

INSTITUTO DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

## Resultado del tratamiento radiante en los linfomas no hodgkinianos de los adultos.

### Estudio en una serie de 91 pacientes

Por los Dres.:

JOSE ALERT SILVA, EDMUNDO RODRIGUEZ LOPEZ, ENRIQUE MESA ZARATE y  
CARLOS DIAZ SALAS

Alert Silva, J. y otros. *Resultado del tratamiento radiante en los linfomas no hodgkinianos de los adultos. Estudio en una serie de 91 pacientes.* Rev Cub Med 21: 1, 1982.

En el Instituto de Oncología y Radiobiología, en Ciudad de La Habana, durante los años 1973 a 1979, fueron irradiados 91 pacientes adultos, que padecían de linfomas no hodgkinianos, en etapas I (localizada) y II (extensión regional), en los que el tratamiento radiante fue la selección terapéutica básica, con campos únicos o múltiples y dosis variable entre 3 500 y 4 000 rads-tumor, y algunos en etapa III, donde el tratamiento primario fue la quimioterapia. La supervivencia actuarial de toda la serie a 3 y 5 años es de 55,7% y 54,7%, con 84,4% para los pacientes en etapa I, 55,8% y 52,4% para la etapa II, y 33,8% para la etapa III. La supervivencia fue similar en ambos sexos; asimismo los procesos ganglionares y los de localización extraganglionar no presentaron diferencias significativas en la supervivencia. Solamente a 7 pacientes (7,7%) se les diagnosticó formas nodulares.

#### INTRODUCCION

Las alternativas en la terapéutica de los linfomas no-hodgkinianos (LNH) son diversos; varían desde el tratamiento con campos únicos, locales, hasta la irradiación de todo el cuerpo, con el uso de quimioterapia citotóxica única o múltiple, y diferentes combinaciones de ambos métodos. Es importante separar los linfomas de los niños de los de los adultos, ya que la presentación clínica, el comportamiento y la forma de enfocar el tratamiento son diferentes.

En este estudio presentamos los resultados obtenidos con el tratamiento radiante en un grupo de pacientes con esta enfermedad.

\* Especialista de I grado en oncología. Instituto de Oncología y Radiobiología. Ciudad de La Habana.

## MATERIAL Y METODOS

Durante los años 1973 a 1979, en el Instituto de Oncología y Radiobiología, en Ciudad de La Habana, fueron tratados con radiaciones ionizantes 91 pacientes mayores de 15 años de edad que padecían de LNH. Se incluyen pacientes en etapa I (localizada), etapa II (regional), en los que el tratamiento radiante fue la selección terapéutica básica, y algunos en etapa III, en los que la irradiación fue empleada en la fase inicial del tratamiento, pero el énfasis recayó generalmente en los citostáticos. El paciente más joven tenía 16 años, y el mayor 76, con una edad media de 56 años.

En el cuadro I aparece la distribución de los pacientes según sexo y etapa. Al grupo masculino correspondió el 57,1% de los pacientes, y a los femeninos el 42,9%.

En el cuadro II aparece la distribución según el sitio de origen; si dividimos en formas ganglionares y extraganglionares, el 63,7% (57 pacientes) corresponden a los primeros y 36,3% (34 pacientes) a los segundos, señalando que algunos de los pacientes con localizaciones extraganglionares presentaban adenopatías regionales, pero se sitúan en ese grupo, ya que los síntomas y el tumor principal correspondían a éste.

La extensión de la enfermedad fue determinada sobre la base de los datos obtenidos en la historia clínica, el examen físico, estudios hemáticos de sangre periférica, y, cuando se estimó necesario, de la médula ósea y exámenes radiológicos de tórax. Otras investigaciones como linfografía, tomografía, tránsito intestinal y colon por enema, gammagrafía hepática, etc., no fueron realizadas sistemáticamente, sino según la localización individual de los pacientes. Para el estadiamiento fue utilizada la clasificación de Ann Arbor.<sup>1</sup> En todos los pacientes se realizó la comprobación hística de la enfermedad.

