

Estudio de la supervivencia en el linfoma Análisis de 190 pacientes

Por los Dres.:

EDMUNDO RODRIGUEZ LOPEZ⁹ y ELOY A. GONZALEZ GONZALEZ¹⁰

Rodríguez López, E.; González González, E. A. *Estudio de la supervivencia en el linfoma. Análisis de 190 pacientes*. Rev Cub Med 16: 4, 1977.

Se realiza un estudio de la supervivencia en 190 pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma, inscriptos y tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Se obtuvieron los datos relativos a: edad, sexo, raza, localización de la enfermedad inicialmente, diagnóstico histopatológico, estadio clínico y selección terapéutica. Se encontró una supervivencia mayor para aquellas localizaciones en anillo de Waldeyer y formas digestivas. A los 5 años la supervivencia según el estadio clínico fue: etapa I: 42%; II: 25%; III: 27,5%; y IV: 16,5%. Se plantea que la variedad de linfoma linfocítico bien diferenciado muestra una supervivencia mayor que las variedades pobremente diferenciadas e indiferenciadas, así como que los pacientes que se sometieron a tratamiento de radiaciones tienen una supervivencia mayor que aquéllos en los que se emplearon combinaciones terapéuticas o citotóxicos exclusivamente. Se presentan los resultados en cuadros estadísticos o en curvas de supervivencia.

INTRODUCCION

El término de linfoma fue empleado por primera vez por *Virchow* en el año 1863, pero no es hasta el año 1893 en que *Kundrat* define: "estas proliferaciones atípicas del tejido linfóide", como una entidad distinta del linfoma de *Hodgkin* y la leucemia linfática crónica.¹

El comportamiento epidemiológico de la entidad varía notablemente. Concretamente en Cuba, en los años comprendidos desde 1964 a 1972 fueron informados 1 311 pacientes (Código 200 de CIE, que comprende: linfoma y reticulosarcoma), con un promedio anual de 145 casos, lo que representa una tasa de 1,8 por cada 100 000 habitantes, y ocupa, por orden de frecuencia entre las enfermedades neoplásicas en nuestro país, el lugar No. 20.²

MATERIAL Y METODO

La presente comunicación constituye la revisión y el análisis de 190 pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma inscriptos y tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología en el período de

⁹ Especialista del servicio de medicina oncológica (tumores linfopoyéticos) del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

¹⁰ Médico residente de 3er. año de oncología del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. F y 29, Vedado, La Habana.

tiempo comprendido desde 1961 a 1970 (esta cifra no representa la totalidad de los pacientes).

El método consistió en el análisis de las historias clínicas y la elaboración de una ficha o tarjeta que recogía los datos siguientes: edad, sexo, raza, localización de la lesión al inicio de la enfermedad (ganglionar, anillo de Waldeyer, visceral con referencia al tubo digestivo, e hígado y otras localizaciones extraganglionares), diagnóstico histopatológico, estadio clínico inicial (acorde con la clasificación de Rye),¹ y tratamiento.

Para una correcta evaluación de la terapéutica empleada, consideramos los siguientes subgrupos: a) tratamiento por radiaciones; b) tratamiento con citotóxicos; c) tratamientos combinados (simultáneo o secuencial); además de otros subgrupos que se señalaron, pero que no mostraron una cantidad suficiente de pacientes que le dieran un valor estadístico significativo.

La evaluación de los resultados terapéuticos se han presentado en términos de supervivencia, según el método actuarial y los datos procesados en una computadora Olivetti Programme 101 del Centro de Cálculo del INOR. Los resultados obtenidos se muestran en cuadros estadísticos, curvas de supervivencia, o ambos, sobre una escala logarítmica.

RESULTADOS

Edad y sexo

Con respecto a la edad, el mayor número de pacientes que se informó están comprendidos entre los 50 a 70 años de edad; es decir, 74 pacientes que representan el 38,94% de los pacientes investigados. En nuestra serie encontramos 126 pacientes del sexo masculino

(66,31%), y 64 del sexo femenino (33,68%); el sexo masculino predominó en todos los grupos de edad (cuadros I y II).

