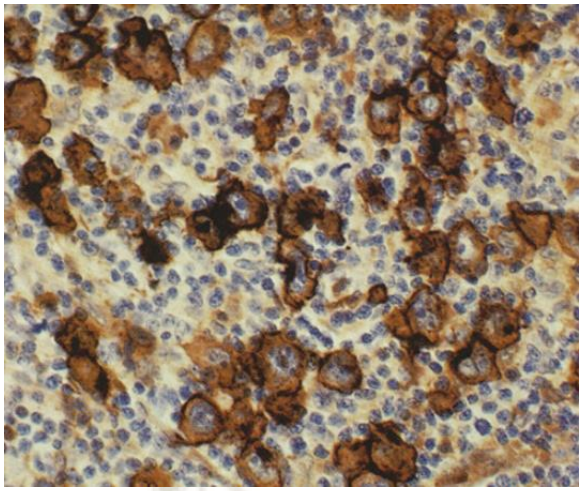


Figura 13A. La inmunotinción para CD30 demuestra una fuerte tinción de membrana y paranuclear, y una tinción citoplasmática más débil, de las células de Hodgkin. (*Fuente: Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2009. Copyright © 2009 Lippincott Williams & Wilkins).*

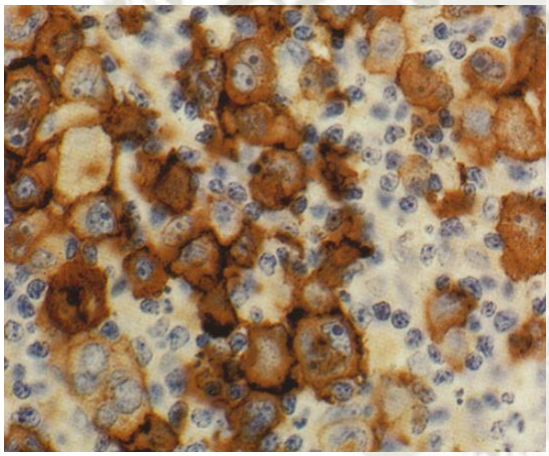


Figura 13B. La inmunotinción para CD15 demuestra una fuerte tinción de membrana y paranuclear de las células de Hodgkin. . (*Fuente: Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2009. Copyright © 2009 Lippincott Williams & Wilkins).*

Además de CD15 y CD30, las células Reed-Sternberg expresan CD25, HLA-DR, ICAM-1, Fascin, CD95 (apo-1 / fas), TRAF1 y ambos CD40 y CD86; estas últimas son moléculas asociadas con la activación de las células B y la interacción de las células T (60) Las células T que rodean las células de Reed-Sternberg expresan tanto el ligando CD40 como el CD28, el ligando para CD86 (60). Las células de Reed-Sternberg de Linfoma Hodgkin clásico también expresan a menudo PD-L1 y / o PD-L2, ligandos para el receptor PD-1. La activación de PD-1 conduce al "agotamiento" y la inactivación de las células T efectoras y se cree que tiene un papel importante en la inmunoevasión de las células de Reed-Sternberg del sistema inmunitario del huésped, lo que proporciona una

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

justificación para el tratamiento de pacientes con inhibidores de la PD L1 / PD-1 Eje de señalización (61). CD83 puede ser un marcador de diagnóstico útil, ya que está altamente expresado en líneas celulares HL y, con intensidad variable, en aproximadamente el 80 por ciento de las células Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS). CD83 puede contribuir al microambiente inmunosupresor de HL, debido a que la transferencia de CD83 de las células HRS a las células T (a través de la trogocitosis) se correlacionó con una mayor expresión de PD-1 en las células T (62).

2.1.6 Etiología

No existe una etiología determinada pero se han descrito algunos factores de riesgo que hacen que una persona sea más propensa a padecer Linfoma de Hodgkin, aunque no siempre está exactamente claro cómo estos factores podrían aumentar el riesgo.

Por ejemplo, algunos investigadores creen que la infección por el virus Epstein-Barr puede a veces provocar cambios en el ADN de los linfocitos B. Esto origina el desarrollo de células Reed-Sternberg, que son las células cancerosas en el linfoma de Hodgkin. (60,63)

Se han descrito muchos cambios genéticos en las células Reed-Sternberg que ayudan a las células a crecer y a dividirse o a vivir por más tiempo de lo que deberían hacerlo. Las células Reed-Sternberg también producen sustancias llamadas citocinas, las cuales atraen a muchas otras células en el ganglio linfático, lo que causa el agrandamiento del mismo. A su vez, estas células no cancerosas liberan sustancias que a su vez ayudan al crecimiento de las células Reed-Sternberg.(4, 10)

2.1.7 Fisiopatología

El linfoma de Hodgkin (LH, anteriormente llamado enfermedad de Hodgkin) es una neoplasia caracterizada por la presencia de células clonales malignas de Hodgkin / Reed-Sternberg (HRS) en un fondo celular reactivo compuesto por números variables de granulocitos, macrófagos, células plasmáticas y linfocitos. Históricamente, las células HRS han sido enigmáticas y difíciles de estudiar, ya que a menudo constituyen menos del 1 por ciento de las células en los tejidos afectados. Los problemas patógenos centrales en HL son: el origen de las células HRS, la identidad de los eventos subyacentes a la transformación de las células HRS y la naturaleza de las señales que producen la respuesta tisular intensa y característica. (63,64)

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- Mecanismos de tumorogénesis

Un mecanismo que está firmemente relacionado con el crecimiento y la supervivencia de las células clásicas de Hodgkin / Reed-Sternberg (HRS) es la activación del factor nuclear kappa B (NF-kB) vía de señalización del factor de transcripción. NF-kB abarca una familia de proteínas que consiste en homodímeros y heterodímeros de productos de genes relacionados con la oncoproteína v-rel. La activación de NF-kB juega un papel importante en muchas respuestas inmunes normales, incluidas las que involucran células B, y se ha visto implicada en muchas formas de neoplasia humana. La mayoría de las células en reposo no tienen NF-kB nuclear porque una o más proteínas inhibidoras que pertenecen a la familia I kappa B (IkB) secuestran NF-kB en el citoplasma. Sin embargo, una serie de estímulos celulares conducen a la fosforilación, ubiquitinación y posterior degradación de IkB, que permite que los factores NF-kB viajen al núcleo y activen la transcripción de genes diana.

Se encuentran dos tipos principales de heterodímeros de NF-kB en células B maduras normales, NF-kB1 / c-REL y NF-kB1 / REL-A. Tanto los heterodímeros c-REL como REL-A son sensibles a la inhibición por IkBa. Las pocas líneas celulares HRS derivadas de los linfomas de Hodgkin (HL) clásicos tienen niveles elevados de NF-kB1 / c-REL y NF-kB1 / REL-A, un hallazgo consistente con una alteración general en la regulación de NF-kB activación. A pesar de las similitudes estructurales de los diversos miembros de la familia NF-kB, c-REL es único en su capacidad para promover la transformación de linfocitos, y su acumulación nuclear probablemente contribuye a la transformación de las células HRS.

- Activación del factor nuclear kappa B (NF-kB): La primera evidencia de un papel de NF-kB en HL proviene de la demostración de la actividad de unión constitutiva del ADN de NF-kB en el núcleo de varias líneas de células HL y en células HRS primarias de un paciente. Esta actividad nuclear constitutiva puede prevenir la apoptosis y promover la proliferación celular. Existen al menos tres mecanismos por los que puede producirse una mayor actividad de NF-Kb:

- Mutación o pérdida de IkB u otros reguladores negativos de NF-kB
- Actividad constitutiva de las quinasas que se dirigen a IkB para la degradación
- Modificación de NF-kB que resulta en insensibilidad a la inhibición por IkB

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- Amplificación del oncogén REL (que codifica NF-kB) secundario a ganancias cromosómicas que afectan al brazo corto del cromosoma (60)

2.1.8 Manifestaciones Clínicas

- Presentación típica y tempo de la enfermedad: La mayoría de los pacientes con Linfoma Hodgkin clásico (LHc) presentan una enfermedad manifiesta, con mayor frecuencia como un ganglio linfático agrandado asintomático o una masa en la radiografía de tórax que se descubre accidentalmente. Sin embargo, los síntomas y signos de presentación pueden ser relativamente inespecíficos y más compatibles con la infección que las enfermedades malignas. La presentación oculta de Linfoma Hodgkin es inusual, pero la incidencia de enfermedad clínicamente oculta ha sido una influencia importante en el desarrollo de estrategias terapéuticas (65).

El tempo de la enfermedad en la presentación es variable. Los síntomas B (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso) están presentes durante semanas o meses, aunque otros síntomas como fatiga o linfadenopatía pueden presentarse durante muchos meses. Las masas mediastínicas pueden ser bastante grandes antes de provocar incomodidad o síntomas respiratorios, lo que sugiere que no se trata de un tumor de crecimiento rápido. En los pacientes a los que se sigue después del tratamiento, se puede observar evidencia de recurrencia en las imágenes dentro de tres a seis meses, pero puede ser más prolongado antes de que haya evidencia clínica de la enfermedad. (65)

- Linfadenopatía asintomática

Linfoma Hodgkin se presenta como una masa indolora en aproximadamente el 70% los casos. El ganglio linfático involucrado es generalmente no sensible con una consistencia gomosa. El sitio más comúnmente involucrado es en el cuello, ya que del 60 al 80% de los pacientes tienen ganglios cervicales y / o supraclaviculares agrandados. Los ganglios agrandados se encuentran en la axila en 10 a 20% de los pacientes, y los ganglios inguinales están involucrados en 6 a 12% (65-66).

Aunque no se detecta en el examen físico, los ganglios mediastínicos están involucrados en 60 a 70% de los casos en la presentación, y los ganglios retroperitoneales en 25%. La

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

linfadenopatía infradiafragmática exclusiva es infrecuente y ocurre en menos del 10% de los pacientes (66).

- **Masa Mediastinal**: Una segunda presentación común es el descubrimiento de una masa mediastínica en la radiografía de tórax de rutina. La masa puede ser bastante grande sin producir síntomas locales. Con menos frecuencia, la masa produce síntomas inespecíficos como dolor torácico retroesternal, tos o dificultad para respirar. Los pequeños derrames pericárdicos o pleurales son raros, excepto en pacientes con enfermedad mediastínica voluminosa. La obstrucción de la vena cava superior también es rara (65).

Entre los pacientes con enfermedad en estadio temprano, la adenopatía mediastínica grande (definida como más de un tercio del mayor diámetro intratorácico de la pared torácica o 10 cm en dimensión transversal) es un factor pronóstico adverso (66).

- **Síntomas sistémicos**: Una proporción significativa de pacientes con Linfoma Hodgkin desarrolla síntomas sistémicos antes del descubrimiento de la linfadenopatía. Los síntomas típicos, llamados síntomas B, incluyen fiebre (> 38 °C), sudores nocturnos y pérdida de peso. También se pueden ver fatiga y prurito, pero no son síntomas B clásicos.

- **Síntomas B:** Están presentes en menos de 20 por ciento de los pacientes con estadio I - II y hasta el 50 por ciento de los pacientes con enfermedad avanzada. Entre estos últimos, los grupos de pacientes que tienen síntomas B tienen una reducción modesta en la supervivencia (67).

Los síntomas B sistémicos se han definido formalmente de la siguiente manera:

- Fiebre: temperatura persistente> 38 ° C (> 100.4 ° F)
- Pérdida de peso: pérdida inexplicable de> 10 por ciento del peso corporal en los últimos seis meses
- Sudores: la presencia de sudores nocturnos empapados

La fiebre es similar a la asociada a la infección; es más notable por la noche y se vuelve más severo y continuo con el tiempo. La fiebre de Pel-Ebstein es la fiebre intermitente característica, aunque infrecuente, asociada con Linfoma Hodgkin. Se repite a intervalos variables de varios días o semanas y dura de una a dos semanas antes de menguar (68).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- Prurito: El prurito puede ser un síntoma inicial importante, que precede al diagnóstico de Linfoma Hodgkin por meses o incluso un año o más (65). El prurito ocurre temprano en aproximadamente 10 a 15 por ciento de los pacientes, pero muchos pacientes experimentan prurito en algún momento durante el curso de la enfermedad. Por lo general, se generaliza y ocasionalmente es lo suficientemente grave como para causar rasguños intensos y excoriaciones. El prurito severo, pero no leve, es un signo de mal pronóstico (65-66).

