



LINFOMAS DE PRESENTACIÓN EXTRAGANGLIONAR

José Gómez Codina

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Los LNH constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, tanto por sus diferentes subtipos histológicos, como por lo variable de su presentación clínica. Si bien la mayoría afectan de modo predominante a territorios ganglionares, en muchas ocasiones el linfoma se presenta como una enfermedad extraganglionar. La definición de un LNH como "ganglionar" o "extraganglionar" no siempre es fácil. En los casos muy localizados, la ubicación es sencilla (un linfoma que sólo tiene afectación del estómago es un linfoma gástrico y un linfoma con afectación axilar exclusiva es un linfoma ganglionar). Sin embargo, los casos que se presentan en estadios avanzados, pueden presentar dudas razonables. En ellos, la afectación de uno o varios órganos puede ser primaria (el linfoma se originó allí) o secundaria (el LNH, al diseminarse, ha infiltrado dicho órgano). Por ello el criterio de "lugar de origen del LNH" resulta difícil de aplicar a los casos concretos. La definición del NCI, la más empleada y la más eclectica, establece como el sitio primario de presentación (ganglionar o extraganglionar) el lugar en el que el tumor fue advertido por primera vez y que es el lugar predominante de la enfermedad clínicamente detectable en el momento del diagnóstico⁽¹⁾.

Los LNH extraganglionares presentan una incidencia variable, entre el 20 y el 45 % del total de casos de LNH según las series ^(2,3,4,5,6).

Se han descrito casos de LNH originados en prácticamente todos los órganos y tejidos, aunque hay localizaciones frecuentes y otros que se diagnostican sólo como casos anecdóticos. Aunque los porcentajes varían, los LNH de extraganglionares más frecuentes son ^(4,7,8,9,10,11,12,13): LNH Gastrointestinales; LNH del Anillo de Waldeyer; LNH de glándulas salivares y otras regiones cérvico-faciales; LNH cutáneos; LNH del Sistema Nervioso Central; LNH óseos; LNH tiroideos; LNH de mama; LNH testiculares y genitourinarios; LNH oculares y de tejidos orbitarios; LNH extradurales; LNH pleuropulmonares; LNH ginecológicos y un largo etcétera. Los cinco primeros suponen más del 65 % del total de LNH extraganglionares.

Las cuestiones más importantes que se plantean al abordar los LNH extraganglionares, en contraposición a los de presentación ganglionar, son las siguientes ⁽⁴⁾:

1. La presentación extraganglionar ¿confiere un pronóstico diferente que la presentación ganglionar con un estadio similar?

Sabemos que los casos con similar estadio en el momento del diagnóstico tienen un pronóstico virtualmente idéntico, independientemente de la forma de presentación. Por tanto, la denominación ganglionar/extraganglionar no contribuye de modo relevante al pronóstico. Lo que ocurre es que, lógicamente, los LNH extraganglionares son con mayor frecuencia localizados que los ganglionares y suele percibirse un mejor pronóstico global en aquellos; pero ajustados por estadio, el pronóstico es similar.

2. Los LNH extraganglionares ¿tienen una historia natural y una histología diferente?

La histopatología, presentación clínica e historia natural de los LNH extraganglionares es muy diversa y difiere significativamente de los linfomas que se originan en los ganglios linfáticos. La gran mayoría de aquellos son difusos de células grandes, siendo menos del 3% de los casos de patrón folicular. La división en subtipos histológicos, que provee una excelente guía pronóstica y terapéutica en los LNH de presentación gan-

glinar, es menos útil para los linfomas extraganglionares. En éstos, el órgano específicamente afectado es, al menos, tan importante como su forma histológica⁽¹⁴⁾.

El uso de las clasificaciones anatomopatológicas de los LNH es dificultoso en las formas extraganglionares, pues todas ellas fueron desarrolladas a partir de casos exclusivamente ganglionares. La Formulación de Trabajo⁽¹⁵⁾, en particular, no establecía criterios específicos para estos casos, aunque puede aplicarse por extensión a los mismos. La clasificación REAL/OMS ha intentado solventar este problema y entre sus epígrafes se incluyen muchos LNH de presentación exclusiva o predominante extraganglionar^(16,17).

3. ¿Deben aplicarse los mismos principios terapéuticos a los linfomas ganglionares y extraganglionares?

Los linfomas ganglionares y extraganglionares comparten muchos factores pronósticos (estadio, síntomas B, carga tumoral, LDH, tipo histológico...) y, por lo general, también una estrategia terapéutica común. En general puede afirmarse que en todos los estadios avanzados el tratamiento vendrá determinado por el tipo histológico y por las características pronósticas específicas, independientemente de la presentación ganglionar o extraganglionar. Sin embargo, en muchos casos, generalmente localizados, el lugar anatómico donde asienta el LNH puede suponer cambios importantes en la orientación terapéutica. Baste como ejemplo el tratamiento de los linfomas cutáneos frente al de los linfomas cerebrales y ambos frente al esquema terapéutico de un linfoma ganglionar agresivo.

Los procedimientos y sistemas de estadificación que se aplican a los linfomas ganglionares y extraganglionares son básicamente los mismos, con algunas excepciones, como el empleo de la Clasificación de Lugano (*Lugano Staging System*) para los linfomas gastrointestinales o como el uso del sistema TNMB para los linfomas cutáneos.