CUADRO I

S E X O		
Sexo	No. de casos	%
M	126	66,31
F	64	33,60

CUADRO II

E D A D		
Edad	No. de casos	%
50-70	74	38,94

Raza

De los 190 pacientes analizados, 150 correspondieron a la raza blanca (78,94%); 22 a la negra (11,57%); 1 a la amarilla (0,52%); y 17 a la mestiza (8,94%) (cuadro III).

CUADRO III

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN LA RAZA

Raza	No. de casos	%
Blanca	150	78,94
Negra	22	11,57
Amarilla	1	0,52
Mestiza	17	8,94
Total	190	

Gráfico 1

SUPERVIVENCIA SEGUN LA LOCALIZACION INICIAL

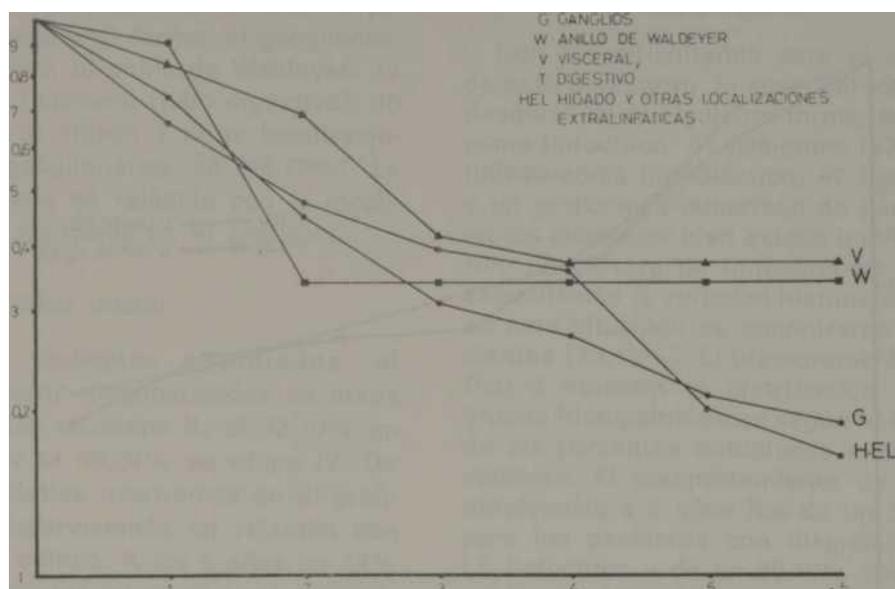


Gráfico 2

SUPERVIVENCIA SEGUN EL ESTADO CLINICO

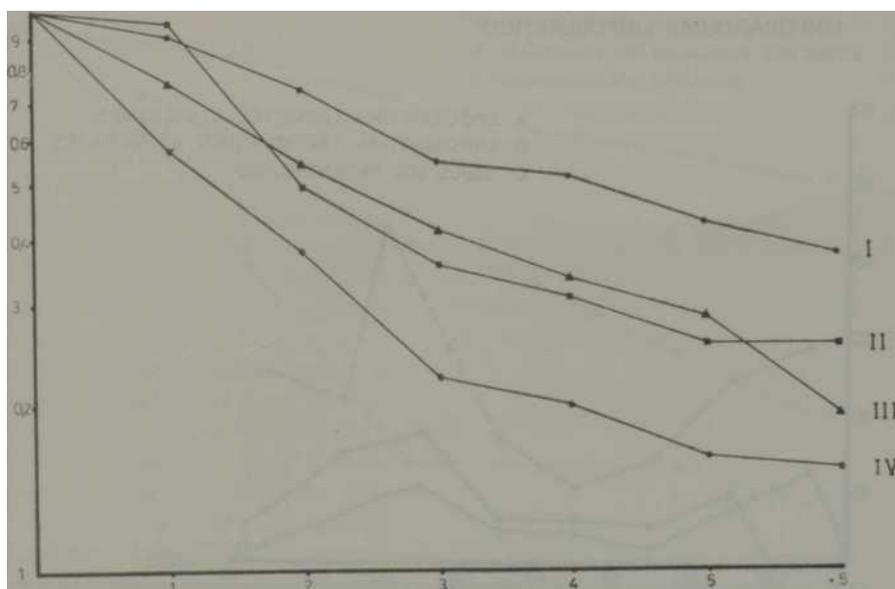


Gráfico 3

ANÁLISIS DE LOS 190 PACIENTES ESTUDIADOS
DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS HISTOLÓGICOS SEGUN LA EDAD

