
Factores pronósticos en los linfomas: linfomas no Hodgkin y linfoma de Hodgkin

Prognostic factors in lymphomas: non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's lymphoma

M.P. Rabasa

RESUMEN

La patología tumoral linfoide, que incluye tanto los linfomas no hodgkinianos como el linfoma de Hodgkin, representa un grupo muy heterogéneo de neoplasias que tienen en común su origen en la proliferación de células linfoides detenidas en diferentes etapas de su desarrollo madurativo. Así pues, se incluyen dentro de los linfomas enfermedades muy distintas desde el punto de vista histológico, clínico y evolutivo, que precisan de tratamientos que dependen en gran medida de la agresividad del linfoma y deben ajustarse al riesgo que presenta cada enfermo en concreto. Para valorar dicho riesgo resulta imprescindible conocer el pronóstico aproximado de los pacientes, en función de una serie de variables iniciales y evolutivas que se relacionan con el tipo de respuesta al tratamiento y la supervivencia: son los factores pronósticos.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin. Enfermedad de Hodgkin. Factores pronósticos.

ABSTRACT

Lymphoid tumour pathology, which includes both non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's lymphoma, represents a very heterogeneous group of cancers that have in common their origin in the proliferation of lymphoid cells arrested in different stages of their maturative development. Thus, diseases that are very different from the histological, clinical and evolutionary points of view are included in the lymphomas, which require treatments that depend to a great extent on the aggressiveness of the lymphoma and must be adjusted to the risk shown by each specific patient. To evaluate this risk it is essential to know the approximate prognosis of the patients, which depend on a series of initial and evolutionary variables that are related to the type of response to treatment and with survival.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma. Hodgkin's disease. Prognostic factors.

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (Supl. 1): 141-158.

Servicio de Hematología. Hospital Reina Sofía.
Tudela

Correspondencia:
María Pilar Rabasa Baraibar
Hematología
Hospital Reina Sofía
Ctra. Tarazona, s/n
31500 Tudela, Navarra
Tfno. 948 817 000 ext. 4110-4003
Fax 948 817 129
e-mail: prabasab@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

La emisión de un pronóstico, es decir la predicción de la duración, curso y evolución de una enfermedad en un paciente determinado, es una parte esencial de la práctica médica.

La heterogeneidad de las neoplasias humanas y su variabilidad en cuanto a historia natural y posibilidades terapéuticas, ha hecho del análisis de los factores pronósticos (FP), es decir aquellas variables que pueden aportar información y por tanto predecir el resultado terapéutico de los pacientes con cáncer, una herramienta de investigación importante, que ha contribuido de manera notable al desarrollo de la oncología en general y de la hematología en particular en los últimos años.

La información obtenida de los estudios pronósticos puede tener importancia en varios sentidos, pudiendo:

1. Aportar datos sobre el mecanismo íntimo de la enfermedad.
2. Ser usada en la planificación de los estudios clínicos, para estratificar a los pacientes en grupos con características pronósticas homogéneas, evitando sesgos en los mismos.
3. Facilitar la comparación de los resultados terapéuticos entre grupos de pacientes con características pronósticas diferentes.
4. Ayudar a la elección del tratamiento óptimo para un paciente concreto, al depender éste del grupo pronóstico al que pertenezca.
5. Permitir, en ocasiones, acciones preventivas.

Así el conocimiento de los FP en una neoplasia, y en particular de los linfomas, permite la elaboración de clasificaciones por estadios y de índices pronósticos, que confieren homogeneidad a las series de pacientes a la hora de comparar resultados terapéuticos y facilita, en definitiva, la elección del tratamiento más adecuado para cada caso.

A partir de la década de los años 70 ha existido un enorme interés en la comunidad científica por el estudio de los FP en los linfomas, como prototipo de enferme-

dad curable con tratamientos oncológicos, pero en la que todavía un número no desdenable de pacientes fallece a consecuencia de la enfermedad. Probablemente los linfomas sean las neoplasias humanas mejor y más ampliamente estudiadas en este sentido, aunque continúan existiendo aspectos de controversia y FP de aparición más reciente, que precisan de nuevos estudios para clarificar su utilidad real.

El estudio de los FP puede abordarse desde varios puntos de vista, siendo los criterios de clasificación más importantes: el tipo de FP en sí (vinculación existente entre el FP y el paciente, la neoplasia y la respuesta al tratamiento) tanto al diagnóstico como en la recaída, y el subgrupo de linfoma en el que han demostrado su utilidad.

En los siguientes apartados se hace, en primer lugar, una descripción de los FP en los Linfomas no Hodgkin (LNH), para a continuación pasar a comentar los FP que han demostrado utilidad en la enfermedad de Hodgkin (EH).

FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS LNH

Los LNH son expansiones clonales de células que derivan de sus homólogas situadas en los compartimentos funcionales normales del sistema inmunitario: ganglios linfáticos, bazo, médula ósea y tejido linfoide asociado a mucosas.

La incidencia de los LNH varía considerablemente entre los diferentes países, pero se sitúa aproximadamente en 3-6 casos por 100.000 habitantes y año¹. Su frecuencia aumenta cada año. En relación a la enfermedad de Hodgkin (EH), los LNH son 4 veces más frecuentes. A diferencia de ésta, no existe pico en la edad juvenil. Su frecuencia es mayor en el varón y su incidencia máxima se observa entre los 50-70 años.

Los LNH representan la contrapartida neoplásica de los diferentes tipos de células que se observan en el ganglio linfático después de una estimulación antigénica. Dada la gran variabilidad de estados funcionales (secuencia madurativa normal del linfocito), con su correspondiente traducción morfológica e inmunofenotípica a nivel celular, la clasificación de los LNH ha sido

problemática y confusa. Dos han sido los criterios clasificatorios clásicos: el histológico-citológico y el clínico, los cuales han dado lugar a las diferentes clasificaciones que se han utilizado con anterioridad (Rapaport 1966, Kiel 1974-1988, Lukes y Collins 1974 y la Working-Formulation 1982). Recientemente con la introducción de las nuevas tecnologías inmuno-cito-histológicas y citogenético-moleculares, las clasificación de los LNH se ha desarrollado de manera notoria al permitir tanto la redefinición

de las diferentes entidades ya conocidas como la descripción de otras nuevas, facilitando de manera importante no sólo la colaboración y entendimiento entre patólogos y clínicos, sino la práctica clínica habitual de éstos en la valoración pronóstica y selección terapéutica, contribuyendo en última instancia a permitir la comparación de ensayos clínicos. Actualmente toda la comunidad científica nacional e internacional se rige por la clasificación Real-WHO (Tabla 1), plenamente aceptada y desarro-

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades neoplásicas linfoides de la WHO (modificación de la Real).

