

11.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
HOSPITAL UNIVERSITARIO
"Dr. José Eleuterio González"



Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología

Tesis como requisito parcial para obtener el grado de especialista en
Anatomía Patológica

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN NUESTRA
INSTITUCIÓN

Dra. Karla Judith González Colunga

Director de Tesis:
Dr. Álvaro Barbosa Quintana

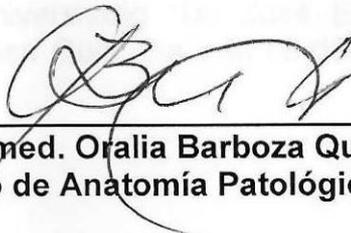
Co-Director de Tesis:
Dr. Luis Ángel Ceceñas Falcón

13.

Aprobación de la tesis:



Dr. Álvaro Barbosa Quintana
Director de la Tesis



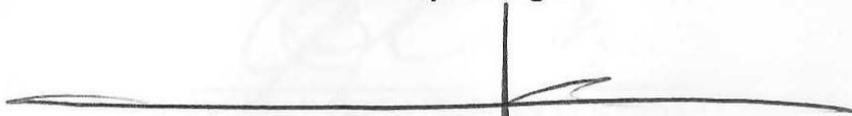
Dra. med. Oralia Barboza Quintana
Jefa del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología



Dra. med. Raquel Garza Guajardo
Coordinadora de Enseñanza del Servicio de Anatomía Patológica y
Citopatología



Dr. med. Juan Pablo Flores Gutiérrez
Coordinador de Investigación del Servicio de Anatomía Patológica y
Citopatología



Dr. med Gerardo Enrique Muñoz Maldonado
Subdirector de Estudios de Posgrado

16.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN EN NUESTRA INSTITUCIÓN

Presentado por:

Dra. Karla Judith González Colunga

Este trabajo se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" bajo la dirección del Dr. Alvaro Barbosa Quintana y la co-dirección de la Dr. Luis Angel Ceceñas Falcón.



Dr. Med. Oralia Barboza Quintana
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Oralia Barbaza y a la Dra. Raquel Garza por su confianza y la oportunidad de ingresar en esta institución por su apoyo y su guía en nuestra formación.

A la Dra. Yuri Alvarado quien comenzó esta tesis y se mantuvo al tanto de su progreso por su esfuerzo y trabajo en ella, su apoyo incondicional, desde un inicio, por ser una excelente maestra y sobre todo una gran amiga, por enseñarme patología y muchas otras cosas más, por apoyarme en los momentos difíciles de este recorrido y por ser siempre un apoyo invaluable.

Al Dr. Álvaro Barbosa por su participación en esta tesis y por todas sus enseñanzas llenas de comprensión y sabiduría por ser un gran maestro, siempre con el deseo de enseñar.

Al Dr. Marco Ponce, por su motivación diaria y su enseñanza, por ser un ser humano excelente y una guía en este camino. Al Dr. Luis Ángel Ceceñas y a la Dra. Ivett Miranda por su confianza, su dedicación, apoyo y cariño.

A mis padres por guiar siempre mi formación como ser humano, por su amor y fortaleza por convertirme en lo que hoy soy y en lo que sueño convertirme. Por cada uno de los valores que me enseñaron con su ejemplo que me convierte en lo que soy, por su caminar junto a mí y por demostrarme siempre su amor en cada momento de mi vida.

A mis hermanos por su amor, todo el ánimo y las palabras de aliento en estos cuatro años, gracias por ser mis mejores amigos y compañeros de vida.

A mis amigos de los que siempre obtuve un consejo alentador y su mayor muestra de afecto en cada una de sus palabras y acciones. A toda mi familia por su amor, por su lucha a mi lado y por toda la ayuda que me han brindado a lo largo de mi vida.

A mis compañeros residentes con quienes compartí esta etapa, gracias por su amistad, por su confianza por ser parte de este camino y por recorrerlo juntos.

Finalmente a todas aquellas personas que a lo largo de mi carrera contribuyeron en mi formación, a todo el personal del departamento de Anatomía Patológica, las secretarías y las técnicas que se convirtieron también en amigas y a cada persona que me acompañó de la mano en este caminar.

*Mi mayor agradecimiento a quienes
con su amor y enseñanza me dieron lo
mejor.*

ÍNDICE

I.	RESUMEN	1
II.	MARCO TEÓRICO	3
	2.1 Clasificación de los linfomas no Hodgkin por la Organización Mundial de la salud.	
	2.2 Características patológicas y distribucibucion de los linfomas no hodgkin en américa central y sudamerica.	
III.	JUSTIFICACIÓN	10
IV.	PROBLEMA	11
V.	OBJETIVO	11
VI.	HIPÓTESIS	11
VII.	MATERIAL Y MÉTODO	12
	7.1 Criterios de Inclusión	
	7.2 Criterios de Exclusión	
	7.3 Muestra	
	7.4 Inmunohistoquímica	
	7.5 Análisis estadístico	
VII.	RESULTADOS	16
IX.	DISCUSIÓN	19
X.	CONCLUSIONES	21
XI.	REFERENCIAS	22

