

# LINFOMA PRIMARIO PULMONAR EN PERÚ

Elily Dianet Apumayta Requena<sup>1</sup>

Danery Valdez Ocrosopoma<sup>2</sup>

Jhonatanael Salvador Ruiz<sup>3</sup>

Alberto De la Guerra Pancorvo<sup>4</sup>

Edgar Amarin Kajatt<sup>4</sup>

1. Residente de cirugía oncológica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
2. Fellow en patología oncológica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
3. Estudiante de Medicina Humana. Universidad de San Martín de Porres – Lima, Perú
4. Unidad Cirugía oncológica de Tórax. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

## Resumen

**Objetivo:** Describir las características clínicas, imagenológicas, histopatológicas, manejo y sobrevida de los pacientes con diagnóstico de linfoma primario de pulmón (LPP).

**Métodos:** Serie de casos que comprende un análisis retrospectivo de 23 pacientes diagnosticados con LPP entre los años 2000 a 2018 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Lima, Perú.

**Resultados:** Se evaluaron 23 casos de LPP confirmados por anatomopatología. La mayoría de pacientes fueron varones en la sexta década de la vida. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron tos (78,3%) y baja de peso (56,5%). La presencia de disnea y valores elevados de deshidrogenasa láctica y Beta 2 microglobulina fueron frecuentes en estadios avanzados. El Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) representó el 43,5% de los casos y las alteraciones radiológicas más comunes fueron la presencia de una masa y consolidación con broncograma aéreo. El tratamiento más utilizado fue la quimioterapia de manera individual (60%). Tres pacientes se beneficiaron de solo cirugía. La sobrevida media fue 30 meses y la sobrevida a los 5 años de 45%, ascendiendo hasta 60% específicamente en el linfoma tipo MALT.

**Conclusión:** El LPP es infrecuente, su presentación es inespecífica y el principal hallazgo es una masa, nódulo o consolidación con broncograma aéreo. Es imprescindible el diagnóstico definitivo con biopsia e inmunohistoquímica. No hay un tratamiento estándar, de acuerdo al estadio y tipo histológico se puede controlar solo con cirugía o terapia multimodal.

## Introducción

El compromiso pulmonar del linfoma puede ser de naturaleza primaria o secundaria. La segunda en relación a una enfermedad sistémica como subtipos de células B agresivas. El

LPP representa el 0.3% de neoplasias malignas primarias de pulmón, menos del 1% de linfomas y el 3.6% de linfomas extranodales [1,2]. Se define como una proliferación linfoide monoclonal maligna dentro del parénquima pulmonar en un paciente sin ningún tipo detectable de afectación extrapulmonar al menos 3 meses después del diagnóstico [1].

El LPP afecta en similar proporción a hombres y mujeres, con una edad media de 55 años. Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, principalmente tos, disnea y dolor torácico. Por tomografía generalmente se halla como una masa sólida o consolidación, opacidades en vidrio esmerilado difusas o focales, con diseminación perilinfática y peribroncovascular [3,4].

El diagnóstico definitivo requiere biopsia e inmunohistoquímica. La biopsia con guía tomográfica ha demostrado una sensibilidad del 80%. Por otro lado, la fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial reporta una sensibilidad para linfoma MALT entre el 31 a 88% [4]. Otros procedimientos que pueden contribuir al diagnóstico, aunque menos empleados, son el EBUS y biopsia quirúrgica [5]. La histopatología nos mostrará una masa de infiltrado intersticial de linfocitos pequeños en la mucosa bronquiolar, que principalmente expresarán CD20 +, CD5 - y CD10 - [4].

Se ha descrito una amplia variedad de tratamientos para el LPP, como observación, cirugía, radioterapia o terapia sistémica, dependiendo del estadio clínico de la enfermedad. Esta última puede emplear agentes combinados como el esquema CHOP, o agente único. Ejemplos de este último son Clorambucil, Fluradabina, Rituximab. De los cuales, el Rituximab ha mostrado una tasa de respuesta de hasta 70% con tasa de recurrencia 36% [2]. Cabe resaltar que en el caso de linfoma MALT primario de pulmón, debido a que no se ha identificado un microorganismo asociado, no es de ayuda la antibioticoterapia [4].

Se presenta una serie de casos de pacientes con linfoma primario de pulmón diagnosticados entre los años 2000 a 2018 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima, Perú.

## **Material y Métodos**

Revisión retrospectiva de pacientes diagnosticados con linfoma primario de pulmón (LPP) durante los últimos 20 años en un centro de tercer nivel de atención, referencial a nivel nacional, con unidad de cirugía oncológica de tórax. Todos los diagnósticos fueron confirmados por anatomía patológica. En un periodo de 20 años se halló 12301 casos de Linfoma, de los cuales 23 fueron primarios de pulmón (0,19%). Esto representa el 0,29% de todas las neoplasias malignas de pulmón diagnosticadas en ese periodo, de un total de 8011.

## **Resultados**

Se presenta una serie de 23 pacientes, 6 mujeres y 17 varones, con edad media de 58 años, mediana de 62 (33 a 77 años) con confirmación anatomopatológica de LPP. La mayoría presentó tos y baja de peso como síntomas principales, entre otras manifestaciones inespecíficas, como dolor torácico y hemoptisis. El 26% expresó fiebre y el 39% otros síntomas B relacionados a Linfoma. Solo un paciente con EC IE presentó disnea. La impresión diagnóstica inicial en la mayoría de casos fue neoplasia maligna (87%). Sin embargo, 2 recibieron inicialmente tratamiento de neumonía y 1 de Tuberculosis pulmonar (Ver Tabla 1).