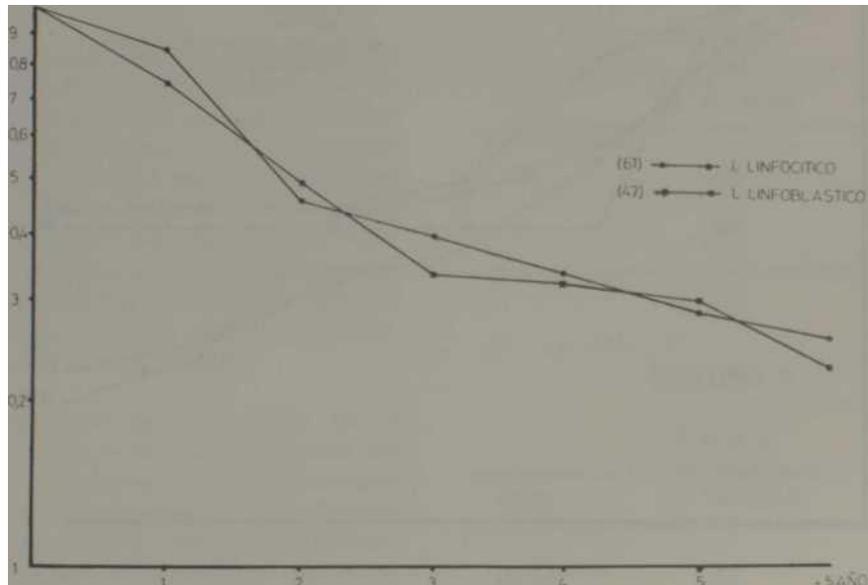
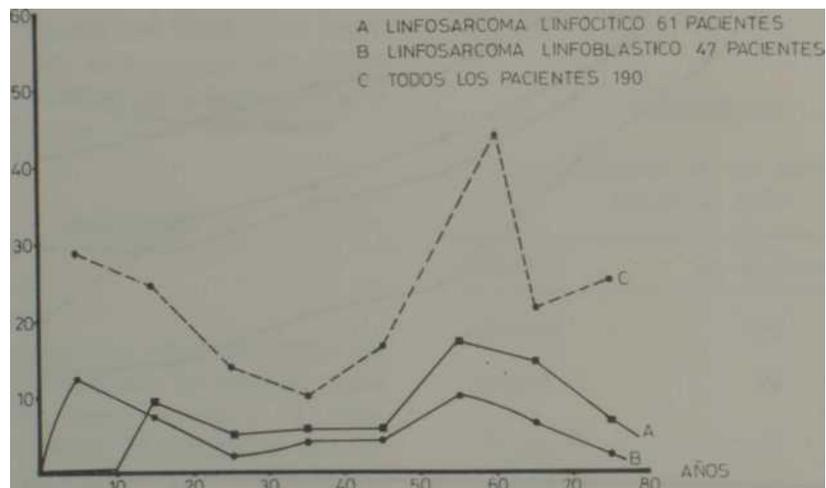


Gráfico 4

SUPERVIVENCIA SEGUN EL TIPO HISTOLÓGICO LINFOSARCOMA LINFOCÍTICO
LINFOSARCOMA LINFOBLÁSTICO



Localización inicial de la enfermedad

Analizado el dato en relación con la frecuencia, los pacientes se distribuyeron de la siguiente forma: a) ganglionar: 115 (60,52%); b) anillo de Waldeyer: 17 (8,94%); c) visceral (tubo digestivo): 30 (15,78%); d) hígado y otras localizaciones extraganglionares: 28 (14,73%). La supervivencia en relación con la localización es mostrada en el gráfico 1.