No se incluyen en la serie pacientes que comenzaron el tratamiento y lo abandonaron espontáneamente.

Los pacientes en etapas I y II recibieron el tratamiento radiante como selección terapéutica inicial: en unos pocos en la etapa II se asoció a la radioterapia tratamiento con quimioterapia, con ciclofosfamida generalmen-

CUADRO I

	I	Etapas II III	Todas
Sexo masculino	9	29 14	52
Sexo femenino	9	23 7	39
Total	18	52 21	91

te. En los pacientes en etapa III, todos menos uno recibieron el tratamiento con quimioterapia citotóxica simultáneamente, durante la irradiación y luego como tratamiento de mantenimiento, a un plazo más o menos prolongado. Debemos señalar que no en todos los pacientes en la etapa III fueron utilizadas las radiaciones ionizantes.

Para el tratamiento radiante fue utilizado un equipo de cobalto 60, con una distancia fuente-superficie de 50 ó 60 cm. Los pacientes en etapa I y II recibieron la irradiación por campos que incluían solamente las áreas afectadas; en los últimos años algunos pacientes recibieron la irradiación profiláctica de los campos adyacentes regionales, según lo normado en los Modelos Tecnológicos-Terapéuticos.-'

## CUADRO II

### LINFOMAS NO HODGKINIANOS. LOCALIZACION PRIMARIA

<i>Formas ganglionares</i> .....	Total 57 (62,6%)
Cuello	20
Ambos lados del diafragma	12
Ingle	9
Axila	8
Mediastino	6
Retroperitoneales	2
<i>Formas extraganglionares</i> .....	Total 34 (37,4%)
Amígdala	10
Intestino delgado	5
Partes blandas	4 Párpados
Parótida	2
Hueso	2
Base cráneo	1
Estómago	^
Mesenterio	1
Base lengua	^
Nasofaringe	1
Seno etmoidal	1
Seno maxilar	1
Fosa orbitaria	1
Mama	1

En los pacientes en etapa I, con la enfermedad localizada al anillo de Waldeyer, los campos de tratamiento incluían ambos lados del cuello y fosas supraclaviculares, ya que habitualmente las lesiones situadas en esta región presentan adenopatías cervicales.<sup>5</sup>

En la etapa III la irradiación incluyó mayormente áreas situadas a ambos lados del diafragma; sin embargo, en un grupo de pacientes de esta etapa, la irradiación se limitó a las áreas mayormente afectadas, haciéndose un mayor énfasis en el tratamiento por medio de la quimioterapia citotóxica, generalmente con la combinación de 2, 3 ó 4 productos.

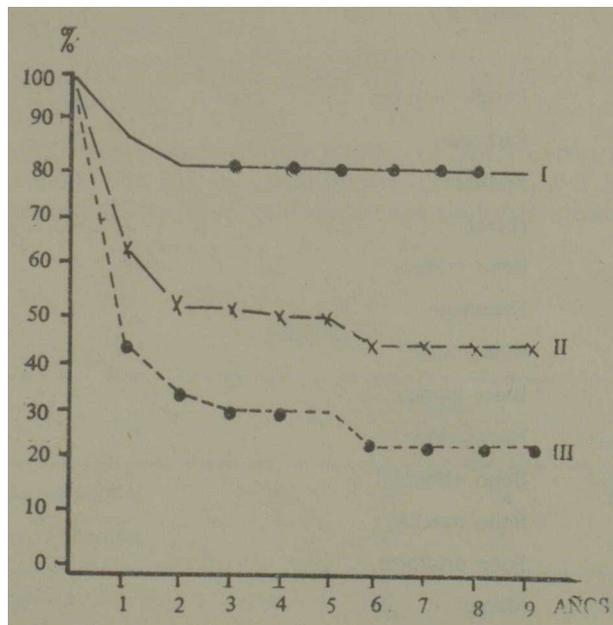
Las dosis aplicadas de irradiación varían entre 3 500 y 4 000 rads-tumor, a un ritmo de 800 a 1 000 rads por semana. En un grupo de pacientes la dosis fue incrementada en algunas áreas en las que quedaban ganglios residuales, pudiéndose llegar a 5 000 ó 5 500 rads.