La única diferencia apreciable es que, en el caso de los linfomas de presentación extraganglionar, el término "E" suele aplicarse en un sentido más amplio, al referirse a todas las localizaciones extraganglionares, sean o no extralinfáticas (los linfomas que se originan en las Placas de Peyer intestinales o en el anillo de Waldeyer se denominan extraganglionares, aunque asientan sobre tejidos linfoides).

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA GENERAL

El tratamiento de los LNH extraganglionares, como el de todos los LNH, siempre debe abordarse con una intención curativa. Son pocos los casos en los que de entrada se plantea una intención paliativa: Aquellos en los que el estado general del paciente o la localización de la enfermedad no permiten un tratamiento radical.

Aunque la mayoría de los LNH extraganglionares se presentan localizados y, por tanto, accesibles a tratamientos locales (cirugía o radioterapia), en muchos casos existe diseminación subclínica desde el principio, como se demuestra por el elevado número de recaídas cuando se emplean exclusivamente estas modalidades terapéuticas. Por tanto, en la mayor parte de los enfermos estarán indicados tratamientos sistémicos.

La cirugía (CIR) tiene un innegable valor diagnóstico y ha sido usada como arma terapéutica en muchos casos, sin que exista una evidencia científica clara de su necesidad. Sin embargo, el buen pronóstico de muchos casos en los que en el pasado se empleó de modo rutinario la CIR (como los LNH gástricos), hace difícil hacer cambiar esta práctica. En este aspecto, es de destacar que no existen en la bibliografía estudios aleatorizados que comparen el tratamiento de los linfomas localizados con o sin extirpación quirúrgica. En general, podemos decir que la CIR, empleada como tratamiento, sólo está indicada en lugares muy concretos, como algunos linfomas del tracto digestivo o de testículo. Otra conclusión importante es que la CIR supraradical no está indicada nunca: No se deben practicar amputaciones en los LNH óseos; ni mastectomías en los LNH de mama; ni cistectomías en los LNH de vejiga; ni gastrectomías ampliadas en los LNH gástricos.

La radioterapia (RT) es un tratamiento localmente muy eficaz en los LNH y puede sustituir a la CIR en la práctica totalidad de los casos en los que se considere necesario aplicar una modalidad terapéutica local.

Suele irradiarse sólo el campo afecto y la primera estación ganglionar adyacente y las dosis oscilan entre 30 y 35 Gy⁽¹⁹⁾.

Existen múltiples razones que apoyan el empleo de quimioterapia (QT) en los LNH extraganglionares localizados; sobre todo el elevado índice de recaídas cuando no se administra. La recomendación general debe ser la utilización de QT con esquemas tipo CHOP o similares en todos los casos de LNH extraganglionares de histología agresiva. En los casos MALT, que son de baja agresividad biológica y en los que el tumor local puede controlarse con tratamiento local, el uso de la QT está menos establecido. En los raros casos de linfomas de bajo grado no-MALT que se presentan localizados ocurre lo mismo, y pueden tratarse adecuadamente sólo con RT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hande KR, Reimer RR, Fisher RI. Comparison of nodal primary versus extranodal primary histiocytic lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 999-1000.
2. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-260.
3. Paryani S, Hoppe RT, Burke JS, Sneed P, Dawley D, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS. Extranodal involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1983; 1: 682-688.
4. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK. Primary Extranodal Lymphomas. En: Canellos GP, Lister TA, Sklar JL (Eds.). *The lymphomas*. Filadelfia: WB Saunders, 1998: 449-479.
5. d'Amore F, Christensen BE, Brincker H, Pedersen NT, Thorling K, Hastrup J, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1201-1208.
6. Economopoulos T, Asprou N, Stathakis N, Papageorgiou E, Dervenoulas J, Xanthaki K, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma in adults: clinicopathological and survival characteristics. *Leuk Lymphoma* 1996; 21:131-136.
7. Aisenberg AC. Extranodal lymphoma: Presentation, natural history, and special treatment considerations. En: Aisenberg AC, editor. *Malignant Lymphoma. Biology, Natural History, and Treatment*. Filadelfia: Lea & Febiger, 1991: 235-318.
8. Isaacson PG, Norton AJ (Eds.). *Extranodal Lymphomas*. Edimburgo, Churchill-Livingstone, 1994.
9. Cavalli F. Extranodal Lymphomas. En: Magrath I (Ed.). *The Non-Hodgkin's lymphomas*, 2ª Edición. Londres: Arnold, 1997: 1007-1030.
10. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997; 8: 727-737.
11. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Conconi A, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol* 1999; 10: 1023-1033.
12. Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, Bierman P. Non-Hodgkin's Lymphomas. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (edit.). *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. 6ª Edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 2256-2316.
13. Zucca E, Conconi A. Extranodal lymphomas. En: Cavalli F, Armitage JO, Longo DL (edit.). *Annual of Lymphoid Malignancies*. Londres: Martin Dunitz Ltd; 2001: 85-96.
14. Meijer CJLM, van der Valk P, de Bruin PC, Willemze R. The revised European-American Lymphoma (REAL) Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma: A missed opportunity?. *Blood* 1995; 85: 1971-1972.
15. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications on Non-Hodgkin's Lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
16. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, 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.
17. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, 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, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835-3849.
18. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5: 397-400.
19. de las Heras M, Salinas J, Fernández J. La utilidad de la radioterapia en los linfomas no-Hodgkin. *Oncología* 1996; 19: 508-524.