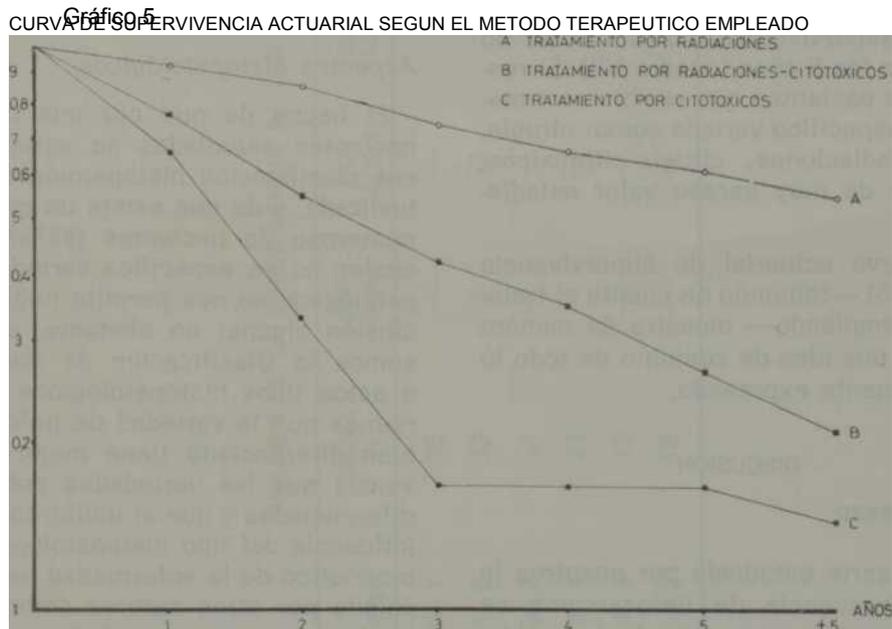
Estadio clínico inicial

De los pacientes estudiados, el 19,47% fueron diagnosticados en etapa I; el 13,15% en etapa II; el 22,10% en etapa III, y el 45,26% en etapa IV. De manera objetiva mostramos en el gráfico 3 la supervivencia en relación con el estadio clínico. A los 5 años un 42% de los pacientes en etapa I sobrevivían;

un 25% en etapa II; un 27,5% en etapa III; y el 16,5% en etapa IV (gráfico 2).

Aspectos histopatológicos

Con las dificultades para el análisis de este parámetro, la serie estudiada se desglosó de la siguiente forma: linfosarcoma linfocítico: 61 pacientes (32,10%); linfosarcoma linfoblástico: 47 (24,73%); y un grupo más numeroso de pacientes en los cuales, si bien existía un diagnóstico de certeza de linfosarcoma, no se especificaba la variedad histopatológica; en esta situación se encontraron 82 pacientes (43,15%). El histograma del gráfico 3 muestra la distribución de los grupos histopatológicos según la edad, y de los pacientes estudiados comparativamente. El comportamiento de la supervivencia a 5 años fue de un 34,55% para los pacientes con diagnóstico de LS linfocítico y de un 30,19% con diagnóstico de LS linfoblástico (gráfico 4).



Resultados terapéuticos

A. Tratamiento por radiaciones: 35 pacientes en etapas precoces de la enfermedad recibieron esta terapéutica, los cuales mostraron una supervivencia a los 3 y 5 años de un 74,48% y 63,83%, respectivamente (cuadro IV).

B. Tratamientos combinados (radiaciones-citotóxicos): 66 pacientes fueron tratados con esta combinación terapéutica en forma simultánea o secuencial, y se observó una supervivencia a los 3 y 5 años de 42,53% y 27,0%, respectivamente. De este grupo de pacientes, 31 tratados simultáneamente tienen una supervivencia a los 5 años de un 27,51%; mientras que en los que recibieron un tratamiento combinado en forma secuencial la supervivencia fue de un 25,7% (cuadro V).