Los pacientes fueron controlados periódicamente, con seguimiento clínico y exámenes flemáticos y radiográficos. La supervivencia, con un mínimo de 1 año se calculó por el método actuarial, hasta 8 años de evolución.

#### RESULTADOS

La supervivencia actuarial de toda la serie a 3 y 5 años es de 55,7% y 54,7%, con 84,4% para los pacientes en la etapa I, 55,8% y 52,4% para los de la etapa II, y 33,8% para la etapa III (ver gráfico 1); la supervivencia se estabiliza a partir del 2do. año de la evolución en los pacientes en etapa I,

Gráfico 1



pero sigue decayendo a partir del 5to. año en los pacientes de las etapas II y III.

Por sexo, ambos muestran supervivencias parecidas: 51,3% y 49,3% a 3 y 5 años para los hombres, y 61,1% a 3 y 5 años para las mujeres (ver gráfico 2) aunque en el grupo femenino la supervivencia decae a partir del 5to. año de la evolución ( $X = 4,85$ , G.L./4, no significativo).

En los pacientes en etapa I, uno presentó recidiva del LNH durante el primer año de la evolución en el área tratada con una dosis de 4 000 rads, por lo que fue reirradiado, y recibió además tratamiento con quimioterapia, y se mantiene actualmente vivo, en el tercer año de su evolución.

De los 52 pacientes en etapa II, 17 presentaron signos de actividad durante la evolución, por lo cual fueron reirradiados o sometidos a tratamiento con quimioterapia, o ambos tipos de terapéutica, y de ellos, 8 se mantienen vivos entre 2 y 5 años, contando desde el episodio de recidiva.

De los pacientes en etapa III, todos aquéllos que presentaron recidiva fallecieron entre 1 y 3 años desde la aparición de esta.

Agrupando los pacientes de las etapas I y II en formas ganglionares y extraganglionares, encontramos que para los primeros la supervivencia a 3 y 5 años es de 65,5% y 62,6%, y para los segundos de 53,5% para ambos periodos ( $\chi^2 = 6,70$ , G.L. = 3, no significativo). Sin embargo, la curva de supervivencia de las formas ganglionares se estabilizan a partir del cuarto año, mientras que en los LNH de localización extraganglionar sigue descendiendo a partir del quinto año (gráfico 3).

