

Linfoma de Células Grandes B Difuso Primario Colorectal: Experiencia en un Hospital General

Brady Beltran Gárate¹, Domingo Morales Luna², Pilar Quiñones Avila², Fernando Hurtado de Mendoza¹, Luis Riva Gonzales¹, Alejandro Yabar², Karem Portugal Meza³

RESUMEN

El Linfoma primario colorectal es una enfermedad muy infrecuente. El Linfoma difuso de células B grandes primario colorectal es el subtipo más frecuente y se constituye en el 1% de todas las malignidades del colon. En un estudio retrospectivo, se revisó las características clínicas y curso de tratamiento de los linfomas de células grandes B difuso primario colorectal entre 1997-2003. De acuerdo a los criterios de Dawson fueron identificados catorce casos. La edad media fue 65 años y la relación varón /mujer 1.1.3. Los signos y síntomas más frecuentes fueron: dolor abdominal (78%), diarrea (49%) y tumor abdominal (35%). Los sitios más frecuentemente involucrados fueron: ciego (42%), colon ascendente (21%) y recto (21%). Seis tuvieron un estadio I, cuatro en estadio II y cuatro en estadio III. La sobrevida a 5 años por estadios fue: 26,11 y 5 meses respectivamente. El Linfoma primario colorectal de Células grandes B difuso usualmente afecta el colon derecho con un comportamiento agresivo.

PALABRAS CLAVE: linfoma colorectal primario, linfoma difuso de células grandes B difuso.

Rev Gastroenterol Perú; 2007; 28: 235-238

ABSTRACT

Primary colorectal lymphoma is a very rare disease. Primary colorectal lymphoma of diffuse large B-cells is a more frequent subtype representing 1% of all colon diseases. In a retrospective study, the clinical characteristics and treatment course of primary colorectal lymphoma of diffuse large B-cells between 1997 and 2003 were reviewed. According to Dawson's criteria, fourteen cases were identified. The average age was 65 and the ratio of men to women was 1:3. The most frequent signs and symptoms were abdominal pain (78%), diarrhea (49%) and abdominal tumor (35%). The most frequently involved regions were the cecum (42%), ascending colon (21%) and rectum (21%). Six were in Stage I, four in Stage II and four in Stage III. The 5-year survival per stage was 26, 11 and 5 months, respectively. Primary colorectal lymphoma of diffuse large B-cells usually affects the right part of the colon in an aggressive manner.

KEY WORDS: Primary colorectal lymphoma, primary colorectal lymphoma of diffuse large B-cells

- 1 Oncólogo médico, Departamento Oncología Médica-Radioterapia Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
- 2 Anatomopatólogo, Departamento de Anatomía Patológica Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
- 3 Oncólogo médico, Servicio de Oncología Médica Hospital Santa Rosa.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de Linfomas Primarios Colorectales (LPC) es rara, conformando el 10 a 20% de los linfomas gastrointestinales¹⁻³ y sólo el 0.2-0.6% de las neoplasias de colon⁴⁻⁷. Existe un predominio en el sexo masculino con una incidencia entre los 50 a 70 años de edad⁷.

Los pacientes frecuentemente presentan demora diagnóstica por los síntomas inespecíficos y llegan con enfermedad avanzada al tiempo de la consulta.

El subtipo más frecuente es el Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD). El tratamiento está basado en un manejo multidisciplinario combinando cirugía con quimioterapia y el uso de radioterapia en casos seleccionados.

El presente trabajo pretende mostrar los resultados de una colecta retrospectiva de catorce casos de Linfoma colorectal primario del tipo de LCGBD en un centro de Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el periodo 1997-2003, se evaluaron catorce pacientes con el diagnóstico de LCGBD que cumplieron con los criterios para LPC según Dawson⁸ del Departamento de Oncología Médica-Radioterapia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Para el estadiaje se emplearon los criterios de Musshoff y Schmidt-Vollmer⁹.

Las historias clínicas fueron evaluadas y las biopsias fueron revisadas por un panel de expertos.

RESULTADOS

14 pacientes fueron evaluados, con un promedio de edad de 65 años. 8 fueron mujeres y 6 varones.

La localización más frecuente fue en ciego (42%), seguida de recto (21%) y colon ascendente (21%).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor abdominal (78%), diarrea (49%) y tumor abdominal (35%).