C. Tratamiento con citotóxicos: 48 pacientes recibieron en etapas avanzadas de la enfermedad, tratamiento con citotóxicos de formas variadas. En este grupo la supervivencia a los 3 y 5 años fue de un 16,43% en ambos períodos de tiempo (cuadro VI).

En total, 174 pacientes recibieron tratamiento en estos subgrupos principales. La supervivencia global fue de un 32,15% a los 5 años (cuadro VII). El resto de los pacientes que recibieron tratamiento específico variado como: cirugía, cirugía-radiaciones, cirugía-citotóxicos, etc., fue de muy escaso valor estadístico.

La curva actuarial de supervivencia (gráfico 5) —teniendo en cuenta el tratamiento empleado— muestra de manera objetiva una idea de conjunto de todo lo anteriormente expresado.

DISCUSION

Edad y sexo

En la serie estudiada por nosotros la mayor frecuencia de linfosarcoma se encuentra en la sexta década de la vida, y predominan los pacientes del sexo masculino en todas las edades. Teniendo en cuenta que los datos estadísticos ofrecen una curva bimodal,⁴⁻⁶ esto

no corresponde en nuestra serie por no representar la totalidad de los niños inscritos en el período de tiempo analizado.

Estadio clínico y localización inicial

Hemos observado que tanto el estudio clínico como la localización inicial de la enfermedad guardan una relación muy estrecha con la duración de la sobrevida. Las formas localizadas (estadios I y II) muestran una sobrevida mayor que los estadios III y IV. Ciertas localizaciones, como las formas digestivas y anillo de Waldeyer tienen una supervivencia mayor⁷⁻¹⁰ que las localizaciones ganglionares, hepáticas u otras localizaciones extralinfáticas.

El hecho de que las formas ganglionares tengan una sobrevida menor, está en dependencia del estadio clínico inicial: en general en la serie predominaron las etapas clínicas avanzadas de la enfermedad. Por otra parte, el estudio de los casos presentados no lleva implícito de manera sistemática biopsia o punción medular, con lo cual seguramente el estadio clínico habría pasado a etapa IV en muchos pacientes.¹¹

Aspectos histopatológicos

El hecho de que por una parte los pacientes estudiados se agruparon en una clasificación histopatológica no actualizada, y de que existe un grupo muy numeroso de pacientes (82%), en los cuales no se especifica variedad histopatológica, no nos permite llegar a conclusión alguna: no obstante, si ajustásemos la Clasificación de Rappaport¹² a estos tipos histopatológicos observaríamos que la variedad de linfomas bien diferenciado tiene mejor supervivencia que las variedades pobremente diferenciadas y que el indiferenciado. La influencia del tipo histopatológico en el pronóstico de la enfermedad ha sido señalado por otros autores como uno de los factores, si no el más importante, al analizar la sobrevida de estos pacientes.¹³

CUADRO IV

ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS 35 PACIENTES TRATADOS MEDIANTE EL EMPLEO DE RADIACIONES

Años	Inician N	SIN S/N	NOT S/N/2	Expuesto N-S/N/2	F	Quedan	Prop. Sup. Ac	Desv. Stand.	Limites de confiabilidad
0 - 1	35	—	—	35	3	32	91,43	0,0465	96,08 - 86,78
1 - 2	32	6	3	29	2	24	85,13	0,0607	91,20 - 79,06
2 - 3	24	—	—	24	3	21	74,48	0,0780	82,28 - 66,68
3 - 4	21	—	—	21	2	19	67,38	0,0851	75,89 - 58,87
4 - 5	19	—	—	19	1	18	63,83	0,0877	72,60 - 55,06
+ 5	18	—	—	18	2	16	56,73	0,0911	65,84 - 47,62

CUADRO V

ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN 66 PACIENTES ESTUDIADOS EN LOS CUALES SE EMPLEO EL METODO COMBINADO: TRATAMIENTO POR RADIACIONES-CITOTOXICOS (SIMULTANEO Y NO-SIMULTANEO)