- Otros síntomas inespecíficos y síndromes paraneoplásicos: En pacientes ocasionales, el Linfoma Hodgkin se presenta con una variedad de síntomas inespecíficos que reflejan la afectación orgánica o síndromes paraneoplásicos.

- Enfermedad intraabdominal: La linfadenopatía retroperitoneal puede provocar molestias y dolor en las regiones paravertebrales o del lomo, particularmente en posición supina. Otros pacientes presentan hinchazón abdominal debido a esplenomegalia, hepatomegalia o, en raras ocasiones, ascitis. La enfermedad intraabdominal avanzada puede asociarse con obstrucción ureteral o compresión de la vena renal (65).

- Enfermedad hepática colestásica: La ictericia o insuficiencia hepática con colestasis intrahepática es una presentación extremadamente inusual de Linfoma Hodgkin .En una serie de 421 pacientes, por ejemplo, seis (1,4%) presentaron anomalías hepáticas que dieron lugar a una biopsia hepática y al posterior diagnóstico de Linfoma Hodgkin; todos tenían fiebre, cuatro tenían ictericia franca con o sin elevaciones moderadas de aminotransferasas séricas, y uno tenía insuficiencia hepática; ninguno tenía prurito. La insuficiencia hepática fulminante también puede ocurrir como una manifestación paraneoplásica sin infiltración hepática (69).

- Dolor inducido por el alcohol: en raras ocasiones, los pacientes con Linfoma Hodgkin se quejan de dolor intenso después de la ingestión de alcohol (65,66). El dolor generalmente ocurre dentro de unos pocos minutos después de la ingestión de incluso una pequeña cantidad de alcohol y se localiza en las áreas involucradas por Linfoma Hodgkin. Ocurre más a menudo en sitios de afectación ósea, pero también puede ocurrir en sitios de linfadenopatía. En una serie de 35 pacientes con dolor inducido por el alcohol,

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

la histología predominante fue la esclerosis nodular (70). El mecanismo es desconocido (65,70).

- Lesiones cutáneas: Una variedad de lesiones cutáneas se han asociado con Linfoma Hodgkin. Estos incluyen ictiosis, acroqueratosis (síndrome de Bazex), urticaria, eritema multiforme, eritema nodoso, lesiones necrosantes, hiperpigmentación e infiltración cutánea (65).

- Síndromes neurológicos: El Linfoma Hodgkin que afecta al sistema nervioso central es un evento raro que ocurre a una frecuencia entre 0.02 y 0.5 por ciento (65,66).

- Síndrome Nefrótico: El síndrome nefrótico puede aparecer como un síndrome paraneoplásico en pacientes con Linfoma Hodgkin en estadio temprano, posiblemente debido a la secreción de una linfocina tóxica, como la IL-13. El patrón patológico habitual es el de cambio mínimo, pero también puede ocurrir glomeruloesclerosis focal y segmentaria, que representa una manifestación más grave del mismo proceso patológico (65,66)

Patrones de presentación de enfermedades

Se acepta ampliamente que el Linfoma de Hodgkin comienza en un solo sitio dentro del sistema linfático, generalmente un ganglio linfático, y luego progresa a ganglios linfáticos adyacentes a través de canales linfáticos antes de diseminarse a sitios y órganos distantes no adyacentes. La diseminación no contigua y la distribución hematológica son más comunes con la enfermedad recurrente. Es probable que el Linfoma Hodgkin pueda diseminarse a través del conducto torácico, posiblemente en cualquier dirección, sin la participación clínica del mediastino. (70) Los estudios clínicos de la distribución de la enfermedad han respaldado este concepto, particularmente en pacientes más jóvenes con subtipos histológicos clásicos de la enfermedad. Una serie, por ejemplo, evaluó 100 pacientes en un momento en que la estadificación quirúrgica se realizó de forma rutinaria, lo que permite la documentación de los patrones de distribución de la enfermedad (71). Como ejemplos:

Es raro tener Linfoma Hodgkin en el cuello y la parte inferior del abdomen sin enfermedad en la parte superior del abdomen.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Es inusual tener afectación axilar bilateral sin enfermedad en las áreas del cuello inferior.

Es extremadamente inusual tener infiltración hepática o de médula ósea sin enfermedad en el bazo.

Es poco común tener enfermedad pulmonar en la presentación sin LH presente dentro de los ganglios linfáticos hiliares, generalmente en el lado ipsilateral (65).

- Variación por histología: El patrón de la enfermedad en la presentación parece estar asociado con ciertos subtipos histológicos. Esto fue ilustrado en un estudio detallado de 719 pacientes con Linfoma Hodgkin que se sometieron a laparotomía de estadificación; los siguientes patrones fueron notados (66):

La mayoría de los pacientes con Linfoma Hodgkin nodular con predominio de linfocitos presentaba enfermedad periférica localizada a menudo en la parte superior del cuello, mientras que los pacientes con subtipo de linfocito reducido generalmente presentaban compromiso ganglionar abdominal y a menudo tenían enfermedad extraganglionar.

La mayoría de los pacientes con histología de esclerosis nodular tenían enfermedad por encima del diafragma y afectación del nodo mediastinal.

La enfermedad en el hígado se observó con mayor frecuencia en pacientes con la celularidad mixta o subtipos de linfocitos y síntomas sistémicos.

El Linfoma Hodgkin clásico con depleción de linfocitos es el subtipo menos común de Linfoma Hodgkin clásico y representa menos del 1 por ciento de los casos. Este subtipo parece tener un patrón de presentación diferente al de los otros subtipos histológicos. En un análisis de 12.155 pacientes incluidos en estudios prospectivos, los 84 pacientes con histología deplecionada con linfocitos tenían más probabilidades de presentar enfermedad en estadio avanzado (74 vs 42 por ciento) y síntomas B sistémicos (76 vs 41 por ciento) en comparación con pacientes con otros histologías (66)

2.1.9 Diagnóstico

- Historial y examen físico: El historial debe determinar la presencia o ausencia, la duración y la gravedad de los síntomas sistémicos que pueden estar asociados con el Linfoma de Hodgkin (LH), como fiebre inexplicable, sudoración, especialmente durante

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

la noche, pérdida de peso, prurito y al dolor inducido por el alcohol. Otros factores que deben determinarse incluyen el estado de rendimiento, antecedentes de malignidad previa (incluidos otros linfomas), tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia, enfermedad inmunosupresora previa (por ejemplo, VIH) y antecedentes familiares de LH u otros linfoproliferativos, mieloproliferativos o neoplasias del tejido (65).

El estado del rendimiento debe registrarse inicialmente y en cada visita posterior. Las dos herramientas más utilizadas son la escala de estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y la escala del estado de rendimiento de Karnofsky (Tabla 3A-B). Se debe realizar un examen físico cuidadoso y completo con atención al tamaño y número de ganglios linfáticos periféricos y la presencia de esplenomegalia. Debe examinarse el anillo de Waldeyer (amígdalas, base de la lengua, nasofaringe), especialmente en pacientes con enfermedad de cuello alto (66).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Zubrod, World Health Organization) performance scale

Performance status	Definition
0	Fully active; no performance restrictions.
1	Strenuous physical activity restricted; fully ambulatory and able to carry out light work.
2	Capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about >50% of waking hours.
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair >50% of waking hours.
4	Completely disabled; cannot carry out any self-care; totally confined to bed or chair.

Tabla 3A. Escala ECOG *(Fuente: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.)*

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Karnofsky Performance Status scale

Value	Level of functional capacity	Definition
100	Normal, no complaints, no evidence of disease	Able to carry on normal activity and to work; no special care needed
90	Able to carry on normal activity, minor signs or symptoms of disease	
80	Normal activity with effort, some signs or symptoms of disease	
70	Cares for self, unable to carry on normal activity or to do active work	Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; various degrees of assistance needed
60	Requires occasional assistance but is able to care for most needs	
50	Requires considerable assistance and frequent medical care	
40	Disabled, requires special care and assistance	Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly
30	Severely disabled, hospitalization is indicated although death is not imminent	
20	Hospitalization is necessary, very sick, active supportive treatment necessary	
10	Moribund, fatal processes progressing rapidly	
0	Dead	

Tabla 3B. Escala de Rendimiento de Karnofsky. *(Fuente: © 2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.)*

- Evaluación

El diagnóstico de Linfoma Hodgkin se realiza mediante la evaluación del tejido afectado, generalmente una biopsia de ganglio linfático. Se prefieren las biopsias por escisión y las biopsias con aguja gruesa pueden ser adecuadas en casos seleccionados, pero la aspiración con aguja fina sola no proporciona suficiente tejido o información sobre la composición estructural del ganglio linfático para proporcionar un diagnóstico preciso. La evaluación del material de la biopsia debe incluir tanto la microscopía de luz de rutina como el análisis del inmunofenotipo con Inmunohistoquímica. Dado que las células de Reed-Sternberg son raras, las pruebas genéticas son difíciles y no se usan de manera clínica (57).

Si bien los casos típicos se pueden diagnosticar según los hallazgos de microscopía de luz de rutina, se ha convertido en una práctica estándar para llevar a cabo la inmunofenotipificación confirmatoria. El análisis del inmunofenotipo de las células neoplásicas y el infiltrado de fondo ha ayudado a definir mejor la Linfoma Hodgkin y sus subtipos. También es a menudo crítico para hacer la distinción entre el linfoma de células

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

B grandes y ricos en células Linfoma Hodgkin y linfoma de células grandes anaplásicas, dos linfomas no Hodgkin agresivos morfológicamente similares que se tratan de manera diferente al Linfoma Hodgkin (57).

- Diagnóstico

El Linfoma Hodgkin clásico se define por la presencia de células de Reed-Sternberg en un fondo inflamatorio que contiene un número variable de linfocitos pequeños, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos, células plasmáticas, fibroblastos y fibras de colágeno. Las características morfológicas también determinan los diversos subtipos de Linfoma Hodgkin clásico.

Las células Reed-Sternberg de Linfoma Hodgkin clásico expresan típicamente CD15 y CD30, BSAP / PAX5, expresan variablemente CD20 y no expresan CD3 o CD45 (Tabla 2). La falla en la detección de CD15 no excluye un diagnóstico de Linfoma Hodgkin; sin embargo, la ausencia tanto de CD15 como de CD30 y la expresión de CD20 deberían inducir a un nuevo examen de los portaobjetos y considerar el Linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL) o una variante inusual de linfoma no Hodgkin de células B grandes (LNH) (por ejemplo, histiocito / T linfoma difuso rico en células grandes de células B). La expresión de los antígenos de las células T es inusual, y debería provocar tanto una nueva revisión de las diapositivas como el análisis genético molecular del gen del receptor de las células T para descartar un Linfoma no Hodgkin de células T. La citometría de flujo puede ayudar a diferenciar entre Linfoma Hodgkin clásico, Linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares y linfoma de células B grandes ricas en histiocitos de células T en función de la presencia de poblaciones de células T específicas en el infiltrado inflamatorio reactivo (63). Sin embargo, se requiere una biopsia de tejido para la confirmación y el diagnóstico final.

- Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial del Linfoma Hodgkin clásico incluye el Linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares y las variedades de linfoma no Hodgkin que pueden tener presentaciones clínicas o morfología similares:

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- Linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares: Linfoma Hodgkin rico en linfocitos (LRHL) y Linfoma Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL) pueden tener una presentación clínica similar con un predominio de la enfermedad en estadio temprano, la enfermedad no voluminoso, y una ausencia de síntomas B. Además, pueden tener características morfológicas similares, incluida la presencia de células de Reed-Sternberg y variantes en un fondo de células B pequeñas. Algunos casos de LRHL pueden incluso contener células que se parecen a las células de Reed-Sternberg linfocíticas e histiocíticas (L&H), que suelen ser prominentes en los casos de NLPHL (Figura 14).