Seis pacientes fueron sometidos a cirugía y luego quimioterapia basada en el régimen CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y prednisona), dos recibieron sólo quimioterapia, cinco sólo cirugía y un paciente fallece antes de recibir algún tratamiento.

La supervivencia a 5 años de los pacientes con estadio I; II y III fueron de 26, 11 y 5 meses. La mayoría de pacientes tuvieron la estrategia de cirugía más quimioterapia basada en el régimen CHOP.

Cabe mencionar un paciente que logra sobrevivir 96 meses con sólo quimioterapia. 3 pacientes murieron en el postoperatorio.

En la tabla I se muestran las características clínicas de los pacientes.

TABLA I CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON LINFOMA PRIMARIO COLORECTAL DE CÉLULAS GRANDES B DIFUSO

| Nro | Estadio | Sexo | Edad | Signos/síntomas | Localización | Tratamiento | Sobrevida |
|-----|---------|------|------|---------------------|------------------|-------------|-----------|
| 1 | I | F | 52 | obstrucción/dolor | ciego | Qx +QT | 3m |
| 2 | I | F | 69 | dolor/diarrea | ciego | no | 1m |
| 3 | I | F | 61 | tumor/diarrea | colon ascendente | Qx + QT | 53m |
| 4 | I | F | 32 | dolor/diarrea/tumor | colon ascendente | QT | 5m |
| 5 | I | F | 70 | hematoquezia | recto | QT | 96m |
| 6 | I | M | 74 | dolor | recto | Qx +QT | 3m |
| 7 | II | F | 49 | dolor | colon ascendente | Qx +QT | 4m |
| 8 | II | F | 66 | Tumor/dolor | ciego | Qx +QT | 13m |
| 9 | II | M | 85 | Dolor/diarrea | Colon transverso | Qx | 1 m |
| 10 | II | M | 55 | tumor/dolor/diarrea | ciego | Qx+QT | 38m |
| 11 | III | M | 82 | dolor/dispepsia | ciego | Qx+QT | 18m |
| 12 | III | M | 70 | tumor/diarrea | ciego | Qx +QT | 1m |
| 13 | III | M | 77 | dolor/diarrea | recto | Qx | 1m |
| 14 | III | F | 69 | dolor/diarrea/tumor | colon ascendente | Qx | 1m |

M: masculino, F: femenino, Qx: cirugía, Qt quimioterapia; m : mes.

DISCUSIÓN

El LPC es una entidad rara. El tracto gastrointestinal es el sitio más común de compromiso extranodal de los Linfomas No Hodgkin (LNH) ocurriendo en un 10 a 20% de todos los casos¹⁻³, del cual debemos diferenciar.

Para el diagnóstico de LPC es imprescindible distinguirlo de una afectación colónica por un linfoma sistémico, ya que el pronóstico y tratamiento son muy diferentes. Por ello en 1961 Dawson estableció unos criterios que reflejamos en la tabla II⁸.

TABLA II Criterios de Dawson

1. Ausencia de linfadenopatías periféricas.
2. Ausencia de linfadenopatías mediastinales en la radiografía de tórax.
3. Frotis de sangre periférica normal.
4. Durante la laparotomía el compromiso de sólo esófago, estómago y el intestino o de sólo ganglios regionales.
5. Ausencia de compromiso hepático y esplénico; excepto por la diseminación directa de la enfermedad a partir de un foco contiguo

El sistema de estadificación de Ann Arbor, propuesto en un principio para los linfomas de Hodgkin, se ha adoptado también como modelo para los LNH. A pesar de sus limitaciones, el sistema ha sido aceptado internacionalmente y es el que define las principales pautas terapéuticas a seguir. Musshoff y Schmidt-Vollmer⁹ proponen una modificación de esta clasificación específica para los linfomas gastrointestinales que tiene la ventaja de subdividir el estadio II en II1 y II2 según la afectación ganglionar regional o a distancia (Tabla III).