Los principales procedimientos diagnósticos fueron Toracotomía con biopsia de nódulo pulmonar y BIPA con guía tomográfica. En el 44% de casos fue necesario emplear más de un procedimiento para alcanzar un diagnóstico definitivo. Para los pacientes con EC IIE - IV se requirió también emplear fibrobroncoscopia y biopsia de ganglio extratorácico.

Respecto al grupo con EC I (34,8% de casos) la edad promedio fue 53,8 años, donde el 62,5% fue del sexo masculino y el 50% no presentó comorbilidad alguna. Dos de ellos (25%) reportaron infección por VIH. Sus manifestaciones clínicas fueron principalmente tos y dolor torácico, baja de peso y otros síntomas B. La presunción diagnóstica inicial en este grupo fue una neoplasia maligna (75%), los procedimientos diagnósticos más utilizados fueron la BIPA fina o trucut y la toracotomía. La mitad consiguió diagnóstico definitivo a través del empleo de un único procedimiento. Sobre el tiempo de enfermedad, acudieron a consulta con una mediana de 3,5 meses de evolución y transcurrió otro mes más hasta el inicio de tratamiento.

Para los pacientes con estadio clínico II – IV según Lugano, en total 15, presentaron una media de edad de 61,5 años, el 80% fue del sexo masculino y el 73% tenía alguna comorbilidad. La tos (80%), disnea (66%) y la baja de peso (66%) fueron las manifestaciones clínicas más comunes en estos estadios. Por otro lado, solo 3 pacientes presentaron hemoptisis. El tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la consulta fue 5 meses como mediana y 1 mes más hasta el inicio de tratamiento. Se describe un caso que tomó 24 meses para el inicio del tratamiento por motivos extra médicos. Nueve pacientes (60%) necesitaron un único procedimiento diagnóstico.

En relación a los antecedentes médicos de los pacientes, 4 de ellos con LDCBG reportaron infección por VIH, uno refirió púrpura trombocitopénica idiopática y otro VHB crónica. De la misma forma, un paciente con LDCBG tipo granulomatosis linfóide se presentó con neoplasia maligna renal. Un caso de linfoma anaplásico de células T, reportó infección por HTLV-1. Un antecedente de asma fue reportado en un paciente con LNH de células B, entre

otras enfermedades no transmisibles. Lo descrito se considera como comorbilidades en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínico epidemiológicas de pacientes con LPP

Variable	Total (n=23)	EC I (n=8)	EC II-IV (n=15)	Valor p <sup>a</sup>
Edad, años $\pm$ DE	58,8 $\pm$ 13,2	53,8 $\pm$ 16,4	61,5 $\pm$ 10,9	0,190
Sexo Masculino, n (%)	17 (73,9)	5 (62,5)	12 (80)	0,363
Comorbilidades, n (%)	8 (34,8)	4 (50)	11 (73,3)	0,263
Manifestaciones clínicas, n (%)				
Tos	18 (78,3)	6 (75)	12 (80)	0,782
Disnea	11 (47,8)	1 (12,5)	10 (66,7)	0,013
Dolor torácico	10 (43,5)	4 (50)	6 (40)	0,645
Hemoptisis	4 (17,4)	1 (12,5)	3 (20)	0,651
Fiebre	6 (26,1)	1 (12,5)	5 (33,3)	0,278
Baja de peso	13 (56,5)	3 (37,5)	10 (66,7)	0,179
Otros Síntomas B	9 (39,1)	2 (25)	7 (46,7)	0,311
Diagnóstico inicial NM, n (%)	20 (87,0)	6 (75)	14 (93,3)	0,214
T. Enfermedad, meses [rango]	4 [1-12]	3,5 [1-7]	5 [1-12]	0,494
T. hasta tratamiento, meses [rango]	1 [1-24]	1 [1-12]	1 [1-24]	0,943
Procedimiento diagnóstico, n (%)				0,360
VATS	1 (4,3)	1 (12,5)	0 (0)	
Toracotomía	7 (30,4)	3 (37,5)	4 (26,7)	
BIPA fina o trucut	7 (30,4)	3 (37,5)	4 (26,7)	
Fibrobroncoscopia	5 (21,7)	1 (12,5)	4 (26,7)	
Biopsia de ganglio	3 (13)	0 (0)	3 (20)	
Único procedimiento diagnóstico, n (%)	13 (56,5)	4 (50)	9 (60)	0,645

<sup>a</sup> Prueba t Student o U Mann Whitney para variables continuas; Chi cuadrado para variables categóricas

Entre los exámenes de laboratorio de ayuda diagnóstica, se halló la mediana de Beta 2 microglobulina por encima del rango de normalidad con valor de 4,2 ug/ml. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de EC. La deshidrogenasa láctica (DHL) también se mostró elevada con una mediana de 484 UI/L para la población en general. El valor de leucocitos promedio fue 8,3 x10<sup>9</sup>/L. Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. De manera similar, la hemoglobina media fue 11,6. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Exámenes auxiliares de laboratorio

Variable	Total (n=23)	EC I (n=8)	EC II-IV (n=15)	Valor p <sup>a</sup>
Deshidrogenasa láctica, UI/L [rango]	484 [281-1627]	394 [342-1013]	491 [281-1627]	0,549
B2 Microglobulina, ug/ml [rango]	4,2 [1,2-20,6]	1,39 [1,8-18,7]	3,1 [1,2-20,6]	0,589
Leucocitos, cél x 10 <sup>9</sup> /L $\pm$ DE	8,3 $\pm$ 4,9	8,1 $\pm$ 4,4	8,4 $\pm$ 5,4	0,896
Hemoglobina, g/dL $\pm$ DE	11,6 $\pm$ 2,9	11,1 $\pm$ 2,4	11,9 $\pm$ 3,2	0,557

<sup>a</sup> Prueba t Student o U Mann Whitney para variables continuas; Chi cuadrado para variables categóricas

Respecto a las características radiológicas de LPP (Figura 3), principalmente se presentó como una masa pulmonar (82%), en menor proporción como nódulos múltiples y consolidación con broncograma aéreo. El 34% de casos presentó además efusión pleural.