La característica distintiva clave entre LRHL y NLPHL es el inmunofenotipo de las células malignas (Tabla 1). A diferencia de NLPHL, las células malignas LRHL tienen el perfil inmunofenotípico de y Linfoma Hodgkin clásico. Además, aproximadamente el 40% de los LRHL son positivos para el virus de Epstein-Barr (VEB), mientras que el NLPHL es negativo para el VEB (31-32).

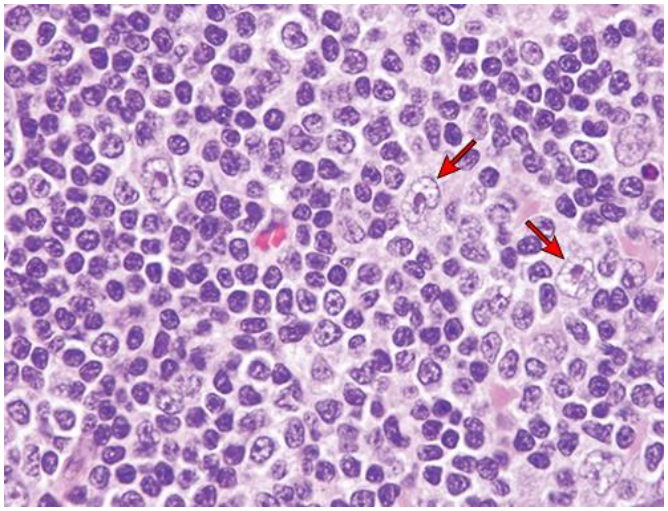


Figura 14. En este campo se pueden ver grandes células L&H multilobadas. La mayoría de las células L&H en este caso tenían nucléolo eosinófilos distintos o prominentes, a diferencia de las células clásicas de "palomitas de maíz". Tinción de hematoxilina y eosina. (*Fuente: Joachim's Lymph Node Pathology, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. Copyright © 2009 Lippincott Williams & Wilkins).*

- Linfoma anaplásico de células grandes: La variante reticular de Linfoma Hodgkin con depleción de linfocitos (LDHL) puede ser difícil de distinguir del linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) (55). En el pasado, a algunos pacientes se les diagnosticó una

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

variante de ALCL similar a Linfoma Hodgkin subtipo esclerosis nodular, originalmente llamada LAC relacionada con Hodgkin, y luego llamada LACL como Hodgkin (ALCL-HL) en la clasificación REAL. Este subtipo se definió por tener características arquitectónicas de Linfoma Hodgkin (nodularidad y esclerosis) pero características citológicas de ALCL (láminas de células neoplásicas e infiltración sinusoidal).

El consenso actual es que la mayoría de estos casos se pueden resolver mediante una combinación de características morfológicas e inmunofenotípicas como: Linfoma de Hodgkin (CD15 +, CD30 +, PAX / BSAP +, antígeno de células T, ALK-) o Linfoma anaplásico de células grandes (CD15-, CD30 +, PAX5 / BSAP-, antígeno de células T +/-, ALK +/-)

Por lo tanto, esta categoría separada ha sido eliminada de la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (11). No obstante, hay casos ocasionales en los que la combinación de morfología, inmunofenotipo e incluso estudios genéticos puede no resolver ALCL y LH con certeza.

- Linfoma difuso de células B grandes: Linfoma Hodgkin subtipo esclerosis nodular y un subtipo distintivo de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma mediastínico primario de células B (PMBL), comparten muchas características clínicas y patológicas. Ambas son más comunes en mujeres jóvenes y presentan una masa mediastínica. En la biopsia, los PMBL pueden tener células que se parecen a las células neoplásicas de Reed-Sternberg del Linfoma Hodgkin. Además, el perfil de expresión génica ha mostrado una similitud entre las dos entidades (64).

El inmunofenotipo puede ayudar a distinguir PMBL de Linfoma Hodgkin en la mayoría de los casos. En el Linfoma Hodgkin clásico, las células neoplásicas de Reed-Sternberg expresan CD15 y CD30, pocos o ningún antígeno de células B (típicamente solo en un subconjunto de células) y carecen de antígenos de células pan-T. En contraste, las células PMBL normalmente expresan antígenos de células pan-B, tienen una expresión débil de CD30 y rara vez expresan CD15. Además, en los casos EBV negativos, la expresión de fascin en las células de Reed-Sternberg puede ayudar a distinguir el Linfoma Hodgkin clásico de la DLBCL (64).Hay casos ocasionales que combinan características de PMBL

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

y HL. Tales casos están etiquetados como "linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre el DLBCL y el linfoma de Hodgkin clásico"(64). Además, el Linfoma Hodgkin debe diferenciarse del linfoma de células B grandes y ricos en histiocitos de células T (THRLBCL). THRLBCL ocurre más comúnmente en hombres de mediana edad. Al igual que en Linfoma Hodgkin, las células tumorales a menudo comprenden una fracción menor de la celularidad total. La distinción de Linfoma Hodgkin generalmente no es difícil, ya que las células B malignas en THRLBCL usualmente tienen un inmunofenotipo similar al típico DLBCL (por ejemplo, positivo para marcadores de células pan-B y negativo para CD15, CD30 y VEB) (64).

2.1.10 Evaluación previa al tratamiento

Para tratar mejor a los pacientes con linfoma de Hodgkin, la evaluación inicial debe establecer el subtipo histológico preciso, la extensión y los sitios de la enfermedad y el estado funcional del paciente. Se debe hacer una correcta estadificación que sientes las bases para un correcto tratamiento.

- Estadificación y pronóstico del Linfoma de Hodgkin

Una vez que se realiza un diagnóstico de Linfoma de Hodgkin se determina el estadio clínico de la enfermedad para guiar el tratamiento y actuar como una medida del pronóstico. Los objetivos principales de la estadificación son medir la extensión de la enfermedad y los factores pronósticos asociados, y definir las manifestaciones de la enfermedad que pueden reevaluarse durante y después del tratamiento para determinar la efectividad de la terapia. La estadificación también desempeña un papel importante en la comparación de tratamientos entre los estudios (72).

El sistema de estadificación TNM (metástasis del nodo tumoral) que se usa generalmente para los tumores sólidos no es aplicable al linfoma, ya que se basa en el concepto de tumor primario y metástasis. En cambio, el sistema de estadificación utilizado para el Linfoma de Hodgkin es una clasificación anatómica, que se basa en el concepto de que el LH se propaga en un patrón predecible de enfermedad contigua. El Linfoma de Hodgkin comienza en un solo sitio dentro del sistema linfático, generalmente un ganglio

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

linfático, y luego avanza a los ganglios linfáticos adyacentes a través de los canales linfáticos antes de diseminar a sitios y órganos distantes no adyacentes (73).

Los pacientes con Linfoma de Hodgkin se clasifican de acuerdo con el sistema de estadificación Ann Arbor con modificaciones de Cotswold (73). Este es un sistema de cuatro etapas (etapas I a IV). El sistema de estadificación Ann Arbor original se desarrolló en 1974 y se basó principalmente en el uso de laparotomía y linfangiografía de estadificación (72). En 1988, las modificaciones de Cotswold agregaron información valiosa sobre la presencia de enfermedad voluminosa y la eficacia de los estudios de imagen para la estadificación (Tabla 4). En 2014, la clasificación de Lugano propuso nuevas revisiones para aclarar el papel de la tomografía por emisión de positrones (PET) y definir mejor la participación extranodal (73).

Para fines de tratamiento, los casos de LH se clasifican comúnmente como enfermedad en etapa temprana (etapa I a II) o enfermedad en etapa avanzada (etapa III a IV). Los pacientes con LH en etapa temprana se estratifican en subgrupos favorables y desfavorables (72).

Etapa I : afectación de una sola región de los ganglios linfáticos (p. Ej., Cervical, axilar, inguinal, mediastinal) o estructura linfoide como el bazo, el timo o el anillo de Waldeyer.
Etapa II : afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos o estructuras de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma. Los nódulos hiliares deben considerarse "lateralizados" y cuando están involucrados en ambos lados, constituyen una enfermedad en estadio II. Con el propósito de definir el número de regiones anatómicas, toda la enfermedad nodal dentro del mediastino se considera una región única de ganglios linfáticos, y la participación hiliar constituye un sitio adicional de participación. El número de regiones anatómicas debe indicarse mediante un subíndice (por ejemplo, II-3).
Etapa III : afectación de las regiones de los ganglios linfáticos o estructuras linfoides en ambos lados del diafragma. Esto puede subdividirse en el estadio III-1 o III-2: el estadio III-1 se usa para pacientes con afectación del bazo o de los nodos hiliares, celíacos o portales esplénicos; y el estadio III-2 se utiliza para pacientes con afectación de los ganglios paraaórticos, ilíacos, inguinales o mesentéricos.
Etapa IV : afectación difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extranodales más allá de la designada E, con o sin afección asociada de los ganglios linfáticos.

Tabla 4. Clasificación de Lugano para la estadificación de los linfomas (derivada de la estadificación de Ann Arbor con modificaciones de Cotswolds) *(Fuente: Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, y otros. Recomendaciones para la evaluación inicial, la estadificación y la evaluación de la respuesta del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: la clasificación de Lugano. J Clin Oncol 2014; 32: 3059).*

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

- Sistema de clasificación de Ann Arbor

El sistema de clasificación de Ann Arbor con modificaciones de Cotswolds es el sistema de estadificación actual utilizado para pacientes con Linfoma Hodgkin (72). Aunque se han propuesto nuevas revisiones en una reunión en Lugano (es decir, la clasificación de Lugano), las revisiones propuestas son controvertidas y no son ampliamente aceptadas (72). Los pacientes se clasifican por etapas utilizando información de un examen clínico y estudios de imagen. Se colocan en una de las cuatro etapas, según los sitios de participación, y se les asignan números y letras que designan el número de regiones de ganglios linfáticos involucradas y la presencia o ausencia de síntomas sistémicos o de enfermedad voluminosa o extendida (Tabla 4). Para estos fines, las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran tejido nodal.

● Etapa I: afectación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (I E) sin afectación ganglionar. Una sola región de ganglios linfáticos puede incluir un nodo o un grupo de nodos adyacentes.

● Etapa II: afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma solo (II) o con afectación de un órgano o tejido extralinfático contiguo y limitado (II E).

● Etapa III: afectación de las regiones de los ganglios linfáticos o estructuras linfoides en ambos lados del diafragma.

● Etapa IV: afectación extralinfática no contigua adicional, con o sin afectación linfática asociada.

Todos los casos están subclasificados para indicar la ausencia (A) o la presencia (B) de uno o más de los siguientes tres síntomas sistémicos: fiebre inexplicable a más de 101 ° F (38.3 ° C), sudoración nocturna o pérdida de peso inexplicable que excede 10 por ciento del peso corporal durante los seis meses anteriores al diagnóstico. La fatiga, el prurito y el dolor inducido por el alcohol no se consideran síntomas B, pero deben tenerse en cuenta (72).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

El subíndice "X" se usa si hay una enfermedad voluminosa y se debe indicar el tamaño de la enfermedad voluminosa. No se utilizan subíndices en ausencia de volumen. Los criterios para la enfermedad voluminosa utilizada con fines de tratamiento se analizan con más detalle a continuación. El subíndice "E" se usa si se documenta una extensión extranodal limitada. La enfermedad extranodal más extensa se designa en la etapa IV (72).

Se considera que los pacientes con enfermedad en etapa III o etapa IV tienen enfermedad en etapa avanzada. Se considera que los pacientes con enfermedad en etapa I o etapa II tienen enfermedad en etapa temprana (limitada) y luego se estratifican aún más para fines de tratamiento en enfermedad de pronóstico favorable y desfavorable según la presencia o ausencia de ciertas características clínicas, como la edad, los síntomas B, y gran adenopatía mediastínica (72).

- Estudios de estadificación: Los pacientes con Linfoma Hodgkin se estadifican clínicamente utilizando información recopilada de un historial, examen físico y estudios de imagen.