Años	Inician N	SIN S/N	NOT S/N/2	Expuesto N-S/N/2	F	Quedan	Prop. Sup. Ac	Desv. Stand.	Límites de confiabilidad
0 - 1	66	—	—	66	14	52	78,79	0,0497	83,76 - 73,82
1 - 2	52	2	1	51	15	35	55,61	0,0611	61,72 - 49,50
2 - 3	35	2	1	34	8	25	42,53	0,0617	48,70 - 36,36
3 - 4	25	—	—	25	4	21	35,72	0,0605	41,77 - 29,67
4 - 5	21	1	05	20,5	5	15	27,00	0,0568	32,68 - 21,32
+ 5	15	—	—	15	2	13	23,40	0,0546	28,86 - 17,94

CUADRO VI

ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE **LOS 48** PACIENTES TRATADOS MEDIANTE EL EMPLEO DE CITOTOXICOS

Años	Inician N	SIN S/N	NOT S/N/2	Expuesto N-S/N/2	F	Quedan	Prop. Sup. Ac	Desv. Stand.	Límites de confiabilidad
0 - 1	48	—	—	48	15	33	68,75	0,0666	75,41 - 62,09
1 - 2	33	6	3	30	15	12	34,37	0,0710	41,47 - 27,27
2 - 3	12	1	05	11,5	6	5	16,43	0,0609	22,52 - 10,34
3 - 4	5	—	—	5	—	5	16,43	0,0609	22,52 - 10,34
4 - 5	5	—	—	5	—	5	16,43	0,0609	22,52 - 10,34
+ 5	5	—	—	5	1	4	13,14	0,0568	18,82 - 7,46

CUADRO VII

ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS 174 PACIENTES TRATADOS EN EL INOR POR LOS METODOS INFORMADOS EN LAS TABLAS ANTERIORES*

Años	Inician N	SIN S/N	NOT S/N/2	Expuesto N-S/N/2	F	Quedan	Prop. Sup. Ac	Desv. Stand.	Límites confiabil
0 - 1	174	1	0,5	173,5	39	134	77,53	0,0310	80,63 - 74
1 - 2	134	15	7,5	126,5	34	85	56,69	0,0379	60,48 - 51
2 - 3	85	5	2,5	82,5	20	60	42,94	0,0391	46,85 - 39
3 - 4	60	—	—	60	7	53	37,93	0,0386	41,79 - 34
4 - 5	53	1	0,5	52,5	8	44	32,15	0,0377	35,92 - 28
+ 5	44	—	—	44	5	39	28,49	0,0368	32,17 - 24

* Los 16 pacientes que hacen los 190 casos informados en nuestro estudio recibieron tratamientos variados, como son: cirugía, cirugía-totóxicos, cirugía-radiaciones, etc.

Resultados terapéuticos

Nuestro estudio lleva implícito el análisis de un grupo de pacientes en los cuales existe un porcentaje elevado que tenían una enfermedad diseminada desde el primer examen; debemos considerar, además, que estos pacientes no fueron objeto de un estudio sistemático que aumentaría aún más este porcentaje, teniendo en cuenta la tendencia precoz de la enfermedad a generalizarse.

La selección terapéutica estuvo relacionada esencialmente con el estadio clínico. Las formas localizadas que fueron objeto de tratamiento por radiaciones, exclusivamente mostraron una sobrevivencia mayor que el número elevado de

pacientes en los cuales se realizó tratamiento por citotóxicos por lo avanzado de la enfermedad.

El plan terapéutico en el manejo de la enfermedad debe ir precedido de un estudio exhaustivo del paciente, principalmente en el orden clínico e histopatológico; sólo entonces el análisis de la supervivencia según la selección terapéutica tendría validez para llegar a conclusiones acertadas.^{7,8,17-23}

Agradecimiento

Los autores expresan su agradecimiento al ingeniero Rubén Rodríguez y a la compañera Nara Cruz, que tuvieron a su cargo la confección de los gráficos y cuadros que aparecen en el presente artículo.