TABLA III Estadaje Modificado del Linfoma No Hodgkin Gastrointestinal

| | |
|-------------|--|
| ESTADIO I | Tumor confinado al tracto gastrointestinal (IE) |
| ESTADIO II | Tumor con afectación de ganglios regionales (II1) o tumor con afectación ganglionar más allá de los ganglios linfáticos regionales (II2) |
| ESTADIO III | Tumor con afectación de otros órganos del abdomen (hígado, bazo) o más allá del abdomen (tórax, médula ósea) |

La mayor incidencia es encontrada en el grupo etéreo de 50 a 70 años de edad con una edad media a la presentación entre los 50 a 55 años^{7,10, 11,12}. Nuestro estudio mostró una media de edad más alta (65 años) con predominancia del sexo femenino.

Los síntomas y signos más comunes en nuestros pacientes fueron dolor abdominal y diarrea tal como se describen en otros estudios^{2,13,14}. Estos síntomas no específicos son típicamente ignorados por largos periodos y determinan un retraso en el diagnóstico (2-10 meses) de la entidad clínica desde el inicio de los síntomas al diagnóstico. La localización más común para el LPC es el ciego ocurriendo en el 60 a 74% de los casos, probablemente porque allí se concentra la mayoría del tejido linfoide presente en el colon^{2, 4, 13,15}.

En nuestro estudio, la localización cecal fue la más frecuente siguiendo los resultados de reportes internacionales.

La segunda ubicación más frecuente fue el colon ascendente y luego el recto como lo reporta la literatura mundial^{2,7}.

El tipo histológico más frecuente fue el LCGBD en todas las series^{2,4,13,14,15} y en nuestro estudio sólo seleccionamos este tipo para evaluar mejor las características clínicas, la respuesta al tratamiento y la sobrevida.

Recientemente se ha reconocido al LDCGB como una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico y morfológico con la ayuda de las técnicas de microarreglos de ADN¹⁶. Empleando esta técnica y estudios de inmunohistoquímica como el CD10, bcl-6, o MUM-1, el LDCGB pueden ser reclasificado en 3 subgrupos pronósticos distintos, con 2 fenotipos distintos: centro germinal y no-centro germinal^{17,18}.

De esta forma dependiendo de la localización, el LCGBD puede tener un pronóstico diferente.

El tratamiento implica un abordaje multidisciplinario usando una combinación de cirugía y quimioterapia con radioterapia reservada para casos seleccionados. El valor de la quimioterapia como tratamiento adyuvante no puede ser totalmente evaluada a partir de la literatura actual. Un estudio mostró una mejoría significativa en sobrevida (47.9 meses vs 117.4 meses) en LCR estadios II de alto grado que recibieron quimioterapia adyuvante¹⁹.

La excisión quirúrgica es propuesta como el tratamiento definitivo de los linfomas colorectales^{14,19,20}. Sin embargo Rajini Katipamula et al. al comparar sobrevida de 16 pacientes con cirugía/quimioterapia vs. 6 pacientes que sólo recibieron quimioterapia no encontró diferencias en sobrevida lo que sugeriría que la quimioterapia sola podría ser suficiente²¹. Sin embargo este es un estudio pequeño retrospectivo que requiere ser validado por otros estudios posteriores.

En nuestro estudio la sobrevida a 5 años fue mala, a pesar que la mayoría fueron sometidos a la estrategia de cirugía y quimioterapia. Sin embargo, un paciente con estadio I logró sobrevivir 96 meses con sólo quimioterapia.

Las tasas de sobrevida para los Linfomas No Hodgkin en otras localizaciones gastrointestinales como estómago o intestino delgado generalmente presentan mejores tasas de sobrevida comparado con los LPC^{14,22,23}. Usando cirugía combinada con quimioterapia adyuvante, la tasa de sobrevida a 5 años se reporta entre 27 a 55%^{2, 7, 13, 14, 19} con un sólo estudio que demostró peor pronóstico en tumores de más de 5 centímetros y ganglios comprometidos⁷.

Se ha reportado en Perú un tipo de Linfoma de Células grandes B difuso asociado al virus Epstein Barr. entidad conocida como desorden Linfoproliferativo de célula B asociado al virus Epstein Barr relacionado a la edad que afecta a pacientes mayores de 70 años con curso agresivo, compromiso extranodal frecuente y pobre sobrevida^{24,25,26}. Considerando la edad avanzada de la mayoría de los pacientes de este estudio y el pronóstico malo, es que se plantea la necesidad de estudios posteriores que deberán

evaluar el rol del virus Epstein Barr en el LPC a células grandes B difuso.