La modalidad de imagen preferida es una exploración PET / TAC integrada del tórax, el abdomen y la pelvis (74). El Linfoma Hodgkin es un linfoma de fluorodeoxiglucosa (FDG), y la incorporación de la PET da como resultado un cambio de etapa en aproximadamente el 20 por ciento de los pacientes, y aproximadamente la mitad de estos cambios de etapa darán como resultado un manejo más agresivo. Si la PET no está disponible, se utiliza una TC con contraste para la estadificación (74). No se requiere una radiografía de tórax para la estadificación. La mayoría de los pacientes con LH tienen afectación ganglionar cervical y / o supraclavicular, cuya extensión a menudo se puede determinar en la PET / TC. Sin embargo, si la PET / TC no proporciona detalles suficientes para la planificación del tratamiento con radiación, se debe obtener una TC del cuello dedicada. No abogamos por el uso de la biopsia de médula ósea en la estadificación de la mayoría de los pacientes con LH. Si bien la estadificación patológica se utilizó con frecuencia en el pasado, en gran parte se abandonó debido a la morbilidad asociada, a las técnicas de imagen mejoradas y a un cambio en la práctica del uso de radioterapia sola para el tratamiento de la enfermedad en etapa temprana (72,74).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

- Determinación de la participación del órgano: Los criterios anatómicos para la estadificación clínica se definen de la siguiente manera:

- Ganglios linfáticos: El examen físico en el momento del diagnóstico debe tener en cuenta las regiones de los ganglios linfáticos afectados. Con fines de estadificación, la afectación de los ganglios linfáticos se define como la ampliación clínica de un ganglio cuando se puede descartar razonablemente una patología alternativa; La ampliación puede determinarse mediante examen físico, radiografía simple o exploración PET / CT. La exploración PET / CT es la modalidad preferida. La captación de FDG en la PET se informa generalmente mediante una evaluación visual, que señala la ubicación de la captación focal aumentada y la distingue de la captación fisiológica y otros patrones de enfermedad con la captación de FDG incrementada (p. Ej., Infección e inflamación) según la distribución y / o CT características (72,74). Es posible que se requiera una tomografía computarizada especial con contraste adicional al PET / CT para definir la extensión de la enfermedad en situaciones especiales, como en el caso de una linfadenopatía cerca del intestino o si hay compresión o trombosis de los vasos sanguíneos. Los ganglios sospechosos siempre deben realizarse una biopsia si las decisiones de tratamiento se basan en su participación y los estudios de imagen son indeterminados. Para propósitos de estadificación, los ganglios linfáticos se dividen en regiones anatómicas que pueden ser abarcadas por un solo campo de radiación, de la siguiente manera (Figura 15).

Toda la enfermedad nodal dentro del mediastino se considera una región única de ganglios linfáticos. Los nodos hiliares se consideran separados del mediastino y deben considerarse "lateralizados" (los nodos hilar derecho e izquierdo son regiones separadas), de manera que, cuando están involucrados en ambos lados, constituyen una enfermedad en estadio II. Los ganglios mamarios internos forman parte del sistema linfático de la pared torácica y drenan el diafragma. Los nódulos paravertebrales, aunque en el mediastino posterior, también drenan la pared torácica y el diafragma. Para propósitos de estadificación, los ganglios mamarios internos y paravertebrales en el tórax pueden considerarse ganglios mediastínicos. Los ganglios mesentéricos y los ganglios poplíteos

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

también se consideran áreas nodales separadas, aunque la participación de estas dos regiones casi nunca se observa en la enfermedad en etapa temprana (72, 74).

- Bazo: Para fines de estadificación, la afectación esplénica se determina mediante PET / TC que demuestra uno de los siguientes aspectos: infiltración difusa con lesiones miliares, lesiones nodulares focales o una gran masa solitaria (72,74).

- Hígado: Con fines de estadificación, la afectación hepática se determina mediante PET / TC que demuestra la captación focal de FDG, con o sin nódulos focales o diseminados (72,74). El agrandamiento hepático clínico solo con o sin anomalías de las pruebas de función hepática no es adecuado.

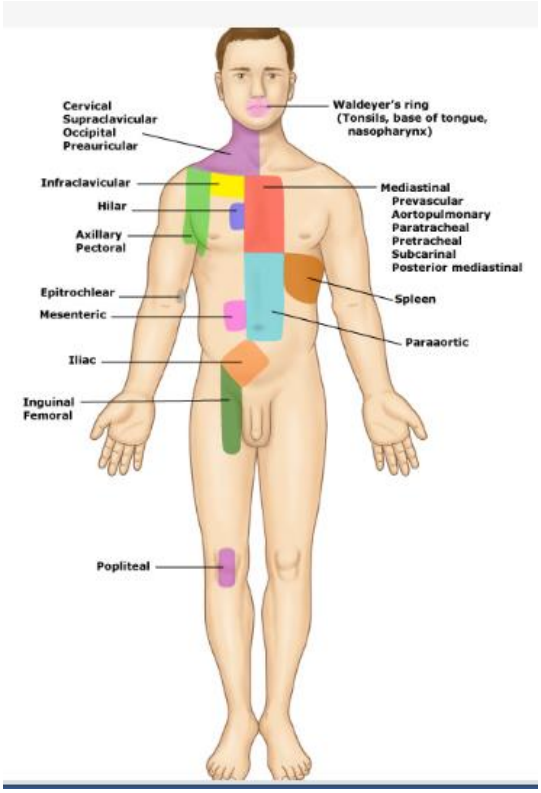


Figura 15. Regiones de los ganglios linfáticos utilizadas para determinar el estadio del linfoma. *(Fuente: © 2019 UpToDate, Inc. y / o sus afiliados. Todos los derechos reservados.)*

- Biopsia de médula ósea: Biopsia de médula ósea se pueden omitir de la evaluación, puesta en escena de la mayoría de los pacientes con LH sin impactar las decisiones de tratamiento o el resultado del paciente (72). Esto se relaciona estrechamente con la etapa clínica avanzada, que ocurre en mucho menos del 1 por ciento de los pacientes con

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

enfermedad en etapa temprana (es decir, etapa IA o IIA) por TC y prácticamente ningún paciente con enfermedad en etapa temprana por PET / TC combinada (75).

El valor de la biopsia de médula ósea en la estadificación del LH ha disminuido constantemente con la mejora de los estudios de imagen no invasivos y la evolución de los paradigmas de tratamiento hacia la incorporación universal de la quimioterapia sistémica. El sistema de estadificación Ann Arbor original desarrollado en 1971 requería una "estadificación patológica" con biopsia de médula ósea, esplenectomía y biopsia hepática para identificar enfermedades que podrían curarse con radioterapia sola (72). Tras la incorporación generalizada de la TC en la estadificación, las modificaciones de Cotswold de 1989 limitaron la biopsia unilateral de médula ósea a pacientes con síntomas B; enfermedad en estadio clínico IIB a IV; o anemia, leucopenia o trombocitopenia (74).

- **Sistema nervioso central:** Sistema nervioso central (SNC) puede pasarse por alto en PET / CT de imagen debido al aumento de la captación de FDG fisiológica en el cerebro normal (72,74). En aquellos casos extremadamente raros en los que se sospecha clínicamente la afectación del SNC, se debe realizar una resonancia magnética (RMN) para evaluar más a fondo (74).

- **Criterios para síntomas B:** Síntomas sistémicos del tipo B generalmente se correlacionan con la etapa avanzada de la enfermedad y mayor y auguran un peor pronóstico. Sin embargo, los pacientes ocasionales con LH en etapa temprana o volumen pequeño tienen síntomas B significativos, un hallazgo que sigue sin explicación (74).

La fiebre y la pérdida de peso parecen tener más importancia pronóstica que los sudores nocturnos empapados, que algunos consideran como el menos importante de los síntomas B (76). En una serie, por ejemplo, los pacientes con enfermedad de IA a IIA patológicamente estadificada que tenían sudores nocturnos como su único síntoma B tenían un pronóstico similar al de los que no tenían sudores nocturnos (76). En contraste, los pacientes con fiebre y pérdida de peso tuvieron una supervivencia reducida, ya sea que hayan sido tratados con radioterapia sola o con terapia de modalidad combinada. Aunque otros síntomas pueden estar asociados con el LH, no se clasifican como síntomas

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

B. Sin embargo, algunos de estos síntomas, como el prurito intenso y el dolor inducido por el alcohol, pueden tener una importancia pronóstica y deben registrarse (74,76).

- Criterios para la enfermedad voluminosa: La enfermedad voluminosa se denota en el sistema de clasificación por el subíndice "X" Para fines de tratamiento, una masa mediastínica anotada en una tomografía computarizada que sea ≥10 cm o más de un tercio del diámetro transversal interno del tórax debe calificar para una enfermedad voluminosa. Las lesiones en el hígado o el bazo no se miden como parte de la determinación de la enfermedad voluminosa.

La enfermedad voluminosa se ha definido de forma variable por diferentes grupos de investigación: En el sistema de estadificación Ann Arbor con modificaciones de Cotswolds, la enfermedad voluminosa se define por la presencia de uno de los siguientes dos hallazgos:

● Un ganglio abdominal o masa nodal de 10 cm o más en la dimensión más grande según lo determinado por CT, MRI o ultrasonido.

● Una masa mediastínica que tiene una anchura máxima igual o superior a un tercio del diámetro transversal interno del tórax (en las superficies pleurales) al nivel de T5 / 6 determinado en una radiografía de tórax posteroanterior. Los criterios T5 / 6 se utilizan en un intento por crear una medición consistente, confiable y, por lo tanto, reproducible (72). En contraste, la clasificación de Lugano propuesta define la enfermedad voluminosa como una masa nodal de 10 cm o más de un tercio del diámetro transtorácico en cualquier nivel de vértebras torácicas según lo determinado por TC (72,74).

Se han utilizado otras definiciones de enfermedad a granel para definir a los pacientes con peor pronóstico, utilizando valores de corte de 6 cm y 5 cm. En el protocolo Stanford V, la enfermedad voluminosa, definida como de 5 cm o más, requirió el uso de irradiación de campo involucrada después de completar la quimioterapia (77).

- Criterios para la diseminación extranodal: La designación "E" se refiere a la extensión contigua extranodal (es decir, enfermedad extranodal proximal o contigua) de LH que puede incluirse en un campo de irradiación apropiado para la enfermedad nodal

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

de la misma extensión anatómica. La extensión extranodal limitada se define por uno de los dos criterios siguientes:

● Participación de tejido extralinfático en un lado del diafragma por extensión directa limitada desde un sitio nodal adyacente (72, 74).

● Un único depósito extranodal aparentemente discreto, consistente con la extensión desde un nodo regionalmente involucrado. Si un único sitio extralinfático es el único sitio de la enfermedad, la clasificación por etapas debe clasificarse como IE (72,74).

La presencia de un solo sitio de extensión extranodal (E) no se clasifica como enfermedad diseminada con la expectativa implícita de un pronóstico equivalente al del tratamiento de la enfermedad nodal de la misma extensión anatómica. Como ejemplo, la extensión anterior de una masa mediastínica hacia el esternón o la pared torácica o la extensión hacia el pulmón o el pericardio debe registrarse como extensión extranodal. Los focos difusos o diseminados de afectación de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin afectación linfática asociada, se designan como enfermedad en estadio IV (74).

Por ejemplo si tenemos un paciente asintomático con enfermedad limitada a los nódulos del mediastino con extensión anterior en el esternón se clasificará como enfermedad IIA E, en cambio un paciente asintomático con ganglios linfáticos bilaterales cervicales y axilares derechos con una pequeña masa mediastínica se clasificará como enfermedad IIA. Por otro lado un paciente sintomático con sudores nocturnos, pérdida de peso de 15 kg, agrandamiento de los ganglios cervicales bilaterales, una masa mediastínica de 15 cm en la TC de tórax, afectación del hilio derecho, una TC abdominal que muestra adenopatía paraaórtica y pélvica sin una afectación definitiva del hígado, y ninguna evidencia de afectación de la médula ósea en la PET se clasificará como IIIBX (72,74). Un paciente sintomático con afectación extralinfática diseminada se clasificaría como IVB.