SUMMARY

Rodríguez López, E.; González González, C. A. *Study of survival in lymphosarcoma. An analysis of 190 patients.* Rev Cub Med 16: 4, 1977.

The survival of 190 patients with a histopathological diagnosis of lymphosarcoma who were registered and treated in the National Institute of Oncology and Radiobiology is studied. Data on age, sex, race, initial localization of the disease, histopathological diagnosis, clinical stage and therapeutic election were obtained. A higher survival among patients with Waldeyer's tonsillar ring and digestive tract localizations was found. Five-year survival according to the clinical stage was: stage I, 42%; stage II, 25%; stage III, 27.5%; and stage IV, 16.5%. Patients with well-differentiated lymphocytic lymphosarcoma had a longer survival compared to patients with poorly-differentiated and undifferentiated forms. Patients who underwent radiotherapy had a longer survival compared to those who only underwent treatment with drug combinations or cytotoxic agents. Results are depicted in statistical tables and survival curves.

RESUME

Rodríguez López, E.; González González, E. A. *Etude de la survivance dans le lymphosarcome. Analyse de 190 patients.* Rev Cub Med 16: 4, 1977.

Les auteurs réalisent une étude sur la survivance chez 190 patients ayant le diagnostic histopathologique de lymphosarcome, inscrits et traités à l'Institut National d'Oncologie et de Radiobiologie. Ils ont obtenu des données en ce qui concerne: l'âge, le sexe, la race, la localisation de la maladie au début, le diagnostic histopathologique, l'étape clinique et la sélection thérapeutique. Ils ont trouvé une survivance plus grande pour les localisations à l'anneau de Waldeyer et pour les formes digestives. Selon l'étape clinique, depuis 5 ans la survivance a été de: 42% à l'étape I; 25% à l'étape II; 27,5% à l'étape III et de 16,5% à l'étape IV. On signale que la variété de lymphosarcome lymphocytaire bien différenciée montre une survivance plus grande que celle des variétés peu différenciées ou non différenciées, et que les patients qui ont subi un traitement de rayonnements ont une survivance plus grande que ceux chez lesquels on a employé des combinaisons thérapeutiques ou des cytotoxiques seulement. Les résultats sont présentés sur des tableaux statistiques ou sur des courbes de survivance.

PE3LME

Ü3yqaeTCH Bmatoame cpeAH 19ü nauaeHTOB c rHCTOjioimecKHM jtnarH030M
 jiiBtuocapKOLIH, 3anHcaHHHX H jie'flBnmxcH B HamiOHajiiHOM JdHCTHTyTe OHKO- jxoräii
 H Pao,nodnojiriffl. flojyjeHH cjiesyEmne ,n,aHHHe: Bo3pacT, noji, paca, jiOKaJiü3aiiHH B
 Ha^aJie 3aÓOJieBaHiiH, rncTOJiorOTecKiii juiarH03, KJII- HiraecKaH cTanaH H H3ÓpaHHoe
 jie^emie. £HçIO HaiiaeHO ócuiee Bucokoe BH- amaHae nprn jiOKajxn3au;ra b Bme KOJiKja
 Bajii&ejiep y npa Kiime^üux ujop^ Max, ^iepes 5 Jiex BusüBaifflej, B cooTBeTCTBiii c
 KJiaHiweckOü CTapiefi, j5it- jio: l cTaAiiH-42>, 11-25%, IJID-2'?, 5% a iv-l6,5%yKa3HBaeTcn, ^ito
 Ba- piiaHT JiiM&OliHTirqecKOii xopomo a^epeiiiüipOBaHHOii jrmiyocapKOMH meeT Ocuae
 BHCOKyK) BUEHBaeMOCTi, HeM cpopinu c óe,n,HOii lum HyJieBOM flHijyjepeH- HHaroaeü,
 a Tarase, ^TO nauüeHTH, KOTOPHX jie^iuin npH nojviomn panHaiiim, nivieioT BUIüBaHMe dojice
 Buconoe, ^eM Te, KOTOPHM ÜHçIO aa3Ha^eHO TOJII- KO jieqeHae TepaneBTiraecKüYiii H
 uiiTOTOKCiraecKiiMH cpeICTBavai, lipeICTa- BJiaioTCH pe3yjiTaTH B CTaracTiraecKia
 Tadjumax MH B KPHBHx BWMBae-
 MOCTH