Respecto a la distribución, prevaleció el compromiso periférico en el parénquima para más de la mitad de casos. El diámetro mayor de las lesiones en promedio fue 6,9 cm. En ningún paciente se observó imágenes compatibles con opacidades en vidrio deslustrado o signos de angiograma. La mayoría de pacientes con Linfoma MALT tuvo una distribución periférica de las lesiones, mientras que fue indistinto para los casos con LDCBG (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Características radiológicas vistas por tomografía en pacientes con LPP

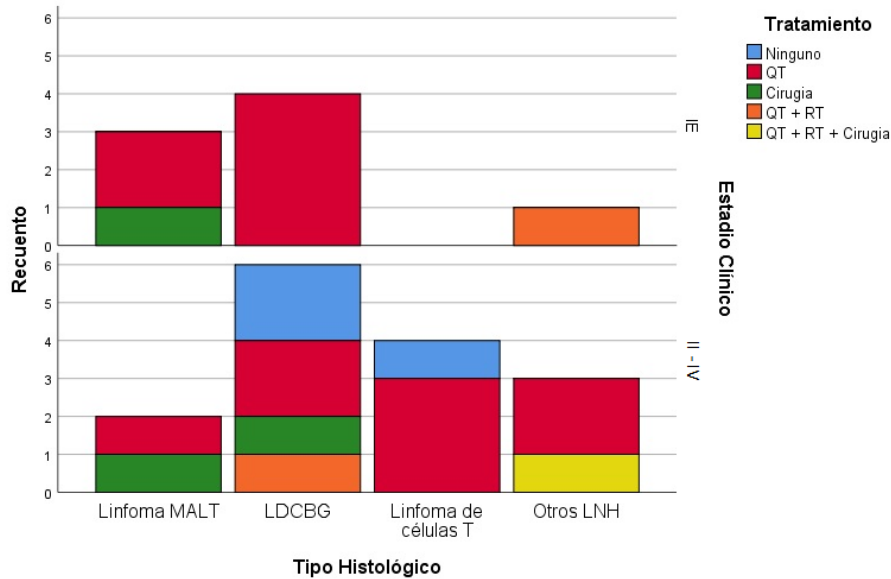
Variable	MALT (n=5)	LDCBG (n=10)	Otros (n=8)	p <sup>a</sup>
Diámetro mayor, <i>cm ± DE</i>	5,4 ± 2,3	6,7 ± 4,4	9 ± 4,8	
Distribución, <i>n (%)</i>				0,347
Central	0	5 (50)	4 (50)	
Periférico	4 (80)	5 (50)	4 (50)	
Difuso	1 (20)	0	0	
Adenopatías regionales, <i>n (%)</i>	1 (20)	6 (60)	5 (62,5)	0,367
Hallazgo por tomografía, <i>n (%)</i>				
Masa	3 (60)	8 (80)	8 (100)	0,319
Consolidación y broncograma aéreo	3 (60)	2 (20)	1 (12,5)	0,205
Nódulos múltiples	2 (40)	2 (20)	3 (37,5)	0,101
Efusión pleural	1 (20)	2 (20)	5 (62,5)	0,028
Engrosamiento pleural	0	2 (20)	1 (12,5)	0,516

<sup>a</sup> Prueba Chi cuadrado para variables categóricas

El tipo histológico más común de los pacientes fue el LDCBG en el 47,8% de casos, en segundo lugar el linfoma tipo MALT (21,7%). Respecto al LDCBG, predominó estadios avanzados. Los linfomas tipo MALT fueron hallados principalmente en EC I, mientras que los Linfomas de células T y otros linfomas no Hodgkin se presentaron principalmente en EC mayor o igual a 2 (Gráfico 1).

Respecto al tratamiento oncológico recibido, predominó la quimioterapia como único régimen en un 60% de casos. Tres casos se trataron solo con cirugía, dos de ellos con EC II y otro con EC II. Se combinó el tratamiento médico y quirúrgico con quimioterapia, radioterapia y cirugía en 1 caso con Linfoma de células B EC IV. Se describen 3 casos con EC ≥ II que no recibieron ningún tratamiento, 2 de ellos por fallecimiento previo al inicio del esquema y 1 por negativa del paciente a la quimioterapia (Gráfico 1).