La evaluación previa al tratamiento determina la extensión de la enfermedad y proporciona información sobre las comorbilidades del individuo que probablemente tengan un impacto en las opciones de tratamiento. Además de la historia y el examen físico, se recomienda realizar diversos estudios antes tratamiento (74):

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- Estudios de laboratorio: Una vez que se establece el diagnóstico de LH mediante una biopsia, se deben realizar los siguientes estudios:

● Recuento sanguíneo completo que incluye un diferencial para determinar el recuento absoluto de linfocitos

● Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

● Pruebas bioquímicas de la función hepática, ósea y renal, incluida la fosfatasa alcalina sérica, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH), albúmina y concentraciones de calcio.

● Prueba de embarazo en mujeres con potencial de maternidad.

● Serología del VIH

Aunque los resultados de estas pruebas pueden no contribuir directamente a la estadificación, pueden influir en la elección del tratamiento y guiar investigaciones adicionales a otros sitios potenciales de la enfermedad (74).

- Los estudios de imagen: El estudio de imagen pretratamiento de elección para pacientes con Linfoma Hodgkin es una Tomografía de emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET / CT) de exploración del pecho, abdomen, y pelvis (72); Las imágenes del cuello pueden ser útiles, pero no son necesarias. Por lo general, LH es un tumor ávido por la FDG y la PET / TC ayuda en la estadificación y proporciona información crítica sobre la medición de la enfermedad antes del tratamiento. La PET / TC puede proporcionar estimaciones tridimensionales de la carga tumoral corporal total (72).

La estadificación con PET / TC es crítica para determinar el plan de tratamiento inicial, y puede ser valiosa si el plan de tratamiento es quimioterapia sola o quimioterapia combinada y radioterapia (RT); incluso si se propone la quimioterapia sola como terapia inicial, la RT puede ser necesaria posteriormente (por ejemplo, en función de la respuesta inadecuada a la quimioterapia inicial). Las técnicas modernas de RT usan estrategias para

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

limitar las dosis al tejido normal y restringir el tratamiento a los nodos inicialmente involucrados (72).

La participación de los siguientes órganos puede requerir una consideración especial, ya que pueden ser difíciles de interpretar:

● **Bazo:** la tomografía computarizada proporciona información detallada sobre el hígado y el bazo, pero aún es difícil diagnosticar de manera confiable la afectación esplénica.

En una serie en la que la laparotomía de estadificación fue el estándar de oro, la precisión general de la detección de TC para la afectación esplénica fue del 58% (sensibilidad del 33% y especificidad del 76%) (72)

● **Hígado:** La afectación hepática ocurre en aproximadamente el 5 por ciento de los casos de LH. La participación generalmente consiste en focos microscópicos o pequeños macroscópicos, lo que dificulta el diagnóstico radiológico (72).

● **Hueso:** La enfermedad ósea en la presentación es poco frecuente, pero ocurre en algún momento en el curso de la enfermedad en hasta el 20 por ciento de los pacientes con LH (72). Las lesiones óseas en las películas simples son predominantemente osteoblásticas (escleróticas), aunque pueden presentarse variaciones en casos individuales. Las exploraciones PET son muy sensibles para la identificación de la participación ósea (74).

● **Tracto gastrointestinal**: El tracto gastrointestinal es un sitio común de infiltración extranodal en el linfoma no Hodgkin, pero rara vez participa en el LH. Si está indicado, la endoscopia y la biopsia son la opción preferida para confirmar la sospecha de compromiso (72).

● **Sistema nervioso central:** La participación del sistema nervioso central con LH es rara. Puede presentarse con enfermedad intracraneal o con depósitos espinales extranodales. Si se sospecha, el diagnóstico se puede establecer fácilmente con una radiografía simple, una tomografía computarizada o una imagen de resonancia magnética y una citología del líquido cefalorraquídeo (72).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

● **Función cardíaca:** Se debe realizar un estudio de la fracción de eyección cardíaca (p. Ej., Ecocardiograma o MUGA) (72).

● **Función pulmonar**: Los estudios de la función pulmonar de referencia (por ejemplo, capacidad de difusión del monóxido de carbono) se debe obtener si el paciente se va a tratar con la bleomicina (72).

2.1.11 Tratamiento

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de linfoma de Hodgkin, la terapia y el pronóstico posteriores se basan en la etapa de la enfermedad, como se define actualmente mediante el sistema de estadificación Ann Arbor con modificaciones de Cotswolds (Tabla 4).

La etapa inicial de LH se define como aquellos pacientes con enfermedad en estadios I o II:

- Etapa I - Implicación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE)
- Etapa II: participación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma solo (II) o con afectación de un órgano o tejido extralinfático limitado y contiguo (IIE) (72)

Entre los pacientes con enfermedad temprana (etapa I a II), existe una estratificación posterior en la enfermedad de pronóstico favorable y desfavorable basada en la presencia o ausencia de ciertas características clínicas como edad, síntomas B, velocidad de sedimentación globular (ESR), gran cantidad de regiones implicado, y adenopatía mediastínica grande (82).

TERAPIA INICIAL

- Elección de la terapia: El tratamiento de la etapa temprana, pronóstico favorable del LH requiere un equilibrio cuidadoso entre la administración de suficiente terapia para erradicar el tumor y evitar un tratamiento innecesario que podría resultar en efectos secundarios excesivos a largo plazo relacionados con el tratamiento. Para los pacientes en etapa temprana, el pronóstico favorable de LH, la quimioterapia combinada más la radioterapia de campo involucrado (IFRT) da como resultado una supervivencia libre de

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

enfermedad más alta en comparación con la quimioterapia sola. La supervivencia global, sin embargo, es similar con ambos enfoques (82,83).

Una elección con respecto al uso de la terapia de modalidad combinada versus la quimioterapia sola debe tener en cuenta factores individuales como la edad del paciente, el sexo y la ubicación del tumor.

Para muchos pacientes con pronóstico favorable en estadios I a II LH, es apropiado el tratamiento con terapia de modalidad combinada usando quimioterapia abreviada y radiación limitada (campo involucrado o sitio afectado). Como ejemplos: adultos mayores con presentaciones cervicales y axilares o enfermedad mediastínica mínima donde la adición de radiación permite una reducción en el número de ciclos de quimioterapia. Esta elección otorga mayor valor a evitar la recurrencia de la enfermedad (y la posible necesidad de un autotrasplante de células hematopoyéticas) y la reducción de posibles complicaciones relacionadas con la quimioterapia que sobre la posibilidad de toxicidades asociadas a la radiación a largo plazo (incluidas neoplasias secundarias) (82).

Para otros pacientes, el tratamiento con quimioterapia sola es apropiado. Como ejemplo: mujeres jóvenes (edad <30) con enfermedad que requieren irradiación del tejido mamario. Esta preferencia otorga un valor menor al riesgo ligeramente aumentado de recaída y un alto valor para evitar posibles complicaciones asociadas a la radiación (83).

La terapia de modalidad combinada se asocia con una mayor supervivencia libre de enfermedad, pero la supervivencia global es similar con ambos enfoques. La radioterapia moderna con dosis más bajas y tamaño de campo más pequeño probablemente se asocie con toxicidad a menos largo plazo que el tratamiento con dosis más altas y un mayor tamaño de campo, sin eficacia comprometida, pero esto solo se puede confirmar con un seguimiento más prolongado (83).

- Terapia de modalidad combinada - terapia combinada modalidad que consiste en quimioterapia de combinación más implicación de campo o la radioterapia in situ que se trate (ISRT) produce las mayores tasas de control inicial de la enfermedad en pacientes con estadio pronóstico favorable I a II LH. Mientras que la RT actúa para controlar sitios conocidos de tumor, la quimioterapia está dirigida a la enfermedad oculta fuera del campo de radiación. La combinación de las dos modalidades permite una disminución en el número de ciclos de quimioterapia administrados.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- El régimen de quimioterapia- ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) es el régimen de combinación de quimioterapia preferido para el tratamiento del pronóstico favorable en estadio I-II (84).

ABVD se administra cada 14 días en ciclos de 28 días; dos administraciones se consideran un ciclo. Los pacientes tratados con terapia de modalidad combinada generalmente reciben entre dos y cuatro ciclos de ABVD. Como tal, el tiempo total de quimioterapia varía de 8 a 16 semanas. La radioterapia de campo involucrado o de sitio involucrado, que requiere de dos a cuatro semanas, por lo general comienza de tres a cuatro semanas después de la finalización de la quimioterapia. Las principales toxicidades agudas graves (grado 3/4) son neutropenia, náuseas / vómitos y alopecia. Las toxicidades a largo plazo incluyen toxicidad cardiopulmonar, que se observa con mayor frecuencia en niños y en combinación con irradiación mediastínica (84).

Stanford V incorpora quimioterapia semanal (los agentes varían semanalmente, pero incluyen mecloretamina, doxorrubicina, vinblastina, prednisona, vincristina, bleomicina y VP-16) administrados durante ocho semanas, seguidos de una a tres semanas más tarde por campo involucrado o irradiación del sitio afectado a los sitios de participación inicial (85).

Existen pocos ensayos aleatorizados que hayan comparado diferentes regímenes de quimioterapia en combinación con RT para el tratamiento de pacientes con pronóstico favorable en estadio I a II. Muchos de los primeros ensayos aleatorios que examinaron la terapia de modalidad combinada utilizaron regímenes que contenían un agente alquilante, generalmente MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona) o un equivalente (85)

- Número de ciclos: La quimioterapia preferida es la ABVD (doxorrubicina , bleomicina , vinblastina , dacarbazina) para la mayoría de los pacientes con pronóstico favorable en estadio I a II HL. Si bien la mayoría de los ensayos que evaluaron este enfoque utilizaron cuatro o más ciclos de ABVD, se han realizado intentos para disminuir el número de ciclos de quimioterapia en un intento de disminuir la toxicidad sin comprometer la eficacia (85).

- Tamaño del campo de radiación: Con el tiempo se ha producido un movimiento para disminuir el campo de radiación con el fin de limitar las toxicidades agudas y de largo

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

plazo mientras se mantienen las tasas de supervivencia. Varias definiciones han sido aplicadas. Para nuestra discusión, vamos a usar las siguientes definiciones (84):

● Radiación de campo extendido (EFRT): el campo de radiación incluye no solo los ganglios clínicamente afectados, sino también los sitios adyacentes, clínicamente no afectados (p. Ej., Campo de manto o campo Y invertido) (84).

● Radiación de campo afectado (IFRT): el campo de radiación se limita a las regiones clínicamente afectadas (p. Ej., Mediastino más el campo supraclavicular bilateral bajo que cubre todo el mediastino) (84).

● Radiación de sitio involucrado (ISRT): el campo de radiación incluye únicamente volúmenes tumorales pre y posquimioterapia más un margen de tejido sano para acomodar las incertidumbres en la determinación del volumen tumoral prequimioterapia (84).

● Radiación de nodo involucrado (INRT): el campo de radiación incluye volúmenes ganglionares pre y posquimioterapia más un margen muy limitado de tejido sano (0,5 a 1 cm) (84).

- Dosis de radiación: La mayoría de los ensayos que evaluaron el uso de quimioterapia en combinación con radioterapia de campo involucrado (IFRT) en etapa temprana de HL han administrado la radiación a una dosis de 30 a 40 Gy (administrada en fracciones simples de 1.8 a 2.0 Gy cinco veces por semana). Las toxicidades a corto y largo plazo aumentan a medida que aumenta la dosis de radiación. Como tal, se han realizado intentos para disminuir la dosis de RT administrada a pacientes con enfermedad en estadio temprano. Si bien es necesario un seguimiento adicional para investigar los resultados a largo plazo, las dosis más bajas de RT parecen estar asociadas con una menor toxicidad a corto plazo y una eficacia similar (85).