En conclusión, el LPC de células grandes B difuso es una entidad que afecta a pacientes de la séptima década de la vida con frecuente compromiso del colon derecho y un curso clínico muy agresivo.

Autor: Brady Beltran Garate 999539061
Correo Electrónico: bgbrady@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. BLACKEDGE G, BUSH H, DODGE OG, CROWTHER D. A study of gastrointestinal lymphoma. *Clin Oncol* 1979; 5: 209–19.
2. CONTREARY K, NANCE FC, BECKER WF. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1980; 191: 593–8.
3. LEWIN KJ, RANCHOD M, DORFMANN RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract – a study of 119 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 1978; 42: 693–707.
4. HENRY CA, BERRY RE. Primary lymphoma of the large intestine. *Am Surg* 1988; 54: 262–6.
5. KAHIMURA A, MURAKAMI T. Malignant lymphoma of the large intestine: 15-year experience and review of literature. *Gastroenterol Jpn* 1976; 11: 141–7.
6. DRAGNOSICS B, BAUER P, RADOSZKIEWICZ T. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective clinicopathological study of 150 cases. *Cancer* 1985; 55: 1060–73.
7. JINNAI D, IWASA Z, WATANUKI T. Malignant lymphoma of the large intestine – operative results in Japan. *Surg Today* 1983;13: 331–6.
8. DAWSON IM, CORNES JS, MORSON BC. Primary malignant lymphoid tumours of the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1961; 49: 80–9.
9. MUSSHOF K. Klinische stadieneinteilung der nicht-Hodgkin's lymphoma. *Strahlentherapie* 1977; 153: 218–219
10. WONG M. T. C. AND K. W. EU. Primary colorectal lymphomas *Colorectal Disease* 2006; 8 :586–591..
11. PERRY PM, CROSS RM, MORSON BC. Primary malignant lymphoma of the rectum (22 cases). *J R Soc Med* 1972; 65: 72.
12. NAGVI MS, BURROWS L, KARK AE. Lymphoma of the gastrointestinal tract. Prognostic guides based on 162 cases. *Ann Surg* 1969; 170: 221–31.
13. WYCHULIS AR, BEARS OH, WOOLNER LB. Malignant lymphoma of the colon – a study of 69 cases. *Arch Surg* 1966; 93: 215–25.
14. ZIGHELBOIM J, LARSON MV. Primary colonic lymphoma. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 291–7.
15. LOEHR WJ, MUJAHED Z, ZAHN D et al. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract: a review of 100 cases. *Ann Surg* 1969; 170: 232–8.
16. ROSENWALD A, WRIGHT G, CHAN WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:1937-1947.
17. HANS CP, WEISENBURGER DD, GREINER TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103:275-282.
18. POULSEN CB, BORUP R, NIELSEN FC, et al. Microarray-based classification of diffuse large Bcell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2005;74:453-465
19. FAN WC, CHANGCHIEN CR, WANG JY et al. Primary colorectal lymphoma. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1277–82.
20. AZAB MB, HENRY-AMAR M, ROUGIER P et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multivariate analysis, report of 106 cases, and review of literature. *Cancer* 1989; 64: 1208–17.
21. KATIPAMULA R, RISTOW K, COLGAN J, HABERMANN T, JOHNSTON P. et al. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Colon: Surgery for Local Disease Control Does Not Improve Outcome. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007 110, Abstract 3444
22. HABER DA, MAYER RJ. Primary gastrointestinal lymphoma. *Semin Oncol* 1988; 15: 154–69.
23. HERMANN R, PANAHON AM, BARCOS MP et al. Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980; 46: 215–2
24. BELTRAN B, MORALES D, QUIÑONES P, HURTADO DE MENDOZA F, COTRINA E, RIVA L. Age-related and Epstein Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder: a 9-case report and literature review. *Acta Med Per* 25(1) 2008:42-45
25. OYAMA T, YAMAMOTO K, ASANO N, OSHIRO A, SUZUKI R et al. Age-Related EBV-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorders Constitute Distinct Clinicopathologic Group:A Study of 96 Patients. *Clin Cancer Res* 2007;13(17):5124- 5132
26. PARK S, LEE J et al. The impact of Epstein Barr Virus on clinical outcome in diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2007;01: 6776- 6782.