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B

Neoplasias de precursores de células B

Leucemia / linfoma de linfoblastos B

Neoplasias de células B periféricas

Leucemia linfática crónica de células B / Linfoma linfocítico de células pequeñas

Leucemia de células prolinfocíticas

Linfoma linfoplasmocítico

Linfoma de células del manto

Linfoma folicular

Linfoma de célula B asociado a tejido linfoide de mucosa

Linfoma ganglionar de zona marginal de células B +/- monocitoides

Linfoma de células B esplénico de zona marginal +/- linfocitos vellosos

Leucemia de tricoleucocitos

Linfoma difuso de células B grandes

Linfoma de Burkitt

Plasmocitoma

Mieloma de células plasmática

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T

Neoplasias de precursores de células T

Leucemia/Linfoma de células linfoblásticas T

Neoplasias de célula T periférica y de células NK

Leucemia de célula prolinfocítica

Leucemia linfocítica de células grandes granulares

Enfermedad linfoproliferativa indolente de células granulares NK

Leucemia agresiva de células NK

Linfoma de células NK/T nasal y otros extraganglionares

Micosis fungoide y Síndrome de Sézary

Linfoma angioinmunoblástico de célula T

Linfoma no específico periférico de célula T

Leucemia/Linfoma de célula T del adulto (HTLV+)

Linfoma anaplásico de célula grande (LACG) (tipo T y nulo)

Enfermedad linfoproliferativa primaria cutánea de célula TCD30+

Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea

Linfoma de células T tipo enteropatía

Linfoma hepatoesplénico de células T ganma/delta

LINFOMA DE HODGKIN (ENFERMEDAD DE HODGKIN)

Linfoma de Hodgkin de predominio nodular

Nodular

Difuso

Linfoma de Hodgkin clásico

Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular (grados I y II)

Linfoma de Hodgkin celularidad mixta

Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos

Linfoma de Hodgkin deplección linfocitaria

llada, no sólo por haber sido reproducible histopatológicamente sino por haber demostrado relevancia clínica²⁸ (Tabla 2).

A pesar del alto porcentaje de RC conseguido con los tratamientos actuales, un 40-50% aproximadamente del total de pacientes con LNH mueren, bien inicialmente por fracaso en la respuesta, bien con más frecuencia, por recaída y progresión de la enfermedad. Esta realidad ha motivado un creciente interés en conocer qué factores o parámetros histopatológicos, clínicos, biológicos o de otra índole, podían predecir el logro de una remisión completa y a su vez de una larga supervivencia. En última instancia, la finalidad del estudio de los FP es discernir qué pacientes se pueden beneficiar de un tratamiento moderadamente agresivo, pero a su vez altamente efectivo, del grupo de pacientes que sólo tienen auténticas posibilidades de supervivencia a expensas de terapéuticas muy agresivas, que conllevan generalmente una gran morbi-mortalidad.

FP EN LOS LNH DE PRESENTACIÓN GANGLIONAR

De un modo artificioso pero útil, se pueden considerar los FP de los LNH, con-

siderados en su conjunto, en tres grandes grupos (Tabla 3): los dependientes del tumor, del paciente y del tratamiento.

Dentro de los factores pronósticos dependientes del tumor hay que tener en cuenta las características biológicas del mismo y la carga tumoral (cantidad de tumor).

Características dependientes del tumor

Subtipo histológico

Actualmente existe acuerdo unánime en considerar el subtipo histológico como el FP individual más importante de los LNH. El patrón histopatológico de infiltración (folicular o difuso) y el aspecto citológico de las células así como su diferenciación, dividen a los LNH en grupos de significado pronóstico claramente diferenciado.

Independientemente de los problemas que a lo largo de la historia reciente ha generado la nosotaxia de los LNH, gracias al consenso de un grupo de notables especialistas, se ha podido elaborar, desarrollar y consolidar la actual clasificación vigente de los LNH (Clasificación REAL de

Tabla 2. Clasificación clínica de los LNH. WHO 1997.

NEOPLASIAS B	NEOPLASIAS T
I- Leucemias/Linfomas indolentes	
LLC/L linfocítico bien diferenciado	LLL T
L. linfoplasmocítico/Inmunocitoma/EW	Leucemia de células grandes T y NK
L. de tricoleucocitos	Micosis Fungoide
L. de zona marginal esplénica*	Leucemia/Linfoma crónica T del adulto (HTLV1+)
L. B de zona marginal : extraganglionar (MALT) ganglionar (monocitoide)*	
L. folicular grado I y II	
II. Linfomas agresivos	
Leucemia prolinfocítica B	Leucemia prolinfocítica T
Mieloma múltiple	L. periférico inespecífico T*
L. del manto	L. angioinmunoblástico
L. folicular grado III	L. angiocéntrico
L. difuso de célula grande B	L. intestinal T
L. mediastínico de células B del timo	L. anaplásico de células grandes(tipo T y nulo)*
L. B Burkitt like*	
III. Leucemias/linfomas muy agresivos	
Leucemia/linfoma de precursores B linfoblásticos	Leucemia/linfoma de precursores T linfoblásticos
Leucemia/linfoma B Burkitt	Leucemia/linfoma T del adulto (HTLV1+)
Leucemia de células plasmáticas	

* Entidades provisionales

Tabla 3. Factores pronósticos en los LNH.**LNH de presentación ganglionar****Características derivadas del tumor**

- Características biológicas (cualidad del tumor)
 - Histología
 - Inmunofenotipo B/T
 - Otras alteraciones inmunofenotípicas
 - Alteraciones citogenéticas
 - Actividad proliferativa
 - Transformación histológica
 - Progresión tumoral
 - Resistencia pleiotrópica a drogas MDR-P170
 - LDH
 - Síntomas B
 - Capacidad de invasión y diseminación CAM
- Carga tumoral (cantidad del tumor)
 - Extensión de la enfermedad
 - Estadio Ann Arbor
 - Número de áreas afectas
 - Ganglionares
 - Extraganglionares
 - Masa abultada " Bulky "
 - Localizaciones específicas: hígado, SNC.
 - Otros parámetros
 - LDH
 - β2-microglobulina
 - Citopenias en sp
 - Síntomas B

Características derivadas del paciente

- Edad
- Enfermedades preexistentes
- Estado general PS
- Competencia inmunológica (HIV-HTLV 1)
- Tolerancia a la QT

Características derivadas del tratamiento (QT)

- Tipo y combinación de fármacos
- Dosis de fármacos e intensidad de dosis
- Relación eficacia-toxicidad
- Experiencia del centro
- Calidad y rapidez en la respuesta
 - RC
 - RP
 - Respuesta lenta (> 3 ciclos)
 - Fracaso terapéutico
 - Otros: FP en recaída: estadio, LDH, quimiosensibilidad

LNH de presentación extra-ganglionar

- Tipo histológico
- Extensión local y a distancia
- LDH
- Localización primaria del tumor

1994, modificada por la Organización mundial de la salud WHO en 1997) (Tabla 1). Se trata de una clasificación global de todas las neoplasias linfoides y obedece únicamente a criterios histológicos, sin tener en

cuenta el pronóstico de las diferentes entidades³. En ella se considera cada grupo como una entidad nosológica (patológica y clínicamente) diferente. Por ello puede resultar criticable analizar conjuntamente

el pronóstico de todos los LNH. Pero no es realmente así, ya que el comportamiento es muchas veces parecido y los FP de las diferentes entidades no son sustancialmente diferentes.

De ella pueden establecerse una serie de principios pronósticos derivados de la histología:

– el patrón folicular-nodular confiere buen pronóstico, independientemente que sea exclusivo o mixto.

– los LNH de célula grande tienen en general un comportamiento más agresivo que los de células pequeñas.

– los LNH linfoblásticos y de Burkitt revisten en general un peor pronóstico, debido a su comportamiento particularmente agresivo.

– los linfomas compuestos y linfomas con histologías divergentes, tienen determinado su pronóstico por la forma histológica de mayor agresividad.