- Quimioterapia sola: La eficacia de la quimioterapia sola para el tratamiento de la LH en estadio temprano se ha abordado en una serie de ensayos clínicos que comparan la quimioterapia sola versus la terapia de modalidad combinada. Desafortunadamente, muchos de estos ensayos han utilizado una quimioterapia subóptima o una irradiación con dosis de campo más grandes que las actualmente recomendadas (86). Casi todos los ensayos que evalúan la quimioterapia con o sin RT se han llevado a cabo en pacientes con pronóstico favorable. Aunque estos ensayos han tenido una serie de problemas con

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

el diseño y la acumulación de pacientes, así como las variaciones en el tipo de quimioterapia y el tamaño del campo de la RT utilizada, la supervivencia global de estos enfoques es comparable. El control de la enfermedad con terapia combinada es superior en comparación con la quimioterapia sola, pero debe sopesarse contra los riesgos de la radioterapia, incluida la enfermedad cardíaca y las neoplasias secundarias, especialmente en mujeres jóvenes con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama después de la irradiación del pecho (86).

¿Dónde encaja el bloqueo de PD-1 en la terapia de Linfoma Hodgkin?

Las alteraciones genéticas del locus PD-L1 / PD-L2 en el cromosoma 9p24.1 son una característica biológica definitoria del linfoma de Hodgkin clásico (LH). La expresión resultante de la muerte-ligando programada 1 (PD-L1) en las células Hodgkin Reed-Sternberg, así como la PD-L1 expresada en el microambiente HL, da como resultado una respuesta inmune antitumoral inefectiva del huésped y hace de HL un objetivo perfecto para la muerte celular programada. Bloqueo 1 (PD-1). La monoterapia con anticuerpos anti-PD-1 ha sido efectiva y bien tolerada en pacientes con LH recidivante o refractaria (rel / ref), y la mayoría de los pacientes experimentaron una respuesta objetiva (aproximadamente dos tercios de los pacientes) y una duración media de la respuesta de 16.6 meses en el estudio con mayor seguimiento (92).

En base a estos datos, nivolumab y pembrolizumab fueron aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de rel / ref HL avanzado. Ha surgido evidencia de que los pacientes con LH se benefician de un bloqueo continuado de PD-1 más allá de la progresión de la enfermedad según los criterios de respuesta tradicionalmente definidos, y que la adición o el cambio a la quimioterapia después del fracaso del anticuerpo anti-PD-1 puede potencialmente inducir una respuesta clínica (92). Estudios posteriores han evaluado nuevos regímenes de combinación basados en anti-PD-1, así como el uso de la terapia con anticuerpos anti-PD-1 anteriormente en el curso de la terapia de un paciente con HL, incluida la primera terapia de rescate para la enfermedad rel / ref (por ejemplo, nivolumab más brentuximab vedotin) e incluso tratamiento de primera línea (p. ej., nivolumab agregado a doxorubicina, vinblastina, quimioterapia con dacarbazina). La función actual del bloqueo de PD-1 en el Linfoma Hodgkin es la monoterapia en pacientes con enfermedad avanzada

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

de rel / ref, pero los resultados de los estudios en curso y la evolución del panorama del tratamiento en la HL determinarán la función del bloqueo de la PD-1 en el futuro (92).

ESCENARIOS ESPECIALES

Los principios de tratamiento general para el pronóstico favorable de las etapas I a II se aplican a la mayoría de las presentaciones de enfermedades y poblaciones de pacientes. Pero hay ciertas poblaciones de pacientes, como las mujeres embarazadas y los adultos mayores, requieren una consideración especial.

- Mujeres embarazadas: Tanto la radioterapia como la quimioterapia son teratógenos potenciales. El riesgo de malformación o muerte fetal depende de la etapa de desarrollo fetal, la susceptibilidad fetal, el agente utilizado y la dosis fetal de ese agente (87).

- Primer trimestre: El primer trimestre es el período más crítico para la exposición a medicamentos quimioterapéuticos, ya que la implantación (semanas 1 a 2) y la embriogénesis continúan (semanas 3 a 8). Las principales manifestaciones de toxicidad de los medicamentos en este momento son los abortos espontáneos durante la implantación y las principales anomalías morfológicas durante la embriogénesis. Algunas estructuras, como las extremidades y el paladar, tienen "ventanas" limitadas de vulnerabilidad durante la embriogénesis, mientras que otros órganos, como el sistema nervioso central, pueden verse afectados en todas las fases de la embriogénesis, el desarrollo fetal y el crecimiento. La exposición a la radiación del feto durante el primer trimestre se asocia con teratogénesis y un mayor riesgo de malignidad infantil. La incidencia de estos efectos depende de la dosis fetal de exposición, que a su vez depende de la dosis de radiación, el tamaño del campo de radiación y la distancia entre el campo de radiación y el feto (88).

- Segundo y tercer trimestre: los efectos adversos de la quimioterapia en el feto son a menudo más sutiles durante el segundo y tercer trimestre (88). Entre los posibles efectos tóxicos se encuentran el bajo peso al nacer, la restricción del crecimiento intrauterino, el parto prematuro, el feto muerto, el desarrollo funcional deficiente, la discapacidad intelectual (retraso mental) y la capacidad de aprendizaje disminuida. En un estudio, hubo una exposición fetal limitada después de la administración de ABVD a los babuinos en el segundo y tercer trimestre del embarazo (87). Como se describe a continuación, la

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

quimioterapia para el LH se ha administrado con éxito durante el segundo y tercer trimestre con resultados positivos tanto para la madre como para el feto en desarrollo (88).

- Adolescentes: Parece que los protocolos de tratamiento para adultos pueden ser seguros y proporcionar una eficacia comparable a los protocolos pediátricos en el tratamiento de adolescentes con LH. Se requiere una cuidadosa consideración de los efectos tardíos de la terapia en la selección de la terapia óptima en esta población de pacientes (85).

- Adultos mayores: El manejo del linfoma en adultos mayores (es decir, mayores de 60 años) puede complicarse por un mayor número de comorbilidades. Una evaluación geriátrica completa puede evaluar la comorbilidad y el estado funcional, lo que permite la formulación de un plan de tratamiento adecuado e individualizado (85).

Creemos que los adultos mayores deben tratarse inicialmente con la misma dosis y el mismo horario que los adultos más jóvenes con ajustes realizados en ciclos futuros según la tolerancia. Esto se debe principalmente a que la cantidad de quimioterapia administrada en el tratamiento inicial de la LH puede afectar la supervivencia general. En una enfermedad potencialmente curable como el LH, es especialmente importante tratar a todos los pacientes de manera agresiva, incluso a las personas mayores (85).

- Pacientes infectados con VIH: El tratamiento de los pacientes con VIH que desarrollan HL se complica por su estado inmunocomprometido y también requiere un tratamiento específico para su VIH. Como tal, el tratamiento de estos pacientes se discute en más detalle por separado (85)

- Linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares: Históricamente, los pacientes con NLPHL han sido tratados como pacientes con linfomas de Hodgkin clásicos, y muchos de los grandes estudios aleatorizados que han guiado el tratamiento de pacientes con LHc han incluido un pequeño número de pacientes con NLPHL. NLPHL difiere de los LHc en términos de historia natural, respuesta al tratamiento y pronóstico (89).

Los adultos con NLPHL en etapa I / II deben tratarse solo con RT de nodo involucrado o sitio involucrado. Recomendamos utilizar dosis de 30 a 36 Gy (Grado 1C. Las dosis de 30 Gy generalmente se consideran suficientes en pacientes cuya enfermedad nodal ha sido extirpada quirúrgicamente por completo (Grado 2C). En pacientes con síntomas B o

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

enfermedad extensa en estadio II en el abdomen, sugerimos usar quimioterapia de combinación sola, como la que se usa para la enfermedad en estadio III / IV (grado 2C) (89)

La quimioterapia de combinación es el tratamiento principal para los pacientes con NLPHL en estadio III / IV. Cuando se tratan con regímenes basados en alquiladores, los adultos con NLPHL responden al tratamiento de manera similar a los pacientes con LHc y en el mismo estadio clínico. Hay datos limitados sobre el mejor régimen de quimioterapia para esta población y la práctica clínica varía. Para la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada, sugerimos el uso de R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) en lugar de ABVD (grado 2C). Esta preferencia se basa principalmente en nuestra experiencia clínica, el deseo de usar rituximab en un tumor CD20 positivo y datos limitados que sugieren que la ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) no es tan efectiva como otros regímenes (89).

Los criterios de respuesta del Grupo Internacional de Trabajo (GTI) definieron originalmente las categorías clínicas y basadas en la TC de remisión completa, remisión completa no confirmada, remisión parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva. En 2007, se diseñaron criterios revisados de respuesta del GTI para incorporar los hallazgos de la exploración TEP (90). Esto eliminó la categoría de remisión completa sin confirmar. El siguiente es un resumen de estos criterios (Tabla 5):

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Categoría de respuesta	Definición
Remisión completa	No hay evidencia clínica de enfermedad o síntomas relacionados con la enfermedad.
	Se permite una masa residual de postratamiento de cualquier tamaño siempre que sea negativa para PET.
	El bazo y el hígado deben ser no palpables y sin nódulos.
	Si una biopsia de médula ósea previa al tratamiento fue positiva, una biopsia de médula ósea adecuada (con un tamaño de núcleo de al menos 20 mm) del mismo sitio debe limpiarse del infiltrado; Si esto es indeterminado por la morfología, la inmunohistoquímica debería ser negativa.
Remisión parcial	Una disminución de al menos un 50 por ciento en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares más grandes (SPD) de hasta seis de las lesiones medibles más grandes.
	La PET posterior al tratamiento debe ser positiva en al menos un sitio previamente involucrado.
	No debe haber aumento en el tamaño de otros nódulos, hígado o bazo y no hay nuevas áreas de enfermedad.
	Los nódulos esplénicos o hepáticos deben disminuir al menos en un 50 por ciento en la SPD (o en el mayor diámetro transversal para nódulos simples).
	Los resultados de la biopsia de médula ósea no son útiles para determinar la RP. Sin embargo, si el paciente cumple con los criterios de CR pero tiene una biopsia de médula ósea positiva, se le califica al paciente como PR.
Enfermedad estable	No lograr un CR o PR sin evidencia de enfermedad progresiva. La PET posterior al tratamiento debe ser positiva en sitios de enfermedad anteriores y no debe haber sitios nuevos en la PET o la TC.
Enfermedad progresiva o recidiva después de la RC	Cualquier nueva lesión o un aumento del nadir en al menos el 50 por ciento de los sitios previamente involucrados.
	El desarrollo de una nueva lesión se define por la aparición de cualquier nueva lesión de más de 1,5 cm en el eje largo. Si el diámetro del eje largo es de 1.1 a 1.5 cm, la lesión solo debe considerarse anormal si su eje corto es más de 1.0 cm.
	La enfermedad progresiva también se define como un aumento de al menos el 50 por ciento en el diámetro más largo de un nodo previamente identificado más de 1 cm en el eje corto o en el SPD de más de un nodo.
	Las lesiones deben ser PET positivas a menos que estén por debajo de un tamaño detectable (es decir, <1.5 cm en el eje largo por TC).

Tabla 5. Los criterios de respuesta del International Working Group para el linfoma de Hodgkin definen remisión completa, remisión parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva según los hallazgos en la historia clínica, la exploración física, la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la biopsia de médula ósea *(Fuente: Cheson, BD, Pfistner, B, Juweid, ME, y otros. Criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno. J Clin Oncol 2007; 25: 579.*)

- **Remisión completa:** Los pacientes en remisión completa (RC) no tienen evidencia clínica de enfermedad o síntomas relacionados con la enfermedad. Dado que el linfoma de Hodgkin (HL) es típicamente ávido por la FDG, se permite una masa residual posterior al tratamiento de cualquier tamaño siempre que sea negativa para PET. El bazo y el hígado deben ser no palpables y sin nódulos. Si una biopsia de médula ósea previa al tratamiento fue positiva, una biopsia de médula ósea adecuada (con un tamaño de núcleo de al menos 20 mm) del mismo sitio debe limpiarse del infiltrado; Si esto es indeterminado por la morfología, la inmunohistoquímica debería ser negativa.