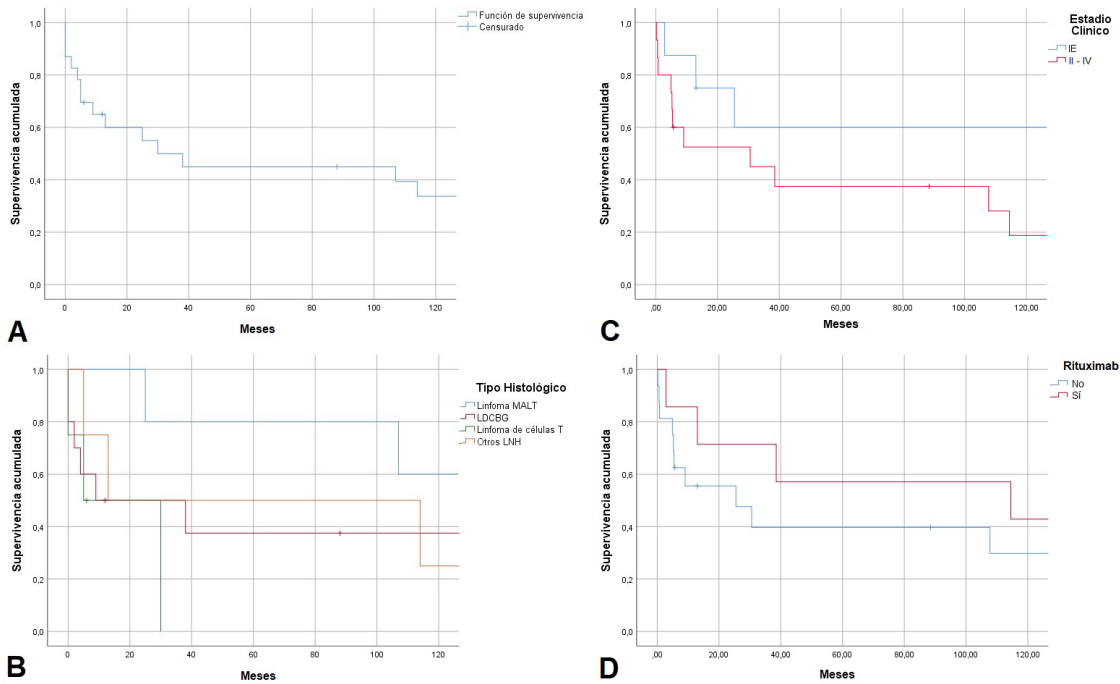
Gráfico 1. Tratamiento empleado según tipo histológico y estadio clínico



QT: Quimioterapia. RT: Radioterapia. EC: Estadio clínico

Respecto al seguimiento y supervivencia, de los 23 pacientes, 2 fueron perdidos, 2 tuvieron el mayor tiempo de seguimiento, mayor a 200 meses. Como se observa en el gráfico 2, la supervivencia global al primer año es mayor a 60%. Se registra una supervivencia media de 30 meses. A los 5 años se observa una supervivencia de 45%, la cual se mantiene constante hasta los 100 meses. A los 10 años la supervivencia ha descendido a 35%. Específicamente según tipo histológico, el linfoma tipo MALT tuvo la mejor supervivencia, 60% a los 5 años. El LDCBG tuvo una supervivencia media de 10 meses. Ningún paciente con linfoma de células T superó los 30 meses. Según estadio clínico, se observa una diferencia entre el EC IE con 80% a los 10 años, respecto a 20% para el grupo con EC II a IV. Respecto al empleo de Rituximab, también se observa una diferencia en la supervivencia 42% para EC IE y 30% para EC II a IV. No se halló supervivencia libre de enfermedad.

Gráfico 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia en meses



A. Sobrevida global, B. Sobrevida global según tipo histológico, C: Sobrevida global según estadio clínico, D: Sobrevida global respecto al empleo de Rituximab

## Discusión

El LPP representa menos del 1% de todos los linfomas. Se clasifica principalmente en Linfoma de Hodgkin (LH) y No Hodgkin (LNH) [6]. Para este último, se describen con mayor frecuencia los subtipos MALT o de tejido linfoide asociado a la mucosa (42 a 90%), el linfoma difuso de células B grandes (24%), de células T (4%), entre otros [1,6,7].

En nuestra serie, esta proporción está invertida ya que cerca de la mitad tuvo LDCBG y menos de la cuarta parte linfoma MALT. Aunque no contamos con una serie de casos de Latinoamérica que nos permita inferir el comportamiento de LPP en Perú que justifique esta distribución, es posible que el diagnóstico tardío (65% en  $EC \geq II$ ) nos presente esta enfermedad ya habiendo sufrido la transformación a LDCBG. En el caso del Linfoma MALT, su presentación fue principalmente en estadio inicial. Por el contrario, en el caso de LDCBG, predominaron estadios clínicos más avanzados. En general, sólo el 38% tenía un estadio clínico I al momento del diagnóstico. No se halló ningún caso de LH.

Para el estadiaje de LPP, encontramos diversos sistemas de clasificación. Ferraro y col. han propuesto un sistema para linfomas extranodales basado en el método Ann Arbor [8]. El cual mantiene la E en referencia a la localización extranodal. Y el estadio incrementa según la extensión de enfermedad. Así los casos localizados solo en pulmón, uni o bilateral son IE, mientras que el compromiso de ganglios corresponde a un estadio IIE (II1E para ganglios hiliares. II2E para ganglios mediastinales y II2EW para pared torácica adyacente o diafragma). Un estadio III compromete ganglios por debajo del diafragma y un estadio IV a

tejidos u órganos extralinfáticos. Para el estudio actual se utilizó el sistema de estadiaje de Lugano [9].

Los linfomas tipo MALT primarios de pulmón generalmente son descritos como una infiltración de células B pequeñas con lesiones linfoepiteliales que por tomografía se muestran como lesiones únicas o múltiples con broncograma aéreo [7]. El infiltrado rodea y, en algunos casos, coloniza los centros germinales reactivos. En la periferia de la lesión, las células neoplásicas rastrean ases broncovasculares, pero el centro de la lesión a menudo muestra destrucción alveolar [10]. Las lesiones linfoepiteliales son comunes. La necrosis es poco frecuente y su presencia debe generar preocupación por la transformación a linfoma difuso de células B grandes.