– los distintos tipos histológicos pueden agruparse en grados de malignidad de alto significado pronóstico (Tabla 2), siguiendo los criterios de clasificación expuestos por la Real-WHO (Tabla 1).

Immunofenotipo

Linaje T o B

El estudio del fenotipo inmunológico de los LNH ha aportado una información valiosa para la comprensión de la biología de los mismos, y en particular de su origen, introduciendo criterios útiles para su clasificación. Sin embargo, su valor pronóstico ha sido objeto de debate en las últimas décadas. Gracias a la mejora en las técnicas de tipaje inmunológico y al estudio de series amplias de pacientes, se ha renovado el interés pronóstico del inmunofenotipo, al demostrarse de manera evidente, el peor pronóstico del fenotipo T frente al B para el mismo tipo histológico.

Otras características inmunofenotípicas

El fenotipo Ki-1+ (CD30) expresado por algunos LNH anaplásicos, generalmente de origen T, no confiere en general pronóstico diferente de el de otros LNH de células

grandes, siendo incluso para otros de buen pronóstico.

La expresión por las células tumorales de determinadas moléculas de adhesión también reviste significado pronóstico. Así la expresión de las moléculas de adhesión celular: NCAM, LAM-1 y LHR confiere un pronóstico adverso, especialmente por su comportamiento agresivo.

De la misma manera, la no expresión del HLA-DR en las células tumorales implica peor pronóstico.

En sentido contrario, la presencia de numerosos linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) suele ir asociado a mejor pronóstico.

Alteraciones citogenéticas

Anomalías citogenéticas están presentes en la mayoría de los LNH. Son muchas y muy complejas, por lo que es muy difícil analizar su valor pronóstico individual. Con carácter general, sí parece que la presencia de alteraciones cromosómicas clonales y el número de éstas, puede ser un FP independiente de la histología. En este sentido, su ausencia se ha visto asociada a una mejor respuesta al tratamiento así como a una mayor supervivencia, mientras que la presencia de varias anomalías, reviste peor pronóstico (alteraciones estructurales y monosomías del cromosoma 17, deleciones cromosoma 7, etc.).

Por otra parte, existen alteraciones citogenéticas específicas de determinados subtipos histológicos con demostrado valor pronóstico: así la t (8;14) del LNH de Burkitt confiere muy mal pronóstico y la t (14;18) del LNH folicular que, por el contrario, indica un comportamiento indolente con larga supervivencia. Sin embargo, no está completamente aclarado todavía, si la información pronóstica que transmiten, es independiente de otros factores.

Actividad proliferativa

Las nuevas tecnologías (citometría de flujo y otras) han permitido estudiar la cinética de la actividad proliferativa de las neoplasias y su relación con el pronóstico. Los parámetros más utilizados para valorarla son el índice proliferativo o porcenta-

je de células en fase S del ciclo celular (*Labelling index*) y el contenido celular de ADN (ploidía). El *Labelling index* ha demostrado una excelente correlación pronóstica, de tal manera que aquellos LNH con más de un 5-10% de células en fase S, tienen claramente un peor pronóstico que aquellos con índices más bajos. Por el contrario, la ploidía celular no ha demostrado hasta la fecha, una clara relación con la supervivencia.

La actividad proliferativa, valorada por otros medios, también ha demostrado buena correlación pronóstica. Niveles celulares elevados de determinadas enzimas del metabolismo púrico y pirimidínico (ADA, PNP, TP, TK) han sido asociados a peor pronóstico, de la misma manera que la expresión del antígeno de activación 4F2 en los LNH de bajo grado y la expresión del anticuerpo monoclonal Ki-67 sobre el núcleo de las células en proliferación.

Progresión histológica

La transformación histológica de los LNH a lo largo de su evolución hacia formas más agresivas, reviste un particular mal pronóstico, especialmente por ir asociado a un curso clínico más agresivo si se los compara con los LNH que aparecen "de novo". Sin embargo, un pequeño porcentaje de los mismos puede alcanzar aún largas supervivencias con tratamiento.

Extensión de la enfermedad

La extensión de la enfermedad (cantidad de tumor) presente en el momento del diagnóstico, reviste una indudable importancia pronóstica en los LNH. Sin embargo, los criterios por los que puede definirse esta extensión son varios y a veces arbitrarios, lo que ha motivado en la bibliografía una gran heterogeneidad. Pueden ser de utilidad:

– El estadio de Ann Arbor (Tabla 4). El sistema de estadiaje clinicopatológico de

Tabla 4. Clasificación por estadios de Ann Arbor 1971. Modificaciones de Costwolds para la EH 1989.

Estadio 1:

Afectación de una única región ganglionar (I) o de una única región extralinfática (IE)

Estadio 2:

Afectación de 2 o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II-E)

Estadio 3:

Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por la afectación extralinfática localizada (II-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES)

Estadio 4:

Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos

Síntomas :

A: asintomático

B: presencia de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal de los 6 meses previos

Principales recomendaciones de la Reunión de Costwolds 1989

- Introducción del sufijo X para mencionar Enfermedad Bulky
- Introducción del sufijo E para mencionar Enfermedad extraganglionar
- El nº de zonas ganglionares afectas debe figurar como un sufijo junto al estadio
- Los ganglios hiliares deben considerarse independientes entre sí y frente a los mediastínicos
- Incorporación obligatoria de la TAC abdominal en la evaluación preterapéutica
- Subdivisión del estadio IIIA en pacientes laparotomizados en:

Estadio IIIA1. Enfermedad limitada a bazo, ganglios hiliares esplénicos, celíacos o de la porta, por encima hilio renal

Estadio IIIA2. Enfermedad con afectación ganglionar paraaórtica, iliaca o mesentérica, por debajo del hilio renal

– No aceptación de parámetros analíticos como criterios de afectación hepática. Exigencia de defecos locales evidenciados por un mínimo de dos técnicas de imagen (TAC, eco abdominal, gammagrafía)

– Introducción del sufijo U en la evaluación postterapéutica para la remisión completa incierta (ensanchamiento anormal del mediastino, masas abdominales postresiduales). La persistencia de la VSG aumentada recomienda estrecha vigilancia

- Definición del estadio temprano: Ann Arbor I II sin masa voluminosa y sin síntoma B

Ann Arbor propuesto en 1971 para la EH continúa siendo el modelo vigente para determinar la extensión de un LNH en el momento del diagnóstico. Dicho modelo se basa en el concepto de origen unifocal de la enfermedad y en su propagación progresiva por contigüidad, conceptos que no siempre son aplicables a los LNH. De todas las formas es el sistema aceptado internacionalmente y a pesar de sus limitaciones pronósticas (utilidad relativa para discriminar entre los estadios I y II así como entre los estadios III y IV), el que define las principales pautas terapéuticas a seguir.

- El número y localización de las áreas ganglionares y extraganglionares afectas. El valor pronóstico negativo del número así como de la localización (mediastino-retroperitoneo) de las áreas ganglionares afectas, no ha sido reconocido por todos los autores. Por lo que respecta a la afectación extraganglionar de los LNH, está claro que cuanto mayor sea el número de las mismas, el pronóstico será más desfavorable, de la misma manera que cuando se hayan presentes localizaciones extraganglionares concretas (hígado, médula ósea y sistema nervioso central (SNC)). En la afectación de médula ósea, el patrón de infiltración nodular así como el escaso porcentaje de infiltración, va asociado a un

claro mejor pronóstico para todos los tipos de LNH.