- **Remisión parcial** - La remisión parcial (RP) se define como una disminución de al

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

menos 50 por ciento en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares más grandes (SPD) de hasta seis de las lesiones medibles más grandes. Debido a que la HL suele ser avida por la FDG, la PET posterior al tratamiento debe ser positiva en al menos un sitio previamente involucrado. No debe haber aumento en el tamaño de otros nódulos, hígado o bazo y no hay nuevas áreas de enfermedad. Los nódulos esplénicos o hepáticos deben disminuir al menos en un 50 por ciento en la SPD (o en el mayor diámetro transversal para nódulos simples). Los resultados de la biopsia de médula ósea no son útiles para determinar la RP. Sin embargo, si el paciente cumple con los criterios de CR pero tiene una biopsia de médula ósea positiva, se le califica al paciente como PR.

- Enfermedad estable (SD): Se produce cuando el tratamiento no logra alcanzar una RC o RP, pero no tiene la enfermedad progresiva. Debido a que la HL suele ser ávida por la FDG, la PET posterior al tratamiento debe ser positiva en los sitios de enfermedad anteriores y no debe haber nuevos sitios en la PET o la TC.

- Enfermedad progresiva o recaída después de la RC: La recaída después de la CR o la enfermedad progresiva (EP) se define como una nueva lesión o un aumento del nadir en al menos el 50 por ciento de los sitios previamente involucrados. El desarrollo de una nueva lesión se define por la aparición de cualquier nueva lesión de más de 1,5 cm en el eje largo. Si el diámetro del eje largo es de 1.1 a 1.5 cm, la lesión solo debe considerarse anormal si su eje corto es más de 1.0 cm. La PD también se define como un aumento de al menos el 50 por ciento en el diámetro más largo de un nodo previamente identificado más de 1 cm en el eje corto o en el SPD de más de un nodo. Las lesiones deben ser PET positivas a menos que estén por debajo de un tamaño detectable (es decir, <1.5 cm en el eje largo por TC).

2.1.12 Pronóstico

Varios estudios han intentado utilizar factores pronósticos para identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída inicial y que podrían beneficiarse de una terapia inicial más intensiva. El predictor más fuerte del resultado que se puede aplicar fácilmente en el entorno clínico es el puntaje de pronóstico internacional. Además, se han utilizado varios esquemas de pronóstico en ensayos clínicos para dividir a los pacientes con enfermedad en etapa temprana (localizada) en pacientes con riesgo favorable y enfermedad de riesgo desfavorable (78).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- Puntuación de Pronóstico Internacional: La puntuación de Pronóstico Internacional (IPS) es un predictor del resultado del tratamiento para los pacientes con LH calculado en base a las siguientes siete características desfavorables potenciales en el diagnóstico (78):

● Albúmina sérica <4 g / dL

● Hemoglobina <10.5 g / dL

● Género masculino

● Edad> 45 años

● Enfermedad en estadio IV

● Recuento de glóbulos blancos ≥15,000 / microL

● Recuento absoluto de linfocitos <600 / microL y / o <8 por ciento del recuento total de glóbulos blancos

En este sistema, se otorga un punto por cada una de las características anteriores presentes en el paciente, para un puntaje total que va de cero a siete, lo que representa un aumento en los niveles de riesgo. Cuando se aplicó a un grupo inicial de 5141 pacientes con LH tratados con quimioterapia de combinación con o sin radioterapia, las tasas de supervivencia sin complicaciones a los cinco años se correlacionaron con el IPS de la siguiente manera (78):

● Sin factores: 84 por ciento (7 por ciento de los pacientes)

● Un factor: 77 por ciento (22 por ciento de los pacientes)

● Dos factores: 67 por ciento (29 por ciento de los pacientes)

● Tres factores: 60 por ciento (23 por ciento de los pacientes)

● Cuatro factores: 51 por ciento (12 por ciento de los pacientes)

● Cinco o más factores: 42 por ciento (7 por ciento de los pacientes)

Desde la publicación original del IPS, los resultados de los pacientes con LH en estadio avanzado tratados con quimioterapia de combinación han mejorado gradualmente. Un análisis de 740 pacientes con LH avanzado con intención curativa con doxorrubicina , bleomicina , vinblastina y dacarbazina proporcionó una predicción potencialmente más precisa de la ausencia de progresión (FFP) y la supervivencia global (SG) en la era

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

moderna desde 1980 hasta 2010 (78). A una mediana de seguimiento de 77 meses, FFP y OS a los cinco años se correlacionaron con IPS de la siguiente manera:

- Sin factores: FFP 88 por ciento, OS 98 por ciento (8 por ciento de los pacientes)
- Un factor: FFP 84 por ciento, OS 97 por ciento (26 por ciento de los pacientes)
- Dos factores: FFP 80 por ciento, OS 91 por ciento (26 por ciento de los pacientes)
- Tres factores: FFP 74 por ciento, OS 88 por ciento (21 por ciento de los pacientes)
- Cuatro factores: FFP 67 por ciento, OS 85 por ciento (12 por ciento de los pacientes)
- Cinco o más factores: FFP 62 por ciento, OS 67 por ciento (7 por ciento de los pacientes)

- Riesgo favorable o desfavorable enfermedad en etapa temprana: La estratificación de pacientes con LH precoz (estadios I a II) en subconjuntos favorables y desfavorables varía según la región y / o el grupo de prueba (Tabla 5) (78). En los Estados Unidos, la mayoría de los centros definen el pronóstico favorable de LH en estadio temprano como enfermedad en estadio I a IIA no voluminosa (<10 cm). Por el contrario, las organizaciones de investigación europeas incorporan otras variables, como la edad del paciente y la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR) (78).

Factores pronósticos desfavorables en el linfoma de Hodgkin temprano (estadio I / II)

Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC)
▪ Adenopatía mediastínica grande (> 1/3 de diámetro torácico transversal máximo) ▪ Afectación de cuatro o más regiones ganglionares ▪ Edad ≥50 años al momento del diagnóstico. ▪ Una combinación definida de síntomas B * y síntomas ESR: B elevados y un ESR superior a 30 mm / hora o un ESR superior a 50 mm / hora sin síntomas B
Grupo de estudio alemán Hodgkin (GHSG)
▪ Adenopatía mediastínica grande (> 1/3 de diámetro torácico transversal máximo) ▪ Tres o más sitios de ganglios linfáticos afectados ▪ Una combinación definida de síntomas B y ESR elevados: síntomas B y un ESR de más de 30 mm / hora; Una ESR superior a 50 mm / hora sin síntomas B
Grupo de Estudios de Linfomas de la Adultez (GELA)
▪ Edad 45 años o más ▪ Género masculino ▪ Enfermedad extranodal ▪ Hemoglobina 10.5 g / dL o menos ▪ Recuento absoluto de linfocitos de 600 mg / microL o menos ▪ ESR elevado ▪ Síntomas B
Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC) / Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
▪ Adenopatía mediastínica grande (> 1/3 de diámetro torácico transversal máximo) ▪ Participación de cuatro o más sitios. ▪ Edad ≥40 años al momento del diagnóstico. ▪ ESR> 50 mm / hora ▪ Histología de celularidad mixta.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Tabla 5. Una vez establecido el diagnóstico de linfoma de Hodgkin, la terapia y el pronóstico se basan en la etapa de la enfermedad. Entre los pacientes con enfermedad en estadio I-II, hay una estratificación posterior en enfermedad de pronóstico favorable y desfavorable basada en la presencia o ausencia de ciertas características clínicas, como la edad, los síntomas B y la adenopatía mediastínica grande. La estratificación de los pacientes con enfermedad en etapa temprana en subconjuntos favorables y desfavorables varía según la región. *(Fuente: © 2019 UpToDate, Inc. y / o sus afiliados. Todos los derechos reservados.)*

Los ensayos clínicos de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés) del Hospital Princess Margaret y el Grupo de Estudio Alemán de Hodgkin (GHSG) han contribuido en gran medida a nuestra comprensión de los factores pronósticos en pacientes con LH. Estos estudios evaluaron a pacientes tratados con radioterapia o radioterapia combinada y quimioterapia. Los datos sobre los factores de riesgo individuales provienen en gran medida de estudios retrospectivos (78):

- Adenopatía mediastínica grande (LMA): la LMA se ha definido de forma variable en el LH. En el sistema de Ann Arbor, la LMA se definió como más de un tercio del diámetro intratorácico más grande de la pared torácica (72). El sistema de Cotswolds definió la LMA como una masa mediastínica con un ancho máximo que es igual o mayor que un tercio del diámetro transversal interno del tórax en el nivel del espacio intermedio T5 / 6 (74). La clasificación actual de Lugano define LMA como una masa nodal única de 10 cm o más de un tercio del diámetro transtorácico en cualquier nivel de vértebras torácicas según lo determinado por tomografía computarizada (74).

Una serie retrospectiva de 230 pacientes tratados con radioterapia sola reveló una tasa de recurrencia de 10 años del 55 por ciento en pacientes con LMA, en comparación con el 17 por ciento de los pacientes sin LMA (80). La mayoría de las recidivas en pacientes con LH torácica extensa se producen en los ganglios linfáticos o en sitios extranodales por encima del diafragma (81).

- Edad avanzada: Los pacientes ≥40 años parecen tener tasas de supervivencia más bajas (pero no tasas de recurrencia más altas) que los pacientes más jóvenes. Dos factores parecen contribuir: un tratamiento menos exitoso en la recaída y un mayor riesgo de mortalidad por causas distintas al Linfoma Hodgkin (p. Ej., Segundos tumores o enfermedad cardíaca) (80,81). La edad ≥ 50 años ahora ha reemplazado a la edad ≥40 como un factor pronóstico adverso en los ensayos EORTC (80).

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

- Síntomas B: Los pacientes con LH en estadio I a II que tienen fiebre y pérdida de peso tienen reducciones en la supervivencia (57 por ciento a los siete años en una serie) y no sufren recaídas, ya sean tratados con radioterapia sola o con terapia de modalidad combinada (80, 81). En comparación, los pacientes con sudores nocturnos solos que se tratan con radioterapia parecen tener un pronóstico similar al de los pacientes con estadio patológico IA a enfermedad IIA sin sudores nocturnos.

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel nacional

1.1. Autor: Rocío Liliana Del Castillo Glenny

Título: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA HODGKIN, HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO 2004-2011, LIMA-PERÚ.

Resumen:

Introducción: "El Linfoma Hodgkin (LH), es una neoplasia maligna que afecta al sistema linfático, que frecuentemente se extiende a sitios extra-nodales. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, cuyo objetivo principal fue determinar las características clínicas, epidemiológicas y la respuesta al tratamiento de pacientes con LH diagnosticados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Dos de Mayo (HNDM). Material y Métodos: Se evaluaron 126 casos de LH, diagnosticados en el Servicio de Oncología Médica del HNDM entre los años 2004 y 2011, Lima- Perú. Resultados: El promedio de edad fue 48 años, correspondiendo el 59.6% al sexo masculino. El lugar de nacimiento y la procedencia más frecuente correspondió a Lima con 42.8% y 80.2 %, respectivamente. Los síntomas más frecuentes fueron los síntomas B y las linfadenopatías. El 30.2% y 33.3 % se encontraban en estadio II y III, respectivamente. La localización más frecuente fue la ganglionar (65.9%). Las localizaciones extraganglionares más frecuentes fueron piel y área nasal. Las respuestas al tratamiento quimioterápico fueron: respuesta completa (46,3%) y parcial (20 %). Se reportó que el 27.8 % habían fallecido, al momento actual.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Conclusiones: Los pacientes con LH atendidos en el HNDM, tienen características semejantes a las reportadas en la literatura mundial.

Palabras clave: Linfoma Hodgkin (LH), caracteres clínicos, epidemiológicos y de tratamiento de los LH."

1.2. **Autor:** Juan José Padilla Valdez, Víctor Ulloa Pérez, Diego Venegas Ojeda

Título: Características epidemiológicas, clínicas y patológicas de los linfomas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia del año 1998 al 2008.

Resumen:

"Objetivo: Conocer las características epidemiológicas, clínicas y patológicas de los pacientes con linfoma diagnosticados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos de 433 pacientes portadores de linfoma del año 1998 al 2008.