Gráfico 2

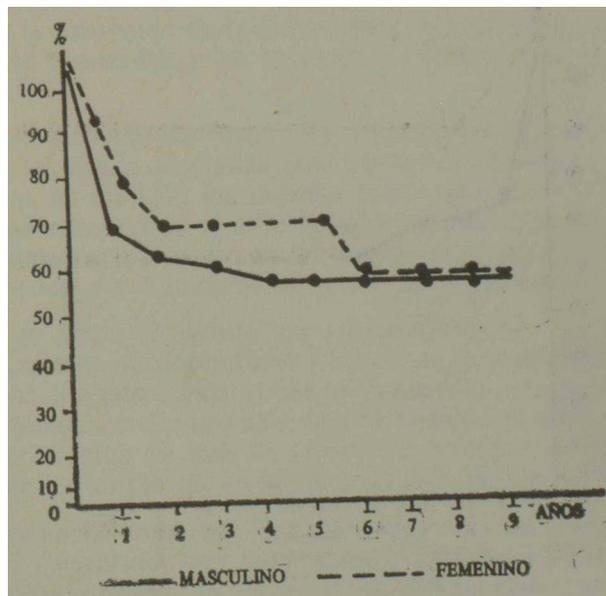


Gráfico 3

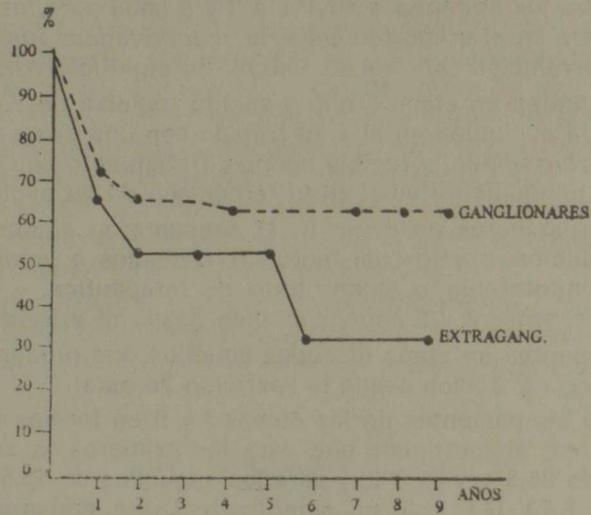
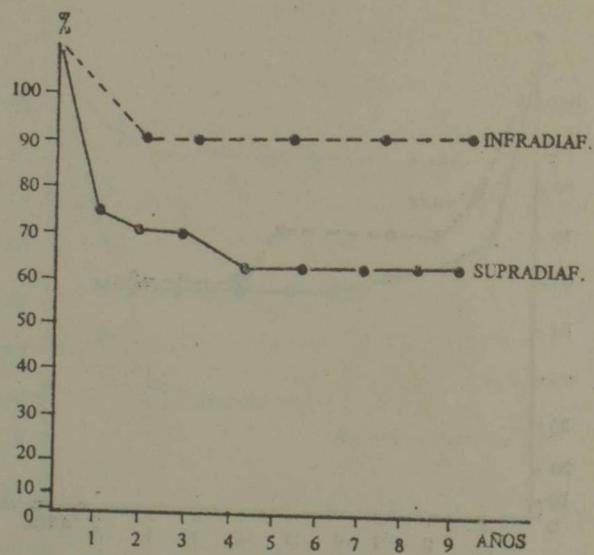


Gráfico 4



En las formas ganglionares localizadas a un solo lado del diafragma, 33 pacientes presentaban el foco inicial supradiaphragmático, y 11, infradiaphragmático, con supervivencias a 3 y 5 años de 60,3% y 56,4% para los primeros, y 81,3% para ambos períodos en los segundos ( $\chi^2 = 2,92$ , G.L. = 2, no significativo), estabilizándose las curvas a partir del 5to. año (ver gráfico 4).

A sólo 7 pacientes (7,7%) se les clasificó LNH de forma nodular: de ellos hay 4 vivos y sin signos de actividad a 3, 4, 7 y 8 años respectivamente; hay un paciente vivo a los 6 años, con episodios de varias recidivas, tratadas localmente (y controladas) con radiaciones ionizantes; otro vivo a los 8 años, con un episodio de recidiva en el séptimo año de la evolución, y otro paciente fallece con actividad en el sexto año de la evolución.

El 72,1 % de los fallecimientos ocurren durante el primer año de la evolución, pero 8 pacientes fallecen en el segundo año, y otros 2 en el sexto año de la evolución.

Un paciente evolucionó a una fase leucémica, y en otro apareció un episodio de herpes zoster; solamente un paciente de la serie presentó toma del sistema nervioso central.

#### DISCUSION

En el tratamiento de los LNH localizados, o extendidos regionalmente, el tratamiento radiante ha sido señalado como eficaz en diversos informes <sup>4-n</sup>

En nuestra serie los pacientes en etapa I muestran una buena supervivencia, decayendo en los de la etapa II, aunque es posible que esto se deba, o bien a la extensión de la enfermedad, o a que un grupo de ellos se encontraba más avanzados y no se detectó al no realizarse estudios más intensos en ellos.