- Tamaño de las áreas ganglionares afectas. Concepto de "Masa Bulky". Más universalmente admitido es el claro peor pronóstico que se otorga a la presencia de una masa abultada o "bulky", definida como aquella masa cuyo tamaño (diámetro mayor) es superior según los autores a 5,7 y más frecuentemente 10 cm, valorando el área ganglionar más prominente. Sin embargo, su presencia nos informa del tamaño de la mayor de las masas tumorales pero no de la cantidad total de tumor existente.

- Concepto de "Carga tumoral". Concepto establecido por el grupo de trabajo del Hospital MD Anderson, que permite obtener una idea global aproximada de la cantidad de tumor existente. Aunque criticado, ha sido revalidado como FP por numerosos autores. La carga tumoral de un paciente concreto se calcula a partir de dos elementos: número de regiones ganglionares extensas (bulky) y número de localizaciones extraganglionares. Aunque inicialmente sólo se distinguían dos situaciones (alta y baja carga tumoral) una modificación posterior del esquema inicial, permite distinguir tres situaciones : alta, intermedia y baja carga tumoral (Fig. 1).

		nº de áreas ganglionares extensas (bulky)		
		0	1	>1
nº de áreas extensas	0-1	B A	INTERMEDIA	A
	2	J A	T	
	>2	A	L	

Figura 1. Concepto de carga tumoral.

– Localizaciones específicas con significado pronóstico: la afectación de la médula ósea, hígado y del SNC.

Otras variables con significado pronóstico

Se ha intentado relacionar con el pronóstico, múltiples características dependientes del tumor y presentes al diagnóstico. Entre ellas destacan:

– Síntomas B. La vinculación de los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) al pronóstico, claramente establecida en la EH, ha sido controvertida para los diferentes tipos de LNH. Sin embargo, la mayor parte de los estudios han demostrado su utilidad.

– Parámetros hematológicos. La presencia de citopenias en sangre periférica sólo ha demostrado utilidad pronóstica cuando se asocia a afectación comprobada de médula ósea.

– Parámetros bioquímicos. El nivel plasmático de LDH es uno de los FP individuales que mayor información pronóstica aporta en los diferentes tipos de LNH, hasta el punto de que hoy es considerado dato imprescindible para definir el pronóstico de un paciente con LNH. La β 2-microglobulina presenta una estrecha relación con la masa tumoral existente, por lo que es considerada también como una determinación de indudable información pronóstica en los LNH. La elevación del cobre plasmático se ha demostrado en relación directa con la masa tumoral global, así como con la actividad tumoral, por lo que su valoración puede ser útil en el pronóstico de los LNH. Más recientemente, la elevación de varias citoquinas en plasma (IL-6, IL-10) se ha relacionado con peor pronóstico en los LNH, pero esta afirmación precisa de posteriores estudios que la validen.

Características dependientes del paciente

Admitiendo que la distinción de FP dependientes del tumor y aquellos dependientes del paciente es en muchos casos arbitraria, se reconocen como FP dependientes del paciente:

Edad

La importancia que se concede a la edad como FP en los LNH es controvertida. Sin embargo, para la mayoría, la edad representa un FP independiente e importante, ya que va asociada a una mayor morbimortalidad.

Estado funcional

La capacidad funcional del paciente medida por la Escala de OMS-Zubrod es considerada como uno de los FP con mayor influencia pronóstica independiente, al valorar la repercusión que la enfermedad produce en el estado general del paciente.

Enfermedades preexistentes

Se consideran todas aquellas situaciones clínicas previas del paciente que puedan influir en la morbilidad-mortalidad y tolerancia a los tratamientos.

La competencia inmunológica

La relación existente entre LNH e inmunidad es doble. Las inmunodeficiencias (ID) pueden ser causa de linfomas y a su vez los linfomas que aparecen en situaciones de ID suelen tener un curso más agresivo y peor pronóstico. Prueba de ello son los casos de LNH que aparecen asociados al Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Características dependientes del tratamiento

Los LNH son globalmente neoplasias potencialmente curables con los tratamientos oncológicos actuales. El tipo de respuesta conseguida con el tratamiento será decisiva para conseguir la curación de la enfermedad o, al menos, una larga supervivencia libre de la misma. Es por lo que las características del tratamiento administrado influyen de manera notable en la supervivencia de los pacientes. Así son FP importantes relacionados con el tratamiento:

Tipo y combinación de fármacos

La variable pronóstica más importante en relación con el tratamiento será la

estrategia global elegida, y dada la importancia que tiene la quimioterapia (QT) en el tratamiento, el esquema o combinación de fármacos empleado.

Intensidad de dosis (IDA)

En los últimos años se ha despertado un gran interés por el concepto de intensidad de dosis, relación existente entre la dosis relativa de los fármacos administrada y el tiempo transcurrido. Definida como la cantidad de droga por unidad de tiempo y unidad de masa corporal (mg/m²/semana), y considerada inicialmente como el FP más importante de los relacionados con el tratamiento, la práctica no ha demostrado aún su relevante importancia pronóstica, quizás atribuido a una deficiente definición del concepto. En tanto se respondan estas cuestiones, es recomendación general intentar conseguir la IDA planteada al inicio, con los medios disponibles a nuestro alcance (factores estimulantes de colonias, etc.).

Experiencia del centro

El tratamiento de los LNH no sólo consiste en la administración regular de esquemas de QT de reconocida utilidad. La gran variabilidad clínica de los LNH, que exige valorar individualmente la estrategia terapéutica de los pacientes, así como las frecuentes complicaciones que pueden surgir durante el tratamiento de los mismos, hace que la experiencia profesional del centro constituya una de las variables pronósticas de mayor relevancia.

FP relacionados con la respuesta obtenida al tratamiento

El tipo de respuesta obtenida con tratamiento (completa RC o parcial RP) así como la rapidez en alcanzar la RC (más o menos de 4 ciclos), parecen tener una clara repercusión en el pronóstico de los pacientes, con una mayor expectativa de curación y supervivencia cuando la respuesta es completa y el tiempo en conseguirla es inferior a 4 ciclos (3 ó menos). Sin embargo, la RC o RP conseguida con tratamientos de 1ª línea no parece condicionar la posibilidad de respuesta a esquemas de 2ª línea (+/- QT intensiva y trasplante de precursores hematopoyéticos TPH). La duración de la

RC tiene así mismo cierto valor, de modo que los pacientes que recaen a partir de los dos años, tienen mayores probabilidades de alcanzar una nueva RC y de sobrevivir más que aquellos que lo hacen antes. En general, la recidiva de la enfermedad implica un pronóstico ominoso, que obliga a realizar, si la edad, el estado general y la respuesta del linfoma (quimiosensibilidad) lo permiten, tratamientos muy intensivos del tipo del trasplante autólogo de sangre periférica, cuya eficacia no está de todos modos probada completamente.