Se postula que los linfomas MALT extraganglionares surgen después de la estimulación antigénica a largo plazo en el contexto de la hiperplasia linfoide crónica. Se han identificado múltiples subconjuntos genéticos, incluido un grupo asociado con translocaciones MALT1 (25-45 % de los casos) y la activación de la vía NF- $\kappa$ B, y otro grupo asociado con un aumento de células plasmáticas y un patrón de expresión génica plasmocítica [11].

El linfoma MALT pulmonar debe distinguirse de las proliferaciones linfoides reactivas, incluida la hiperplasia linfoide nodular y la neumonía intersticial linfocítica y bronquitis folicular. La presencia de expresión aberrante de CD43 en células B o células plasmáticas con restricción de cadenas ligeras puede ser útil, aunque cada uno de estos hallazgos está presente solo en un subconjunto de casos. La detección de arreglos de genes IG clonales y/o translocaciones asociadas a MALT1 es útil para el diagnóstico en casos problemáticos [12].

Clínicamente suelen ser asintomáticos en más de la mitad de casos y el diagnóstico se realiza por biopsia transbronquial o percutánea. En estadios localizados, puede ser tratado con cirugía o radioterapia. En nuestra serie se hallaron 5 casos de linfoma MALT, la mayoría en EC I, que acuden por tos y dolor torácico. Se encontró superioridad de la toracotomía para su diagnóstico definitivo. Las lesiones fueron predominantemente de distribución periférica. En 2 casos bastó la cirugía para el control de la enfermedad, el resto se benefició de quimioterapia.

Se describen tres casos de linfoma de células T/NK. Estos fueron 2 varones y 1 mujer, cuyas manifestaciones clínicas incluían tos, fiebre, hemoptisis, disnea y síntomas B. Radiológicamente se presenta como una consolidación pulmonar asociado a adenopatías hiliares y efusión pleural. Por estas razones suele confundirse con procesos neumónicos [13]. Todos en estadio IIE. Uno reportó infección por HTLV-1 pero se descartó la posibilidad de infiltración secundaria a pulmón en el contexto de un posible linfoma de células T



anaplásico por los estudios de extensión negativos. De los 3, uno murió antes de iniciar quimioterapia. Otro murió luego de recibir 1 curso de CHOP debido a insuficiencia renal aguda. El restante falleció habiendo recibido 3 GELOX.

El LDCBG, que predominó en nuestra serie, suele representar entre el 10 – 19% de LPP. Puede originarse de la transformación agresiva de un linfoma MALT inicialmente, sobre todo asociados a infección VIH, colagenopatías o estados de inmunosupresión. Radiológicamente, a diferencia de los descritos previamente, pueden presentar además cavitaciones y/o áreas de necrosis. Actualmente presenta una sobrevida a los 10 años del 90% [14]. Sus manifestaciones radiológicas fueron diversas, pero principalmente se caracterizó por masas parenquimales mayores a 5cm de diámetro. Morfológicamente, todos los casos mostraban láminas difusas de células grandes que reemplazaron el parénquima pulmonar normal. En la mayoría de casos no se realizó el estudio para la identificación del EVB, dato relevante en este tipo de linfomas, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. Se utilizaron diversos tratamientos, incluida la cirugía como única terapia, entre los cuales predominó la quimioterapia bajo esquema CHOP. Entre las comorbilidades descritas, 3 de ellos presentaban infección VIH y 1 púrpura trombocitopénica idiopática.

No se ha establecido un tratamiento óptimo para LPP. Se ha descrito la cirugía, con o sin quimioterapia adyuvante, o la quimioterapia sola. Respecto a la indicación quirúrgica, la afectación ganglionar hilar o mediastínica no la contraindica. Así se puede optar por resección completa más disección de ganglios linfáticos regionales hasta un estadio clínico IIE. Aún es controvertido emplear quimioterapia adyuvante después de lograr una resección R0, preferentemente para LNH de alto grado [15,16]. Hemos presentado 4 casos donde se realizó cirugía para control de enfermedad, uno de ellos en conjunto con quimioterapia y radioterapia adyuvantes para EC II.

Entre los principales esquemas de quimioterapia empleados encontramos predominantemente al esquema CHOP (65%), la mitad con expresión de CD20 se acompañó además de Rituximab. Se requirió continuación con esquema ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, Citarabina, Cisplatino) para un linfoma de células B tipo granulomatosis linfoide IIE y dos con LDCBG IIE y IE. Se empleó CVP (Ciclofosfamida, Sulfato de vincristina, Prednisona) inicialmente en un caso de MALT IV y LNH de células B IV, continuado con CHOP para ambos y solo ICE (Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido) para el segundo. Un único paciente recibió esquema GELOX por Linfoma de células T IIE. Un linfoma del manto EC I recibió RCHOP y RDHAP (Rituximab, Dexametasona, Cisplatino,

Citarabina). Un paciente con Linfoma MALT IE recibió FND (Fludarabina, Mitoxantrona, Dexametasona).

Se han estudiado diversos factores pronósticos, como compromiso bilateral, presencia de metástasis, tratamiento quirúrgico, empleo de quimioterapia adyuvante, valor elevado de b2 microglobulina y deshidrogenasa láctica [17,18]. Entre las variables analizadas, la presencia de disnea se asoció a un EC II o mayor al diagnóstico. Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, el tiempo de enfermedad manifestado fue mayor para un estadio clínico  $\geq$  II, con una mediana de 5 meses, frente a 3,5 meses para el EC I. La deshidrogenasa láctica y B2 microglobulina (ambas  $p > 0,05$ ) fueron más altas para EC  $\geq$  II. En el caso de la DHL, 491 versus 394UI/L para EC  $\geq$  II y I, respectivamente. En referencia a la b2 microglobulina, cuyo valor elevado se ha asociado a un mayor potencial de invasión y carga tumoral [17], se evidenció un mayor valor para los EC  $\geq$  II con 3,1 ug/dL frente a 1,4 para el EC I.