En el tratamiento en las etapas I y II fue empleada preferentemente la irradiación de las áreas afectadas solamente. A diferencia de la enfermedad de Hodgkin, en los LNH los méritos relativos a la radioterapia profiláctica a las áreas adyacentes al sitio de aparición de la enfermedad, no han sido suficientemente claros, y con motivo de discusión.<sup>3,8,9,12</sup> Así, nuestros resultados pueden ser comparables a las de otras series.<sup>3,4,7,9,11,18,16</sup>

El grupo en etapa III resultó bastante heterogéneo en cuanto al tratamiento recibido, aunque la prioridad fue para la quimioterapia; en esta etapa ha sido señalado como más eficaz el tratamiento citotóxico, con poliquimioterapia intensa, combinada con la irradiación en algunos pacientes, e inclusive la irradiación de toda la superficie corporal; pueden resultar eficaces y elevar las cifras de supervivencia a largo -plazo.<sup>3,4,8,17,21</sup>

En nuestra serie, en las etapas localizadas a un solo lado del diafragma, el 37,1% está constituido por formas extranglionares, frecuencia similar a la de otros autores, no encontrando diferencias significativas entre ambas, aunque en las formas ganglionares las cifras de supervivencia obte-

nielas se estabilizan a partir del cuarto año de la evolución, mientras que en las extraganglionares siguen descendiendo a partir del quinto año.

No hubo diferencias entre la supervivencia del sexo masculino y el femenino.

Los focos infradiafragmáticos parecen reportar mejor pronóstico, aunque en realidad el poco número de pacientes en esta situación no permite conclusiones más firmes.

Solamente 7 pacientes fueron clasificados como LNH de forma nodular, con uno solo fallecido. Es de señalar este bajo porcentaje de las formas nodulares en nuestra serie (7,7%), en comparación con otras; aunque el número es muy pequeño la evolución de los mismos es mejor que las de las formas difusas, hecho clínico señalado en otros informes.<sup>3/7-9/1122,23</sup>

Debemos insistir en el estudio de los pacientes para precisar mejor la etapa de la enfermedad en que se encuentran en el momento del diagnóstico. La posible combinación de radiaciones y quimioterapia en las etapas tempranas, como ha sido preconizado,<sup>18,24-27</sup> podrían mejorar los resultados terapéuticos obtenidos hasta el presente.

#### SUMMARY

Alert Silva, J. et al. *Results from radiant treatment in non-Hodgkin's lymphomas of adults. Study in a series of 91 patients.* Rev Cub Med 21: 1, 1982.

From 1973 to 1979, at the Institute of Oncology and Radiobiology, Havana City, 91 adult patients were irradiated because they underwent non-Hodgkin's lymphomas at Stage I (localized) and Stage II (regional extension), to whom radiant treatment was the basic therapeutic selection, with single or multiple fields and dose ranging between 3 500 and 3 000 rads-tumor, and some of them at Stage III, where primary treatment was chemotherapy. Present survival for all of them after 3 and 5 years is 55,7% and 54,7%, with 84,4% for patients at Stage I, 55,8% and 52,4% for Stage II and 33,8% for Stage III. Survival was similar for both sexes; In the same way ganglionic processes and those of extra-ganglionic localization presented no significant survival differences. Only 7 patients (7,7%) nodular forms were diagnosed.

#### RÉSUMÉ

Alert Silva, J. et al. *Résultat du traitement par rayonnements dans les lymphomes non-hodgkiniens chez l'adulte. Etude d'une série de 91 patients.* Rev Cub Med 21: 1, 1982.