Si bien los FP comentados anteriormente son los que han demostrado utilidad tanto en los LNH indolentes como en los LNH agresivos, han sido en la variedad difusa de célula grande donde han sido mejor estudiados, por ser ésta la variedad más frecuente. Los linfomas foliculares, variedad más frecuente dentro de los LNH indolentes (un tercio de todos los linfomas), presentan tasas de respuesta desde el 20-80% de los casos, según el tratamiento utilizado, pero la supervivencia global de los pacientes es la misma con cualquiera de las terapéuticas, situándose alrededor del 50% a los 10 años. Esta supervivencia prolongada con tratamientos poco agresivos obliga a seleccionar a los pacientes tributarios de tratamientos más intensivos. Éstos serán en general los más jóvenes y con peor pronóstico. De tal manera que el objetivo del estudio de los FP en los LNH foliculares⁹⁻¹² será seleccionar qué pacientes y en qué momento, son candidatos a terapéuticas intensivas. En líneas generales a los LNH foliculares les son aplicables los FP comentados para los LNH de célula grande, destacando la importancia de la β 2-microglobulina como factor predictivo tanto de la respuesta como de la duración de la misma.

FP EN LOS LNH DE PRESENTACIÓN EXTRAGANGLIONAR

Los LNH extraganglionares, aunque comparten la mayor parte de los FP comentados con anterioridad (fundamentalmente el subtipo histológico, la extensión de la enfermedad y la elevación de la LDH), presentan por sus especiales características, variables particulares de significado pronóstico relacionadas con el órgano de origen¹³.

FP en los LNH gástricos

En la valoración pronóstica de los LNH gástricos se considera de importancia capital la extensión de la enfermedad local y a distancia (Sistema de Musshoff) así como el subtipo histológico. El resto de variables son similares a los LNH de presentación ganglionar.

FP en los LNH intestinales

En su valoración pronóstica les pueden ser aplicados los FP comentados en los LNH gástricos, aunque en general se consideran de peor pronóstico que aquellos.

FP en los LNH del área ORL

La localización del tumor tiene en este tipo de tumores implicación pronóstica en sí misma, de tal manera que los LNH del anillo de Waldeyer y cavidad bucal, tienen mejor pronóstico que cuando se comparan con los originados en los senos paranasales y cavidad nasal. Son FP de importancia también el tipo histológico, el tamaño de la lesión original, la extensión local y a distancia y el nivel de LDH.

FP en los LNH cerebrales

Los LNH cerebrales no asociados al SIDA tienen en general mejor supervivencia en pacientes jóvenes, con buen estado general y con lesiones de tamaño pequeño. El LNH asociado al SIDA es de pronóstico ominoso siempre.

SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA. ÍNDICES PRONÓSTICOS

Como ya se ha comentado, el sistema de Ann Arbor como único sistema pronós-

tico para decidir el tipo de tratamiento, no tiene en los LNH el peso específico que tiene en la EH, por lo que va siendo desplazado por nuevos sistemas que combinan diversos factores , en un intento de ofrecer mayor precisión predictiva y por tanto un tratamiento más seleccionado, de acuerdo a las características individuales de riesgo de recidiva^{9,10,13}.

La gran heterogeneidad de los LNH ha dificultado sobremanera la existencia de un sistema de estadificación útil, internacionalmente aceptado y validado para los LNH. El objetivo de todo índice pronóstico es el de agrupar a los pacientes en grupos con factores de riesgo similares y crear un modelo predictivo de evolución a partir de un número limitado de variables presentes en el momento del diagnóstico.

Las características ideales exigibles a un índice pronóstico serían su facilidad de manejo, que exija pocos cálculos, que sea fácil de recordar y reproducible de unas series a otras.

Si bien la mayoría de los índices pronósticos existentes discriminan en su aplicación entre los LNH de células grandes (*IP Princess Margaret Hospital, IP Dana Farber Intitute, IP Memorial Sloan - Kettering Cancer Center, IP MD Anderson e IP Groupe d'études des Lymphomes agressifs*) y los LNH foliculares (*IP Princes Margaret Hospital, IP Scotland and Newcastle Lymphoma Group, IP Lyon, IP MD Anderson and Tumor Institute*), el amplio consenso y difusión alcanzado por el Índice Pronóstico Internacional (IPI) (Tabla 5) en los últimos años, dado su elevado valor predictivo en cuanto a la respuesta al tratamiento y en especial, en cuanto a

Tabla 5. Índice Pronóstico Internacional (IPI).

<i>Variables</i>		
Edad	<60 años	>60 años
Estadio Ann Arbor	I-II	III-IV
Nº áreas extraganglionares	0-1	≥ 2
Estado general (PS)	PS 0-1	PS ≥ 2
LDH	normal	elevada
<i>Grupos de riesgo</i>		
Bajo riesgo:	puntuación 0-1	
Riesgo intermedio-bajo:	puntuación 2	
Riesgo intermedio-alto:	puntuación 3	
Riesgo alto:	puntuación 4-5	

la supervivencia, ha establecido su utilidad en los diferentes tipos de LNH, tanto agresivos como indolentes. Este modelo predictivo, fruto de un ambicioso proyecto y desarrollado a partir de numerosas reuniones de consenso, fue publicado en 1993¹⁴. En esencia, fue diseñado a partir del estudio de los FP de una serie de 3.273 pacientes con linfomas de células grandes. En dicho estudio los FP que demostraron una significación pronóstica independiente fueron: la edad (< 60 años frente a > 60 años); el estadio de Ann Arbor (I-II frente a III-IV); el número de áreas extraganglionares afectas (0-1 frente a ≥ 2); el estado general (PS 0-1 frente a ≥ 2) y la LDH (normal frente a elevada). Asignando una puntuación a cada variable de las descritas, se definían 4 grupos de riesgo (Tabla 5) con diferentes resultados en cuanto al porcentaje de remisión completa (87-67-55-44%) y de supervivencia a los 5 años (73-51-43-23%), respectivamente para cada uno de los cuatro grupos.

El IPI, acrónimo con el que es conocido por la mayoría de los autores, ha conseguido una excelente aceptación internacional y sus recomendaciones han sido validadas por un buen número de publicaciones, por lo que actualmente puede ser considerado como el mejor patrón de estadificación disponible para los LNH^{11,15}.

El IPI con todo, no está exento de críticas, destacando fundamentalmente dos: la selección de cuatro grupos pronósticos que dificulta notablemente la selección de los pacientes en los estadios intermedios y el hecho de no incluir la $\beta 2$ -microglobulina como FP (principalmente por la falta de disponibilidad en la mayoría de los pacientes en el estudio internacional). Sin embargo, es muy probable que su empleo sea muy útil para discriminar los estadios intermedios.

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA EH

La EH descrita por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832, es la pionera de todas las hemopatías y la que, como enfermedad piloto, ha servido de auténtico

modelo para la sistematización clínica y terapéutica de las neoplasias.

Representa el 1% de todas las neoplasias malignas así como el 15-18% de la totalidad de los linfomas. Incide con una frecuencia de 3-3,5 casos nuevos por 100.000 habitantes y año¹⁶.

La curva de incidencia según la edad es típicamente bimodal, con un pico en los adultos jóvenes (2-3 década) y otro después de los 50 años. Existe predominio evidente en varones, especialmente en el grupo de menor edad¹⁶.

En los últimos años su incidencia se ha visto disminuida a favor de los LNH, particularmente de las formas extraganglionares.

La etiología de la EH se desconoce, aunque se ha implicado con una forma de respuesta poco común a una infección viral en el pico de incidencia más joven y como una enfermedad neoplásica espontánea en el pico de incidencia de mayor edad.

Estudios recientes sobre las células neoplásicas en la enfermedad de Hodgkin (EH) confirman que las células de *Reed Sternberg* (RS) son linfocitos B clonales, con reordenamientos de Ig H y mutaciones somáticas adquiridas, que tienen su origen en el centro germinal^{17,18}. Por ello mantener la denominación de EH parece cuando menos innecesario, recomendándose sea sustituida por la de linfoma de Hodgkin, con lo que las distancias entre ambos grupos de enfermedades (LNH-EH) parecen acortarse sustancialmente.