Se describen como métodos diagnósticos útiles, en orden de frecuencia, a la biopsia percutánea guiada por tomografía, fibrobroncoscopia flexible y cirugía [19]. La elección de este método depende de la presentación de la enfermedad y disponibilidad en el medio. Actualmente se ha demostrado la utilidad del PET/CT con 18 fluorodesoxiglucosa que permite distinguir el LPP por su metabolismo y morfología; además de contribuir al estadiaje de enfermedad y selección de sitio de biopsia [20]. Sin embargo, el acceso a esta tecnología aun es limitada en nuestra localidad.

Radiológicamente, el LPP se ha descrito como un área de consolidación única o múltiples nódulos parenquimales, en menor frecuencia como una lesión tipo consolidación con broncograma aéreo, cavitaciones o nódulos únicos [21]. Se ha hallado en el caso de Linfoma MALT una distribución periférica o difusa de lesiones tipo masa, consolidación o nódulos. Mientras que el LDCBG presentó además lesiones con frecuencia similar pero de distribución central en poco menos de la mitad de casos, asociado a adenopatías regionales en el 63,6% (Figura 3). De acuerdo a esto, se ha empleado principalmente la BIPA fina o trucut, toracotomía más biopsia y fibrobroncoscopia en nuestros pacientes. En más de la mitad de casos, bastó un único método para alcanzar el diagnóstico definitivo. Entre los principales diagnósticos diferenciales de LPP tenemos el granuloma plasmocitario pulmonar, granulomatosis de Wegener, pseudotumor inflamatorio, sarcoidosis, adenopatías intrapulmonares, enfermedad de Castleman, entre otros.

El diagnóstico de tumores hematolinfoides es un área en la que la revisión multidisciplinaria tiene un valor particular: por ejemplo, las características de linfoma MALT en la tomografía tienen características particulares que pueden ayudar a excluir linfomas no MALT y

trastornos reactivos como la neumonía intersticial linfoide [22]. Además, la revisión conjunta por patólogos torácicos y hematolinfoides puede ser valiosa, porque ambas subespecialidades pueden aportar una experiencia particular al proceso de diagnóstico.

Respecto a la sobrevida, han reportado una sobrevida global (SG) de 57% y 46% a los 3 y 5 años, respectivamente. La sobrevida libre de progresión (SLP) alcanza el 53% a los 3 años y 44% a los 5 años. Las medias de sobrevida global y libre de progresión registradas son 52 y 45 meses respectivamente [6]. No hemos estudiado la sobrevida libre de progresión. Sin embargo, la sobrevida global a los 3 y 5 años fue bastante similar a la ya conocida, obteniendo 50% y 45%, respectivamente. En la figura 2 se comprueba la descrita menor sobrevida en relación a mayor estadio clínico; y la influencia del empleo de Rituximab en aumentar la sobrevida de los pacientes con Linfoma.

Nuestro estudio tiene las siguientes limitaciones. En primer lugar, se obtuvieron los datos de manera retrospectiva a través de la revisión de historias clínicas. Sin embargo, se recopiló y verificó la información sistemáticamente. Además, se revisó nuevamente la patología para verificar la representatividad de las mismas. No se realizó PET CT de manera rutinaria por el acceso limitado a esta tecnología en nuestra localidad.

## **Conclusiones**

El linfoma primario pulmonar es infrecuente, siendo el LDCBG el tipo más común en nuestro medio, la mayoría presente en estadios clínicos avanzados al diagnóstico. En segundo lugar, el linfoma MALT, presente en EC I predominantemente. Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, como tos, dolor torácico, baja de peso y disnea. Esta última en relación a EC II o más. El valor de deshidrogenasa láctica y B2 microglobulina suelen estar elevados en EC II principalmente. La toma de biopsia e inmunohistoquímica es esencial para el diagnóstico definitivo. Cuyo método de abordaje depende del tipo de lesión y distribución. Principalmente se halla como una masa, nódulo o consolidación con broncograma aéreo, únicos o múltiples. No existe un protocolo estándar de tratamiento. La mayoría se beneficia de quimioterapia. La cirugía resulta útil en enfermedades localizadas. Algunos requieren manejo multimodal, incluyendo radioterapia, dependiendo de la extensión de enfermedad.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés

Financiación: No se ha recibido algún tipo de financiación económica para la realización de la investigación y la preparación del artículo