I. RESUMEN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos que varían en su presentación clínica, apariencia morfológica y comportamiento biológico. En la clasificación de 2008 la OMS se especifica que ciertos subtipos de LNH son propios de ciertas regiones geográficas. Por lo anterior la comparación de las tasas de incidencia y los factores de frecuencia de los subtipos específicos de LNH puede proveer de claves importantes para guiar estudios epidemiológicos futuros. Múltiples estudios han analizado la distribución de los subtipos de LNH en América del norte, Europa, el Medio Oriente y Lejano Oriente, estos estudios han mostrado diferencias sustanciales en las frecuencias relativas de los subtipos de LNH en diferentes regiones geográficas. A pesar de la importancia de la distribución geográfica de estas neoplasias muy pocos países de América Latina han publicado reportes epidemiológicos sobre esta enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

Dado que los LNH representan un grupo importante de neoplasias a nivel mundial, y actualmente los datos estadísticos en relación a este tema en nuestro país son escasos, por lo tanto es imprescindible conocer su distribución y comportamiento en nuestra institución, para comprender mejor su historia natural y comparar su incidencia con el resto de la literatura mundial.

OBJETIVO

Unificar los diagnósticos en base a la clasificación de la OMS del 2008 para conocer la distribución de sus diferentes subtipos en nuestra institución. Comparar los hallazgos de nuestro estudio con estudios epidemiológicos similares de Linfoma No Hodgkin.

HIPÓTESIS

El comportamiento y distribución de los LNH en nuestra institución es similar a lo reportado en estudios de América de Norte a diferencia de los estudios reportados en América Latina .

MATERIAL Y MÉTODO

Se recolectaron todos los casos consecutivos con diagnóstico de LNH recibidos en el Servicio de Anatomía Patológica: julio de 2011 a julio de 2014. Para cada caso se revisaron secciones de hematoxilina y eosina para evaluar las características morfológicas y se realizaron estudios de inmunohistoquímica para su adecuada clasificación.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 175 casos de linfoma no Hodgkin, de los cuales 146 casos mostraron un inmunofenotipo de células B y 28 casos mostraron inmunofenotipo de células T y 1 caso no clasificable. El tipo de linfoma no Hodgkin más común fue el linfoma difuso de células grandes B (41.1 %), seguido por el linfoma folicular (19.4%). El resto del resto de los casos se distribuyó relativamente de forma uniforme entre el resto de los linfomas de células B y algunos casos de

linfomas de células T. Estos últimos con un predominio de micosis fungoides (8% del total de los casos de **LNH**).

CONCLUSIONES

En conclusión, nuestros hallazgos son de gran utilidad para incentivar la realización de un diagnóstico morfológico adecuado así como una inmunotipificación completa de los **LNH** para clasificarlos adecuadamente. La comparación de nuestros resultados con otros estudios donde se unifican varias instituciones es también un punto de atención para investigaciones epidemiológicas futuras agrupando un mayor número de casos.

11. MARCO TEÓRICO

Las neoplasias del sistema linfoide conforman un grupo muy diverso con diferente presentación clínica, aspecto morfológico, y comportamiento biológico. Los linfomas son tumores sólidos del sistema inmune, de los cuales el linfoma de Hodgkin representa cerca del 10% de todos los linfomas, el 90% restante es referido como linfoma no Hodgkin (LNH). Este último tiene un amplio rango de aspectos morfológicos, lo cual puede hacer difícil su diagnóstico. Los linfomas no son raros, y la mayoría de los médicos independientemente de su especialidad tendrán probablemente alguna relación con un paciente con linfoma. Además la incidencia de LNH se ha incrementado a nivel mundial y aunque este incremento comenzó lento a principios de 1990, se han observado variaciones significativas en las tendencias temporales para varios subtipos individuales de LNH. ¹

2.1 Clasificación de los linfomas no Hodgkin.

La clasificación de los LNH ha progresado y ha pasado por muchas revisiones y modificaciones hasta llegar a la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud publicada en 2008 (fig. 1). En Norte America, las primeras clasificaciones incluyeron la clasificación de Rappaport introducida en 1956 y la de Lukes - Collins introducida en 1974. La Working Formulation fue publicada en 1982 y esencialmente reemplazó las clasificaciones previas. Esta última fue una combinación de conceptos y términos de la clasificación de Rappaport, la clasificación de Lukes-Collins y la clasificación de Kiel, pero nunca fue adoptada extensivamente en Europa e incluso en todo Norte America. La clasificación de Kiel fue utilizada ampliamente a lo largo del continente europeo, pero la Working Formulation eventualmente comenzó a ser la clasificación utilizada en las publicaciones de investigación. ²

17.

Un alto grado de variabilidad interobservador ha existido desde entonces en el diagnóstico y tipificación de los linfomas no Hodgkin. Esta variabilidad probablemente ha sido el reflejo de la subutilización de la inmunotipificación, la falta acceso a estudios de citogenética, y las diversas definiciones en la tipificación de los linfomas que eran utilizadas.