Resultados: El promedio de edad fue de 44,8 años, 60,04% eran de sexo masculino. El lugar de nacimiento y procedencia más frecuente fue Lima con 61,5% y 90% respectivamente. Los síntomas más frecuentes son la baja de peso y la presencia de linfoadenopatías (40,5% y 3,7% respectivamente). El 55,08% de los pacientes se encontraban en estadio clínico I – II. La localización más frecuente fue ganglionar (55,1%). Las localizaciones extraganglionares más frecuentes fueron: gastrointestinal (15,2%) y piel (10,8%). Se halló que el inmunofenotipo B fue de 57.8% de los linfoma no Hodgkin y el patrón histológico más común fue el linfoma de células grandes difuso (35,8%), enfermedad de Hodgkin fue el 14,08%. De los pacientes tratados, 78,12% tuvieron respuesta completa y parcial de la enfermedad. El tratamiento en la enfermedad de Hodgkin fue ABVD con 90,97% de respuesta completa y parcial. Solo se reportó que el 23,45% de los pacientes han fallecido al momento.

Conclusiones: Los pacientes con linfoma atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia tienen características similares a lo reportado a nivel mundial."

Palabras clave: Linfoma, Linfoma Hodgkin.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

1.3 Autor: Andrés Solidoro-Santisteban

Título: El Cáncer en su Hora Cero en el Perú

Resumen: El gobierno ha lanzado el Plan Nacional para la Atención Integral del Cáncer -"Plan Esperanza" -DS Nº009-2012- SA- con el fin de "subsanar la elevada subcobertura" en la práctica "de los exámenes básicos de detección de las principales neoplasias malignas del país". Este saludable proyecto es un nuevo intento de solucionar este grave y penoso problema de salud, que por su importancia, demanda la participación de todos los estamentos de nuestra sociedad. En efecto, en los países industrializados el cáncer del estómago-primera causa de muerte por cáncer en el Perú-ocupa ahora los últimos lugares en las estadísticas de cáncer gracias a programas de prevención, y lo mismo puede decirse del cáncer invasor de cuello uterino- grave problema de salud de la mujer peruana que hace rato ha dejado de serlo en Estados Unidos en virtud de los eficientes programas de tamizaje. La creación de un Organismo para la Prevención del Cáncer en el Perú, liberado de la exigente carga asistencial y encargado de las tareas de registro, estudios epidemiológicos y monitoreo de resultados así como implementar los programas de prevención, tamizaje y detección temprana incorporados en la Atención Primaria de salud, podría ser el inicio de la tarea-injustamente postergada- de prevención del cáncer en nuestro país. Porque hay que decirlo, el cáncer en el Perú está en su hora cero

A nivel internacional

1.4 Autor: Dr. José René Mesa Cuervo, Dr. Edgardo Espinosa Martínez, Dr. Carlos Hernández Padrón, Dr. Rafael Losada Buchillón, Dra. Alelí Plasencia Ternblón y Dr Porfirio Hernández Ramírez

Título: ENFERMEDAD DE HODGKIN: NUEVOS CONCEPTOS CLÍNICO -PATOLÓGICOS

Resumen:

La enfermedad de Hodgkin, considerada una neoplasia linfoide, se clasifica en 5 grupos a partir de la conferencia de Rye en 1966. La variedad esclerosis nodular

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

es las más frecuentes, afectas generalmente regiones supradiafragmáticas y se divide en 2 grados, con características morfológicas y pronósticas diferentes. El grado II, de mal pronóstico, exige formas de tratamiento más agresivas. La celularidad mixta suele tener mayor diseminación de la enfermedad y junto a la esclerosis nodular, se catalogan como formas clásicas de la enfermedad, con positividad para los marcadores inmunofenotípicos CD15 y CD30. El predominio linfocítico se considera un linfoma de células del centro germinal y emerge como entidad clínico-patológica diferente. La depleción linfocítica se diagnostica con baja frecuencia y tiene un pronóstico desfavorable. El diagnóstico diferencial con linfomas no hodgkinianos no siempre es posible y actualmente se señala que la delimitación entre ambos tipos de linfomas no está bien definida. El grupo no clasificado tiende a desaparecer

Palabras Clave: Enfermedad de Hodgkin; Depleción Linfocítica; Linfoma no Hodgkin/patología

1.3. **Autor:** MONTEIRO, Talita Antonia Furtado et al.

Título: Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos y subtipos diagnosticados en un hospital de referencia en el Estado de Pará, Brasil.

Resumen:

Los linfomas son neoplasias del sistema inmunitario con origen en linfocitos B, T o células Natural Killer que envuelven los tejidos linfoides que están asociados al crecimiento de masas tumorales. El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoproliferativa caracterizada histopatológicamente por la presencia de células neoplásicas con una morfología variada, denominadas Reed-Sternberg. El objetivo de este trabajo fue el de describir el perfil epidemiológico y los subtipos de los LH diagnosticados en el período de 1996 a 2005 en el Hospital Ophir Loyola en Belém, Estado de Pará, Brasil. Del total, 64,6% (42/65) de los pacientes con LH eran del sexo masculino y 35,4% (23/65) del femenino con una franja etaria variando entre 2 y 84 años. Los subtipos de LH registraron tasas de 50,8% (33/65), 26,2% (17/65), 15,4% (10/65) y 7,6% (5/65) para esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y predominancia linfocitaria, respectivamente. Los LH, en la década del estudio (1996-2005), fueron más

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

expresivos en la franja infanto-juvenil, en la cual prevaleció el subtipo esclerosis nodular en las muestras diagnosticadas en el Estado de Pará

Palabras Clave: Linfoma de Hodgkin; Perfil de Salud; Células de Reed-Sternberg

Objetivos.

1.4. General

Determinar las características epidemiológicas y anatomopatológicas del Linfoma Hodgkin en el Hospital Goyeneche en el periodo 2013-2018

1.5. Específicos

1) Identificar las características epidemiológicas de los subtipos histológicos de Linfoma Hodgkin en el Hospital Goyeneche en el periodo 2013-2018 en la ciudad de Arequipa.
2) Identificar las características anatomopatológicas de los subtipos histológicos de Linfoma Hodgkin en el Hospital Goyeneche en el periodo 2013-2018 en la ciudad de Arequipa.
3) Establecer la similitud con las características epidemiológicas y anatomopatológicas encontrada a nivel nacional e internacional.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

2.1 Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

2.1.1 TECNICA: Revisión de Historias Clínicas

2.1.2 INSTRUMENTOS: Ficha de recolección de datos

2.1.3 MATERIALES

- Ficha de recolección de datos
- 1 computadora personal
- 1 impresora
- Programa Estadístico

2.2 Campo de verificación:

2.2.1 Ubicación Espacial

El presente estudio se realizó en las instalaciones del Hospital Goyeneche – Arequipa

2.2.2 Ubicación Temporal

El presente estudio se desarrolló en el periodo comprendido entre Noviembre del 2018 y Enero del 2019

2.2.3 Unidades de estudio

- Universo: Historias clínicas de pacientes diagnosticados con Linfoma Hodgkin entre los años 2013 y 2018 en el Hospital Goyeneche en la ciudad de Arequipa

2.3 Estrategia de recolección de datos

2.3.1 Organización

Se procedió con la recolección de datos de las historias clínicas de pacientes ya diagnosticados con Linfoma Hodgkin.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

2.3.2 Recursos

2.3.2.1 Humanos

- Investigador
- Asesor

2.3.2.2 Financieros

El estudio será autofinanciado por el investigador

2.4 Criterios o estrategia para el manejo de los resultados

Los resultados obtenidos serán analizados estadísticamente mediante el programa SPSS en su versión 25.

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

3. CRONOGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDADES	Setiembre 2018	Octubre 2018	Noviembre 2018	Diciembre 2018	Ene- Feb 2019	Mar- Abr 2019
Búsqueda bibliográfica y problema de investigación						
Sistematización de Bibliografía sobre Linfoma Hodgkin						
Redacción del Proyecto						
Aprobación proyecto de tesis por Asesor						
Dictamen de comité de ética e Investigación						
Ejecución de Proyecto						
Recolección de datos						
Estructuración de Resultados						
Informe Final						

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

ANEXO II

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE TESIS UCSM

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y ANATOMOPATÓLOGICAS DE LINFOMA HODGKIN EN EL HOSPITAL GOYENECHE 2013-2018

FICHA N°: _____

Nombres y Apellidos: _____

N° de Historia Clínica _____

Edad: _____

Sexo: _____

Lugar de Nacimiento: _____

Procedencia: _____

Síntomas B: _____

Fecha de diagnóstico de Linfoma de Hodgkin: _____

Estadío al diagnóstico: _____

Índice Pronóstico: _____

Fecha de Biopsia	Presencia de Células de Reed-Stemberg	Subtipo Histológico	Estadío del Linfoma	Inmunohistoquímica

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

REPOSITORIO DE
TESIS UCSM

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE SANTA MARÍA

ANEXO III

MATRIZ DE SISTEMATIZACIÓN

Publicación autorizada con fines académicos e investigativos
En su investigación no olvide referenciar esta tesis

Edad	Género	Lugar de Nacimiento	Síntomas B	Subtipo Histológico	Células de Reed-Sternberg	Inmunofenotipo	Estadíos dr Ann Arbor	Indice Pronóstico
61-80	Masculino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	3
21-40	Masculino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	4
41-60	Masculino	Arequipa	Pérdida de Peso	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	2
41-60	Femenino	Arequipa	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	3
61-80	Masculino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	4
61-80	Masculino	Puno	Fiebre	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	4
61-80	Masculino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	3
41-60	Masculino	Lima	Pérdida de Peso	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	4
21-40	Femenino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 -, CD30+, EMA -	III	3
61-80	Femenino	Puno	Fiebre	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 -, CD30+, EMA -	III	4
21-40	Femenino	Cusco	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	II	2
61-80	Masculino	Puno	Fiebre	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	3
41-60	Femenino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	II	2
0-20	Femenino	Moquegua	Sudoración Nocturna	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	II	2
41-60	Femenino	Arequipa	Pérdida de Peso	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	2
21-40	Masculino	Arequipa	Sudoración Nocturna	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	2
21-40	Masculino	Arequipa	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	II	2
41-60	Femenino	Puno	Pérdida de Peso	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	3
61-80	Femenino	Moquegua	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	3
41-60	Masculino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	3
61-80	Masculino	Arequipa	Fiebre	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	4
61-80	Masculino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	4
61-80	Masculino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	3
61-80	Masculino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	3
61-80	Masculino	Arequipa	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 -, CD30+, EMA -	III	3
21-40	Femenino	Cusco	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	II	3

0-20	Femenino	Arequipa	Pérdida de Peso	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	II	2
21-40	Masculino	Arequipa	Perdida de Peso y Sudoración Nocturna	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	3
21-40	Masculino	Arequipa	Perdida de Peso y Sudoración Nocturna	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	II	3
>80	Masculino	Puno	Pérdida de Peso y Fiebre	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	4
21-40	Femenino	Moquegua	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	3
21-40	Masculino	Arequipa	Perdida de Peso y Sudoración Nocturna	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	II	3
41-60	Masculino	Lima	Perdida de Peso y Sudoración Nocturna	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	4
0-20	Femenino	Puno	Sudoración Nocturna	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	II	3
61-80	Masculino	Arequipa	Perdida de Peso y Sudoración Nocturna	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	3
21-40	Masculino	Cusco	Pérdida de Peso	Rico en Linfocitos	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	3
21-40	Femenino	Arequipa	Sudoración Nocturna	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 -, CD30+, EMA -	II	2
61-80	Masculino	Arequipa	Pérdida de Peso y Fiebre	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	4
61-80	Masculino	Cusco	Perdida de Peso y Sudoración Nocturna	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30-, EMA -	IV	4
61-80	Masculino	Puno	Pérdida de Peso	Celularidad Mixta	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	3
21-40	Femenino	Arequipa	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	2
61-80	Masculino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	IV	4
21-40	Masculino	Puno	Pérdida de Peso	Esclerosis Nodular	Positivo	CD15 +, CD30+, EMA -	III	3