## Bibliografia

1. Wu X, Zhou C, Jin L, Liu H, Liu J and Zhao S (2019) Primary pulmonary lymphoma in children. *Orphanet J Rare Dis.*14,1-35.
2. Zhang XY, Gu DM, Guo JJ, Su QQ and Chen YB (2019) Primary Pulmonary Lymphoma: A Retrospective Analysis of 27 Cases in a Single Tertiary Hospital. *Am J Med Sci.* 357,4:316-22.
3. Cozzi D, Dini C, Mungai F, Puccini B, Rigacci L and Miele V (2019) Primary pulmonary lymphoma: imaging findings in 30 cases. *Radiol Med.* 124,12:1262-9.
4. Shen H and Zhou Y (2022) Clinical Features and Surgical Treatment of Primary Pulmonary Lymphoma: A Retrospective Study. *Front. Oncol.* 12:779395.
5. Qian J, Luo DL, Zhang JE, Li WY, Gao XL, Fang XF, et al (2019) Diagnostic and prognostic factors for patients with primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma: A 16-year single-center retrospective study. *Oncol Lett.* 18,2:2082-90.
6. Hu M, Gu W, Chen S, Mei J, Wang W. (2022) Clinical Analysis of 50 Cases of Primary Pulmonary Lymphoma: A Retrospective Study and Literature Review. *Technol Cancer Res Treat.*;21:15330338221075529.
7. Borie R, Wislez M, Antoine M and Cadranel J (2017) Lymphoproliferative Disorders of the Lung. *Respiration.* 94,2:157-75.
8. Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, Deschamps C, Allen MS and Pairolero PC (2000) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 69,4:993-7.
9. Cheson BD et al (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 32(27):3059-3068.
10. Kurtin PJ. et al (2001) Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *The American journal of surgical pathology.* 25,8:997-100.
11. Remstein ED, KurtinPJ, Einerson RR, Paternoster SF and Dewald GW (2004) Primary pulmonary MALT lymphomas show frequent and heterogeneous cytogenetic abnormalities, including aneuploidy and translocations involving API2 and MALT1 and IGH and MALT1. *Leukemia.*18,1:156-160.

12. Bégueret H et al (2002). Primary lung small B-cell lymphoma versus lymphoid hyperplasia: evaluation of diagnostic criteria in 26 cases. *The American journal of surgical pathology*, 26,1:76-81.
13. Piña-Oviedo S, Weissferdt A, Kalthor N and Moran CA (2015). Primary pulmonary lymphomas. *Advances in anatomic pathology*, 22,6:355-375.
14. Xia, H et al (2011) Analysis of API2-MALT1 fusion, trisomies, and immunoglobulin VH genes in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Human pathology*. 42,9:1297-1304.
15. Pan Z, Xu ML (2020) T-cell and NK-cell lymphomas in the lung. *Semin Diagn Pathol*. 37,6:273-82.
16. Kligerman SJ, Franks TJ and Galvin JR (2016) Primary Extranodal Lymphoma of the Thorax. *Radiol Clin North Am*. 54,4:673-87.
17. Liu B, Liu H, Guo L, Ma Y, Guan M and Liu M. (2020) Primary Pulmonary Diffuse Large B Cell Lymphoma Mimicking Metastasis: A Case Report and Literature Review. *OncoTargets Ther*. 13:5837-43.
18. He H et al. (2021) Clinicopathological characteristics and prognostic factors of primary pulmonary lymphoma. *J Thorac Dis*. 13(2):1106-1117.
19. Cadranel J, Wislez M and Antoine M. (2002) Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir*. 20,3:750-62.
20. Peng Y et al. (2022) Role of 18F-FDG PET/CT in patients affected by pulmonary primary lymphoma. *Front Oncol*. 14;12:973109.
21. Yao D, Zhang L, Wu PL, Gu XL, Chen YF, Wang LX, et al. (2018) Clinical and misdiagnosed analysis of primary pulmonary lymphoma: a retrospective study. *BMC Cancer*. 18,1:281.
22. Chen Y et al (2018) HRCT in primary pulmonary lymphoma: can CT imaging phenotypes differentiate histological subtypes between mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and non-MALT lymphoma?. *J Thorac Dis*. 10,11:604

Figuras

Figura 1. La imagen muestra láminas difusas de células grandes que destruyen y reemplazan el parénquima pulmonar normal. Las células grandes se asemejan a los centroblastos y/o inmunoblastos y son de 2 a 4 veces más grandes que los linfocitos normales, con características de atipia (flechas rojas).