Pocas enfermedades como la EH se encuentran tan próximas a la posibilidad de curación de todos los casos y al mismo tiempo tan alejada de conocer cuáles son sus causas e incluso la naturaleza y la génesis del proceso. Actualmente es factible curar cerca del 90% de las formas iniciales y más del 70% de las formas avanzadas. Para poder alcanzar estos objetivos es muy importante, al igual que lo comentado anteriormente con los LNH, efectuar un diagnóstico correcto de la enfermedad, un estadiaje clínico¹⁸⁻²⁰ lo más exacto posible, así como una planificación terapéutica adaptada al riesgo de recaída que tenga en cuenta todos y cada uno de los FP que

hayan demostrado valor predictivo independiente^{18,19}, de cara a conseguir curar el mayor número de pacientes con la menor toxicidad en las formas de buen pronóstico y aplicar en las formas de mal pronóstico la terapéutica más eficaz, asumiendo la toxicidad necesaria, pero de la forma más precoz posible para que la conjunción tiempo y tratamiento permitan obtener el mejor resultado²¹⁻²³.

LA NECESIDAD DE UN DIAGNÓSTICO EXACTO

Desde el Simposio de Rye en 1965 se distinguen 4 variedades histológicas de EH: esclerosis nodular (EN) (78%), celularidad mixta (CM) (17%), predominio linfocitario (PL)(5%) y deplección linfocitaria (DL) (1%)¹⁶. El nexo común y dato que las caracteriza es la célula de RS, que muestra características morfológicas sensiblemente distintas en cada variedad. Así la célula de RS típica predomina fundamentalmente en el tipo CM mientras que en los tipos EN y DL se expresa en forma de célula lacunar y sarcomatosa respectivamente. El tipo PL se caracteriza por la presencia de la variedad de célula de RS descrita como en granos de maíz (célula L&H). La presencia de tales células es indispensable para establecer el diagnóstico inicial de la enfermedad. Con la incorporación de los anticuerpos monoclonales se ha podido configurar un fenotipo inmunológico relativamente característico de la célula de RS y variantes clásicas, propio de células linfoides activadas: CD30+, CD25+, HLA-DR+, CD71+ y CD15+; CD45-, EMA- y antígenos B-. La variedad L&H contrariamente presenta un fenotipo diferente: CD30 y CD15-, CD45 y EMA+ y antígenos B+.

Para el diagnóstico, junto a los criterios histopatológicos establecidos mediante las preparaciones de hematoxilina-eosina, se utilizan actualmente estudios inmunofenotípicos que permiten aclarar los casos complejos así como distinguir entre las diferentes formas de EH establecidas por el *International Lymphoma Study Group* en la Clasificación Real modificada por la OMS²⁻⁶ (Tabla 1). Así las principales controversias diagnósticas, que deben de

ser resueltas antes de toda valoración pronóstico-terapéutica son:

- las formas nodulares y formas difusas dentro de la EH de predominio linfocitario.
- la EH y el LHN anaplásico de células grandes Ki 1 (CD30+).
- la EH y el LNH B rico en células T.
- la EH y el LNH anaplásico de células grandes con fenotipo T o nulo.
- la EH y el LNH T periférico.
- la EH y el LNH B esclerosante de mediastino.
- la EH y ciertos tumores sólidos (cáncer de mama y pulmón, melanoma, etc.).
- la EH y la papulomatosis linfomatoides.

Y todo ello porque clásicamente se admite que la histopatología en la EH tiene un significado pronóstico independiente, en el sentido de que la PL y EN tienen en sí mismos mejor pronóstico que la CM y DL. Sin embargo, el impacto del subtipo histológico de la EH no ocupa actualmente ya el primer plano.

LOS ESTADIOS CLÍNICOS EN LA EH

La laparotomía con esplenectomía representó durante mucho tiempo el único método preciso para determinar la extensión infradiaphragmática de los estadios I y II aparentemente supradiaphragmáticos. La exploración quirúrgica de la cavidad abdominal suponía una progresión de estadio en un 30% aproximadamente de los casos. La base de la exploración radicaba en maximizar el estudio de extensión para minimizar la terapéutica (radioterapia exclusivamente). No obstante, el 20% de los casos estadiados como I y II por cirugía y tratados con radioterapia exclusivamente recaían, además de otros inconvenientes añadidos a la cirugía (retrasos en el comienzo del tratamiento, hospitalización, morbilidad grave del 3%, mortalidad del 0,5%, riesgo de sepsis entre el 1-10% y descrito por algunos, riesgo elevado de leucemia).

Sin embargo, en 1993 el grupo de la ORTC comparó el estadio clínico y radioterapia con el estadio mediante laparotomía y adaptación del tratamiento a los

hallazgos obtenidos. A los 6 años la supervivencia obtenida en los pacientes estudiados sin laparotomía fue del 93% frente al 89% encontrada en los sometidos a laparotomía y esplenectomía, diferencia no significativa justificada por las muertes relacionadas con la cirugía. En el mismo sentido, el tiempo libre de progresión entre ambos grupos tampoco fue significativo (78% frente a 83% respectivamente). Basados en estos datos, actualmente no puede recomendarse el estudio del estadio mediante laparotomía en la EH (estadio patológico)¹⁸⁻²⁰.

Admitiendo pues como eficaz el estadio clínico en la EH, los criterios que se utilizan para elaborarlo son los establecidos en 1971 por Ann Arbor, que tienen como fundamento la progresión habitual de la EH por contigüidad. Los problemas que ha ido planteando su aplicación, han sido solventados con posterioridad en la reunión de Costwolds en 1989 mediante la introducción de las correspondientes modificaciones (Tabla 4).

La importancia pronóstica de los estadios clínicos en la EH viene determinada por el significado desfavorable que se otorga a los estadios clínicos III y IV frente a los I y II^{18-20,24-26}.

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA EH

Los criterios pronósticos para valorar el riesgo de recaída y como consecuencia de ello para establecer tratamientos de diferente agresividad^{18,20-23}, no pueden limitarse actualmente a los estadios clínicos. Por tal motivo han surgido en los últimos años nuevas variables con implicaciones pronósticas en la EH, que al igual que lo comentado para los LNH, pueden ser clasificadas según la relación que mantienen con el paciente, el proceso o el tratamiento y la respuesta al mismo (Tabla 6) o a su vez según la naturaleza del FP en sí mismo considerado (Tabla 7).

Tabla 6. Factores pronósticos en la EH.

1- <i>Derivados del paciente</i>
Edad >/< 40 años
Sexo masculino / femenino
Enfermedades asociadas (HIV)
Estado general
2- <i>Derivados del proceso</i>
Síntomas B
Estadio clínico (I-II / III-IV)
Tipo histológico (DL y EN-dl)
Grandes masas adenopáticas
Masa mediastínica bulky
Afectación varios territorios ganglionares
Afectación extraganglionar
VSG > 40mm/1 ^a h
Linfopenia
Hipoalbuminemia
LDH >
β2-microglobulina >
3- <i>Derivados del tratamiento</i>
Modificaciones del tratamiento previsto
Respuesta lenta o nula al tratamiento

Tabla 7. Factores pronósticos en la EH.