A l'Institut d'Oncologie et de Radiobiologie, de la Havane-Ville, entre 1973 et 1979, on a irradié 91 patients adultes porteurs de lymphomes non-hodgkiniens, stades I (localisés) et II (extension régionale), chez lesquels le traitement par rayonnements a été la thérapeutique de base choisie, avec deux champs uniques ou multiples et dose variable entre 3 500 et 4 000 rads/tumeur, et certains au stade III, chez lesquels le traitement primaire a été la chimiothérapie. La survie actuarielle de toute la série 3 et 5 années plus tard c'est de 55,7% et 54,7%, avec 84,4% pour les patients au stade I, 55,8% et 52,4% pour le stade II, et 33,8% pour le stade III. La survie a été similaire dans les deux sexes; en plus, les processus ganglionnaires et les processus à localisation extra-ganglionnaire, n'ont pas présenté de différences significatives en ce qui concerne la survie. Seulement 7 patients (7,7%) ont présenté des formes nodulaires.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rosenberg, S.A. Validity of the Ann Arbor Staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 61: 1023-1027, 1977.
2. MTT. Modelos Terapéuticos-Tecnológicos. IOR, La Habana, 1978.
3. Fuller, L.M. et al. Team approach management of the non-Hodgkin's lymphomas: past and present. *Cancer Treat Rep* 61: 1137-1148, 1977.
4. Jones, S.E. et al. Non-Hodgkin's lymphoma. V- Results of radiotherapy. *Cancer* 32: 628-691, 1973.
5. Cox, J.D. et al. Irradiation in the local control of malignant lymphoreticular tumors (non-Hodgkin's malignant lymphoma). *Radiology* 112: 179-185, 1974.
6. Bonadonna, G. et al. Recent trends in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer* 12: 661-673, 1976.
7. Busch, R.S. et al. Radiation therapy of localized non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* 61: 1129-1136, 1977.
8. Hellman, S. et al. The place of radiation therapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 39: 843-851, 1977.
9. Chen, M.G. et al. Results of radioterapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 43: 1245-1254, 1979.
10. Rosenberg, S.A. Non-Hodgkin's lymphoma. Selection on treatment on the basis of histologic type. *N Engl Med* 301: 924-928, 1979.
11. Timothy, A.R. et al. Localized non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer* 16: 799-807, 1980.
12. Eckhardt, S. Advances in the therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Recent Results. Cancer Res* 69: 63-75, 1979.
13. Vijungeo, J. et al. Stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Recent results. Cancer Res* 69: 63-75, 1979.
14. Delage, J.M. Les lymphomes non-Hodgkin's. *Sem Hop Paris* 53: 2415-2423, 1977.
15. Miot, C. et al. Résultats de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non-Hodgkiniens (ex-lympho-réticulosarcomes). *J Radiol* 60: 333-338, 1979.
16. Bloofield, C.D. Non-Hodkin's malignant lymphoma. *Min Med* 62: 533-535, 1979.
17. Canellos, G.P. et al. Therapy of advanced lymphocytic lymphoma. A preliminary report of a randomized trial between combination chemotherapy (CVP) and intensive radio-therapy. *Br J Cancer* 31: 474-480, 1975.
18. Leimert, J.T. et al. Total body irradiation and cyclophosphamide, vincristine, prednisone in the treatment of favorable prognosis non-Hodgkin's lymphomas. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1479-1483, 1979.
19. Breneton, H.D. et al. A comparison between combination chemotherapy and total body irradiation plus combination chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 43: 2227-2231, 1979.
20. Thar, T.L. et al. Total body irradiation in non-Hodgkin's a lymphoma. *Int J Rad Oncol Biol phys* 5: 171-176, 1979.
21. Ervin, J.J. et al. Radiation therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Hematol* 8: 657-666, 1979.
22. Lenner, P. et al. Clinico-pathologic correlation in non-Hodgkin's lymphoma. I- Retrospective analysis using the Lukes and Collins classification. *Acta Radiol (Oncol)* 18: 177-191, 1979.
23. Sweet, D.L.; H.M. Colomb. The non-Hodgkin lymphomas. *Curr Prob Cancer* 47: 1-35, 1980.
24. Landberg, T.D. et al. CVP-remission-maintenance in Stage I or II non-Hodgkin's lymphomas: preliminary results of a randomized study. *Cancer* 44: 831-838, 1979.
25. Tubiana, M. et al. Long-term results of the EORTC randomized study of irradiation and vinblastine in clinical Stages I and II of Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 15: 645-657, 1979.
26. Mili, W.B. et al. Radiation therapy treatment of stage I and II extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Cancer* 45: 653-661, 1980.
27. Monfardini, S. et al. Improved five year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *Intern J Rad Oncol Biol Phys* 6: 125-134, 1980.

Recibido: julio 6, 1981. Aprobado: diciembre 2, 1981.

Dr. José Alert Silva. Instituto de Oncología y Radiobiología. 29 y E. Vedado. Ciudad de La Habana.