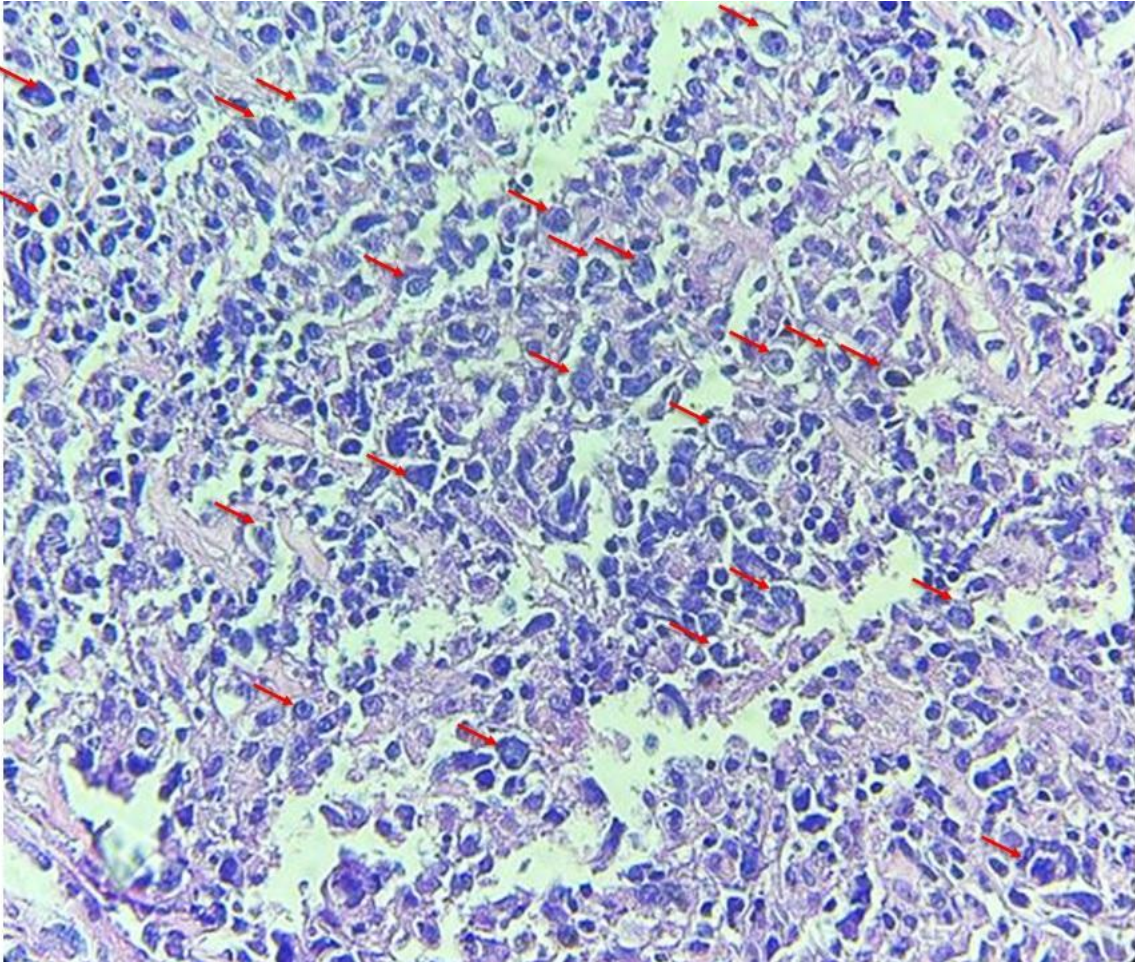


Figura 2. Inmunohistoquímica. El CD3 es negativo y muestra linfocitos T en el fondo. El CD20 y BCL 2 son positivos en los linfocitos grandes. En el KI-67, se muestra una proliferación incrementada y es positivo en las células con núcleos. El CD10 fue negativo en células neoplásicas pero positivo en lo que aparentan ser centros germinales residuales. El MUM-1 se muestra positivo en los núcleos.

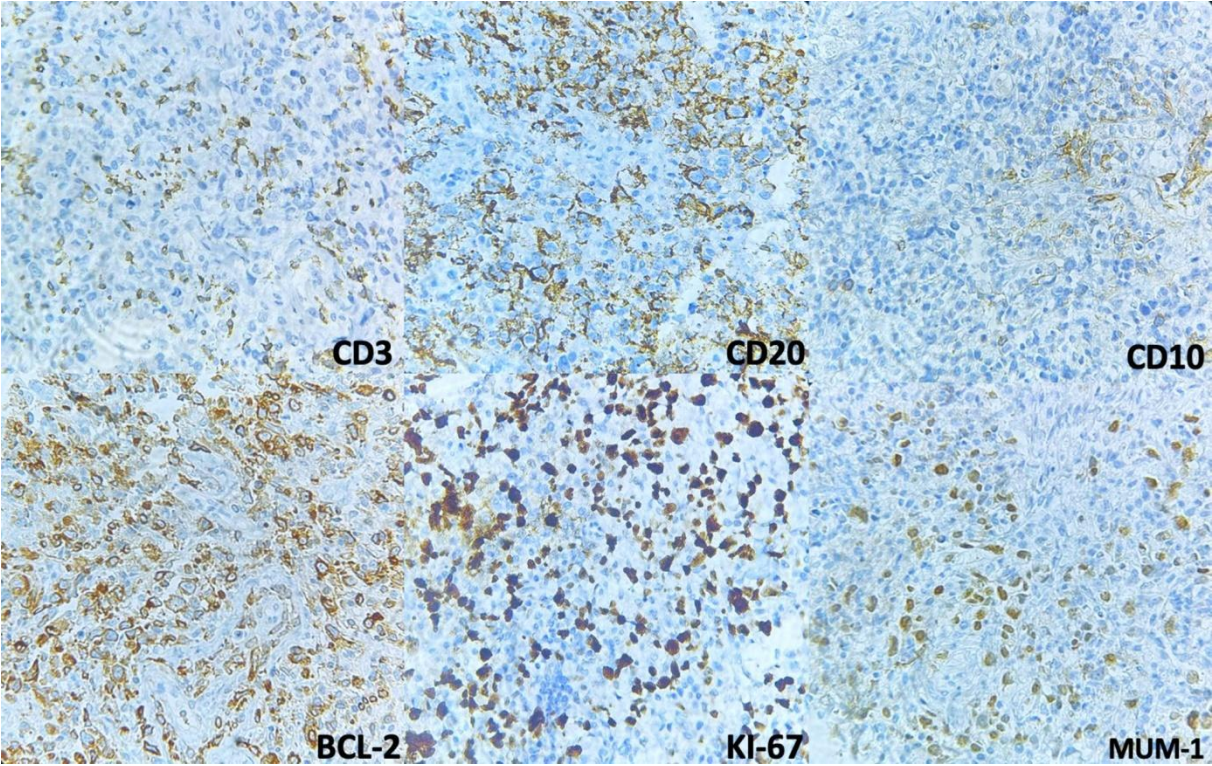


Figura 3. Tomografía espiral multicorte. Se muestra la variedad de manifestaciones radiológicas. A: Engrosamiento pleural derecho con efusión pleural loculada B. Atelectasia subsegmentaria de lóbulo inferior izquierdo C. Consolidación con broncograma aéreo C: Áreas de consolidación de distribución parcheada.