<i>Clásicos:</i>
Edad avanzada >60 años
Sexo masculino
Histología desfavorable (CM-DL)
Síntomas B
Estadio clínico avanzado (III-IV)
<i>Nuevos:</i>
FP clinico-analíticos
- Estadios localizados I y II
Tamaño masa mediastínica igual o superior a 1/3 del diámetro torácico mayor
Edad igual o superior a 40 años
VSG >
Nº áreas ganglionares igual o superior a 4
Tipo histopatológico: PL o EN
- Estadios avanzados III y IV
Edad igual o superior a 45 años
Sexo masculino
Estadio IV
Albúmina < 4 mg/dl
Hb < 10,5 mg/dl
Leucocitos igual o superiores a 15 x 10 ⁹ /l
Linfocitos inferiores a 0.6 x 10 ⁹ /l o inferior a 8%
FP inmunohistoquímicos
- FP adverso
Expresividad Ki-67
Reducción gen RB
- FP favorable
Expresión proteína LPM-1
FP biológicos
- LDH >
> β2 microglobulina
> forma soluble CD 30
> IL 10 suero
< albúmina

FP CLÁSICOS

Como FP desfavorables en la EH clásicamente se consideran:

- edad avanzada (>60 años)
- sexo masculino
- histología desfavorable (celularidad mixta y deplección linfocitaria)
- síntomas B
- estadio avanzado (III y IV). La EH constituye el paradigma de enfermedad tumoral que se propaga por contiguidad, siguiendo los trayectos linfáticos. Ello permitió en 1971 elaborar la clasificación por estadios de Ann Arbor. Sin embargo, su uso planteó ciertos problemas que fueron solventados en una convención posterior en 1989 dando origen a la clasificación por estadios de uso actual (Tabla 4).

NUEVOS FP EN LA EH

Sin embargo, los nuevos estudios clínicos sobre FP en la EH^{24,28}, han aportado nuevas variables con utilidad pronóstica en esta enfermedad.

FP clínico-analíticos

Tomando como punto de partida la clasificación por estadios comentada previamente, se considera que los estadios localizados I y II presentan FP desfavorables cuando se hayan presentes uno o varios de los siguientes: masa mediastínica voluminosa (diámetro mediastínico superior a un tercio del diámetro torácico), edad igual o superior a 40-45 años, presencia de VSG aumentada, número de áreas ganglionares afectas igual o superior a 4 así como los tipos histopatológicos de celularidad mixta y deplección linfocitaria y la presencia de síntomas B. El inventario de estos FP ha llevado a la estratificación pronóstica de los estadios clínicos localizados en dos subgrupos: favorable y desfavorable.

En los estadios clínicos avanzados III y IV se han demostrado con influencia pronóstica desfavorable las siguientes circunstancias: la edad igual o superior a 45 años, el sexo masculino, el estadio IV frente al III, el descenso de la albúmina por debajo de 4 mg/dl, un nivel de hemoglobina inferior a 10,5 mg/dl así como la pre-

sencia de leucocitosis superior a $10 \times 10^9/l$ y/o linfopenia inferior a $0,6 \times 10^9/l$ o inferior al 8% en los parámetros hematológicos; factores estos últimos que han permitido establecer un IPI válido para la EH, de manera similar al que existe para los LNH (Fig. 3)²⁹. El inventario de estos FP ha llevado a la estratificación pronóstica de los estadios clínicos avanzados en dos subgrupos: aquellos considerados de riesgo estándar y aquellos con riesgo elevado.

FP inmuno-histoquímicos

Más recientemente se han perfilado alteraciones inmunohistoquímicas que implican connotaciones pronósticas de importancia^{18,20,26}.

Las alteraciones histopatológicas se relacionan con la fracción de crecimiento en la EH. Así se ha observado que el incremento del índice de proliferación (Ki-67) tiene significado pronóstico adverso, de la misma manera que la reducción en la expresión de la proteína del gen del retinoblastoma. En sentido contrario, la expresión de la proteína LPM-1 correspondiente al virus de Epstein Barr se relaciona con un mejor pronóstico. La expresión de otras proteínas como P53, BCL-2 y la expresión de CD15 carecen de significado pronóstico en el momento actual.

FP biológicos

La EH se caracteriza por presentar una estructura compleja, con un importante componente de alteración reactiva y consecuente producción de citoquinas, así como por la presencia de numerosos productos virales y de oncogenes. Hoy por hoy, se consideran con importancia pronóstica desfavorable:

- Las elevaciones de $\beta 2$ -microglobulina, tanto en los estadios localizados como avanzados.
- Las elevaciones de la forma soluble de CD30, pues se ha visto que identifican formas de mal pronóstico al haberse relacionado con el estadio, síntomas B y gran tamaño de la masa tumoral.
- Las elevaciones de la IL-10, sustancia producida por los linfocitos T activados, que inhibe la expresión del IFN γ e IL-2 y

suprime la expresión de ciertos antígenos de histocompatibilidad a la vez que inhibe el crecimiento de células T.

La elevación de la IL-10, LDH y β_2 -microglobulina junto con el descenso de la albúmina, permiten diferenciar grupos biológicos de pronóstico desfavorable.

Tabla 8. Sistema Pronóstico Internacional (IPI) en la EH.

<i>Variables</i>	
- Edad igual o superior a 45 años	
- Sexo masculino	
- Estadio IV	
- Albúmina <4 mg/dl	
- Hb < 10,5 mg/dl	
- Leucocitos igual o superior a $15 \times 10^9/l$	
- Linfocitos inferior a $0,6 \times 10^9/l$ ó inferior a 8%	
<i>Estadificación IPI</i>	
IPI	SLE 5 años
0	84%
1	77%
2	67%
3	60%
4	51%
>5	42%

SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN EN LA EH

En general, los sistemas de estadificación pronóstica, están para la EH menos desarrollados que los ya generalizados para los LNH. Se considera EH de buen pronóstico aquella que aparece en un paciente joven asintomático, con enfermedad localizada poco extensa y poco voluminosa, sin alteraciones analíticas ni biológicas y con los tipos anatómopatológicos de predominio linfocitario y/o esclerosis nodular. Para los estadios avanzados de EH, desde los años 90 se ha comenzado a aplicar un sistema de estadificación pronóstica basado en la presencia de uno a varios FP de significado desfavorable (Fig. 3)^{18,20,28} que ha demostrado implicaciones importantes en la SLE a los 5 años y que poco a poco va generalizándose.

CONCLUSIONES

La adecuada valoración pronóstica de los pacientes afectados por los diferentes tipos de linfomas descritos es compleja,

pues debe de considerar todos y cada uno de los FP comentados con anterioridad que han demostrado vinculación con la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Debe de comenzar con un exacto diagnóstico nosológico^{1,2,6,8,16} (biopsia ganglionar o del órgano afecto) basado en la integración de la citología-histopatología, inmunología citológica e histopatológica así como con las más recientes técnicas citogenéticas y de biología molecular para la tipificación de alteraciones citogenéticas diagnósticas y/o pronósticas. Debe continuar con una exhaustiva historia clínica que nos indique la diseminación del proceso (ganglios periféricos, afectación extraganglionar, etc.) así como la repercusión que el mismo tiene en el paciente concreto (estado general). La extensión de la enfermedad^{16,18,30,31} debe de ser complementada con la realización de pruebas de imagen (TC tóraco-abdominal y pélvico fundamentalmente) y de acceso a órganos no asequibles a la exploración clínica (biopsia ósea en todos los casos y a valorar individualmente la realización de biopsia hepática). La solicitud de parámetros hematológicos y bioquímicos básicos se completará siempre con la de los FP biológicos de significado pronóstico demostrado y asequibles a la práctica clínica habitual (LDH, β_2 -microglobulina básicamente).