BIBLIOGRAFIA

1. *Kundrat, H.* Ueber lympho-sarkomatosis. Wien Klin Wochenschrift 6: 211-213 232- 239, 1893.
2. Registro Nacional del Cáncer. Datos Estadísticos. INOR, 1974.
3. *Rosemberg, S. A.* Report of the Committee on the staging of Hodgkin disease. Cáncer Res 26: 1310, 1966.
4. *Jenkins, R. D. et al.* Primary gastrointestinal tract lymphoma in childhood. Radiology 92- 763, 1969.
5. *Rosemberg, S. A. et al.* Lymphosarcoma: a review of 1 269 cases. Med 40: 31-84, 1961.
6. *Razis, D. V. et al.* Hodgkin's disease associa- ted with other malignant tumors and cer- tain non-neoplastic disease. Am J Med Sci 238: 327-335, 1959.
7. *Banfi, A. et al.* Malignant lymphoma of Waldeyer's ring, natural history and survival of the radlotherapy. Br Med J 15- 140-143 1972.
8. *Brugère, J. et al.* Lymphosarcomes et reti- culosarcomes de voies aéro-digestivés su- perieures. Historie naturelle et résultats de la radiotherapie. Bull du Can 61: 79-92, 1974,
10. *Fordyce, J.* Lymphosarcoma of tonsil. Laryn? goscope 70: 6, 196P-
11. *Inoiguerra, H.; Silver, T. R.* The impor- tance of bone marrow biopsy In the staging of patients with lymphoma. Blogd 41: 913, §, 1973,
12. *Rappaport, H. et al.* Follicular lymphoma, reevaluation of its posetions jn the schemec of malignant lymphoma based on a survey of 253 cases: Cáncer 792, Jul. 1956.
13. *Dumont, J. et al.* Etude de la durée de vie des lympho et reticulo sarcomes en fonc- tjon de différent facteurs clinique et hístolo- giques. Bull du Can 61: 51-60, 1974.
14. *Patchefsky, A. S. et al.* Non-Hodgkin's lymphoma a clinicopathology study of 293 cases. Cáncer 34: 1173-1186, 1974.
15. *Jones, S. E. et al.* Non-Hodgkin's lymphoma: II single agent chemotherapy. Cáncer 30: 31, 1, 1972.
16. *Jones, S. E. et al.* Non-Hodgkin's lymphoma. Clinicopathologic correlation in 405 cases. Cáncer 3: 806-823, 4, 1973.
17. *Tubiana. M. et al.* Résultats de la radiothéra- ple dans les stades I et II des lymphosarcomes et reticulosarcomes. Bull du Can 61- 93-110, 1974.
18. *Hoerni, B. et al.* Evolution des reticulosar- comes et lympho sarcomes analyse d'une série de 268 ma'ades. Bull! du Can 61: 61- 68, 1974.
19. *Schcin. P. S* Non-Hodgkin's lymphoma: Pat- tern of relapsos from complete remission after combination chemotherapy. Cáncer 35 354-357, 1975.
20. *Skarin, A. T. et al.* Combination chemotherapy of advanced lymphocytic lymphoma. Cáncer 34: 1023- 1029, 1974.
21. *Hellmam, S. et al.* The treatment of non- Hodgkin's lymphoma. Cáncer 36: 804-808. 1975.
22. *Cliauveignie, J. et al.* Chimiotherapie des reticulosarcomes et lymphosarcome. Bilan d'une décenie. Bull du Can 61: 119, 1974.
23. *Pojillart, P. et al.* Les hematosarcomes "lym- phomas" malins non-Hodgkiniens chez Indulte. La chimioradiothérapie appliqués aux stadeo et/ou formes topografiques III et IV. Buil du Can 61: 111- 118, 1, 1974.