En resumen, la estadificación pronóstica de las neoplasias hematológicas según los FP de riesgo de recidiva, representa un factor de primer orden en la orientación del tratamiento^{16,18-23,27,28, 32-34} tanto al diagnóstico como en las recaídas así como en la determinación de la repuesta y supervivencia tanto libre de enfermedad como global. Sin embargo, su realización ya no se circunscribe al tipo y subtipo histopatológico y al estadio clínico, sino que precisa de la integración de todos y cada uno de los FP previamente comentados, con lo que se constituye en una actividad clínica hoy por hoy compleja que debe de ser realizada de manera previa a toda valoración terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. BESSES C, WOESSNER S, SANS-SABRAFEN J. Linfomas malignos no Hodgkinianos. Clasificación y descripción de sus distintas

- variedades. En: J. Sans-Sabrafen, C. Beses, R. Castillo, L. Florensa, P. Pardo, J.L. Vives Corrons y S. Woessner, editores. *Hematología Clínica*. Mosby/Doyma Libros, 3ª edición 1994: 365-386.
2. HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H, BANKS PM, CHAN JK, CLEARY ML et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
 3. MASON DY, GATTER KC. Not another lymphoma classification! *Br J Haematol* 1995; 90: 493-497.
 4. The non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group. Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-3918.
 5. MELNYK A, RODRIGUEZ A, PUGH WC, CABANILLAS C. Evaluation of the revised European-American Lymphoma Classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997; 89: 4541-4520.
 6. HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOD J, FLANDRIN G, KONRAD H, VARDIMAN J et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting- Airlie House. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3849.
 7. ISAACSON PG. The current status of lymphoma classification. *Br J Haematol* 2000; 109: 258-266.
 8. GÓMEZ J. Histopatología y clasificación de los LNH. En: J. Gómez Codina editor. *Linfoma B y T*. Biología, clínica y tratamiento. Idepsa, 1ª edición 1997; 61-105.
 9. MOUNIER N, DIVINÉ M, HAIOUN C, LEPAGE E, REYES F. Factores pronósticos de los linfomas malignos. En: J. García-Conde, E. Matutes, M.A. Piris, F. Reyes editores. *Síndromes Linfoproliferativos*. Productos Roche SA. 1ª edición 1999; 69-77.
 10. LÓPEZ-GUILLERMO A. Factores pronósticos en los linfomas no Hodgkin. En: J. García-Conde Bru, editores. *Leucemias y Linfomas en el adulto*. Ediciones Ergon SA. 1996; 117-135.
 11. LÓPEZ-GUILLERMO A, MONTSERRAT E, BOSCH F, TEROL MJ, CAMPO E, ROZMAN C. Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1343-1348.
 12. BASTION Y, COIFFIER B. Is the International Prognostic Index for aggressive lymphoma patients useful for follicular lymphoma patients? *J Clin Oncol* 1995; 12: 1340-1342.
 13. GÓMEZ J. Factores pronósticos de los LNH. En: J. Gómez Codina editor. *Linfoma B y T*. Biología, clínica y tratamiento. Idepsa, 1ª edición 1997: 152-189.
 14. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Eng J Med* 1993; 329: 987-994.
 15. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group. Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-3918.
 16. SANS-SABRAFEN J, BESSES C, PEDRO C. Enfermedad de Hodgkin. En: J. Sans-Sabrafen, C. Beses, R. Castillo, L. Florensa, P. Pardo, J.L. Vives Corrons y S. Woessner, editores. *Hematología Clínica*. Mosby/Doyma Libros, 3ª edición 1994: 403-421.
 17. PIRIS MA. Controversias acerca de la Enfermedad de Hodgkin. *Haematologica* 1998; 83 (Supl.1): 230-231.
 18. LÓPEZ-GUILLERMO A. Controversias en el pronóstico y tratamiento de la EH. *Haematologica* 2000; 85 (Supl. 2): 32-42.
 19. CABANILLAS F. Controversias en el tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin. *Haematologica* 1998; 83 (Supl.1): 231-233.
 20. GARCÍA-CONDE J, TEROL MJ, TORMO M, BENET I, MARUGAN M. Controversias en el pronóstico y tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin. *Haematologica* 1998; 83 (Supl.1): 233-247.
 21. DIEHL V, FRANKLIN J, HASENCLEVER D, TESCH H, PFREUNDSCHUH M, LATHAN B et al. BEACOPP, a new dose escalated and accelerated regimen. Is at least as effective as COPP-ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's Lymphoma: Interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3810-3821.
 22. TESH H, DIEHL V, LATHAN D, HASENCLEVER D, DIEBER M, RUFFER U et al. Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin's disease using the Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclofosfamida, Vincristine, Procarbazine and Prednisone Scheme and adjuvant radiotherapy: A study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood* 1998; 92: 4560-4567.
 23. ENGERT A, WOLF J, DIEHL V. Treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: Standard and experimental approaches. *Semin Hematol* 1999; 36: 282-289.

24. SARRIS A. Prognostic factors in early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 411-412.
25. BRICE P. Prognostic factors in advanced Hodgkin's disease-Can they guide therapeutic decisions? *N Eng J Med* 1998; 339: 1547-1549.
26. SMOLEWSKI P, ROBACK T, KRYKOWSKI E, BLASIŃSKA-MORAWIEC M, NIEWIADOMSKA H, PLUZANSKA A *et al*. Prognostic factors in Hodgkin's disease: Multivariate analysis of 327 patients from a single institution. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1150-1160.
27. JOSTING A, RUEFFER U, FRANKLIN J, SIEBER V, ENGER A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin's lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280-1286.
28. JOSTING A, REISER M, RUEFFER U, SALXBERG B, DIEHL V, ENGERT A. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: Is there a chance for cure? *J Clin Oncol* 2000; 18: 332-339.
29. HASENCLEVER D, DIEHL V. For the International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1998; 339:1506-1514.
30. BESSES C, SANS-SABRAFEN J. Linfomas no hodgkinianos: estudio de extensión, factores pronósticos y tratamiento. En: J. Sans-Sabrafen, C. BesSES, R Castillo, L. Florensa, P. Pardo, J.L. Vives Corrons y S. Woessner. Editores Hematología Clínica. Mosby/Doyma Libros, 3ª edición 1994; 387-402.
31. GÓMEZ J. Estudio de extensión de los LNH. En: J. Gómez Codina editor. Linfoma B y T. Biología, clínica y tratamiento. Idepsa, 1ª edición 1997: 142-151.
32. LINCCH DC. Management of histologically aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Br J Haematol* 1994; 86: 691-694.
33. LÓPEZ A, PALACIO C. Tratamiento de los linfomas no hodkinianos agresivos. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 614-618.
34. Arranz R, Sanz-Rodríguez C, Pajuelo FJ, Martínez Chamorra C, Acevedo A, Pérez G *et al*. Transplante de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de rescate en pacientes con Linfomas no Hodgkinianos agresivos. *Med Clin (Barc)* 2000;114: 128-131.