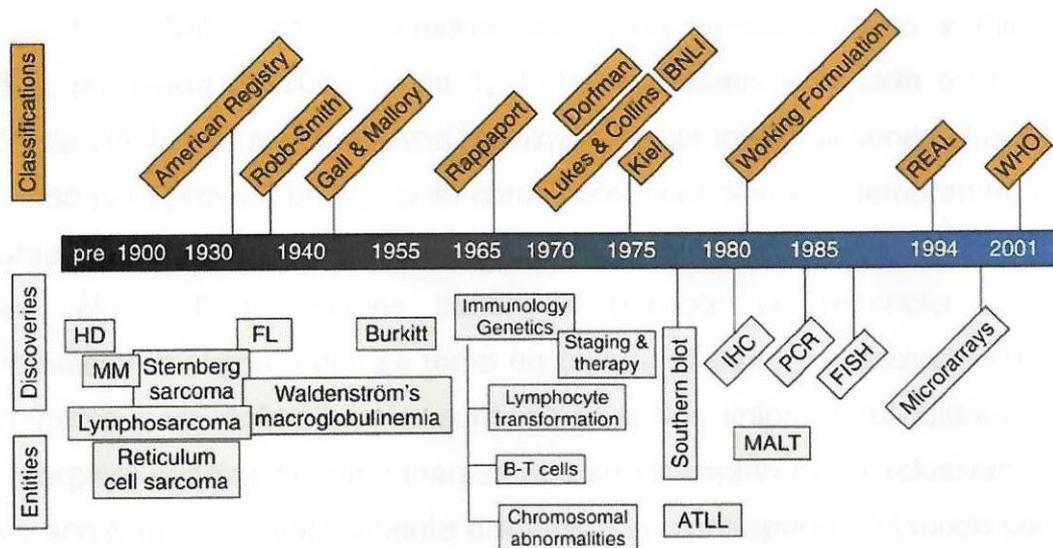


Fig.1 Diagrama que ilustra los avances en la clasificación de las neoplasias malignas del tejido linfoide (sobre una línea de tiempo) y sus eventos correspondientes (por debajo de la línea de tiempo) relacionada con los conocimientos sobre la biología de las células linfoides, el reconocimiento de diversas entidades clínico patológicas, y los avances en el tratamiento y la evaluación clínica. Tomado de *Hematopathology*; Jaffe, Harris, Vardiman, Campo y Arber.

La propuesta de un nuevo enfoque para clasificar los linfomas no Hodgkin fue introducida en 1994, por un grupo de hematopatólogos de Europa y Estados Unidos. Esta propuesta fue más extensa, tomando en cuenta las características inmunológicas, alteraciones genéticas, y las características clínicas de las diferentes entidades, en lugar de enfocarse solamente en las características histopatológicas de las células tumorales. Este sistema de clasificación es conocido como la "Clasificación Revisada Europeo-Americana de las Neoplasias

Linfoides" (REAL, por sus siglas en ingles). Los linfomas pudieron diagnosticarse con mucha reproducibilidad que con los sistemas previos, y las nuevas entidades clínicas propuestas en la REAL fueron distintivas. Este enfoque fue subsecuentemente adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se ha convertido en el abordaje estandar para clínicos e investigadores a nivel mundial. ²

La revisión más reciente es la 4ª edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores del tejido hematopoyético y los tejidos linfoides, publicada en 2008 (tabla 1). Esta se encuentra basada en la tercera edición de 2001 y se aplica nuevos hallazgos de las investigaciones clínicas y de laboratorio para proveer una guía de como reconocer lesiones tempranas o in situ mediante la valoración clonal de las células B y menos frecuente de la expansión de las células T, las cuales tienen, al parecer, un potencial menor de transformación maligna; además toma en cuenta la edad del paciente como una característica para definir ciertos subtipos (p.ej. los linfomas foliculares y de la zona marginal nodales tienen variantes que se presentan casi exclusivamente en niños y son clínicamente y biológicamente distintos a su contraparte afectando personas adultas); y reconoce subtipos indefinidos que comparten características morfológicas e inmunofenotípicas en común con otros subtipos de linfomas -p.ej, el linfoma de células grandes B primario mediastinal que comparte características con el linfoma de Hodgkin variedad esclerosis nodular mediastinal. ³

Tabla 1. Subtipos de linfoma no Hodgkin de acuerdo a la clasificación de 2008 de la Organización Mundial de la Salud. Tomado de *Lancet* 2012; 380: 848-574

ENFERMEDADES		
Linfomas de células B		
Células precursoras	B	Leucemia o linfoma linfoblástico de células B
Células maduras	B	Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas; linfoma linfoplasmocítico; linfoma

	esplénico de la zona marginal; linfoma de la zona marginal extra nodal; linfoma de la zona marginal nodal; linfoma folicular; linfoma de células del manto; linfoma difuso de células grandes B; linfoma de Burkitt.
Proliferaciones de células B de potencial maligno incierto	Granulomatosis linfomatoide, desordenes linfoproliferativos post-trasplante (polimorfico).
Linfomas de células T y células NK	
Células T precursoras	Leucemia o linfoma linfoblástico de células T
Células T y NK maduras extranodales	Micosis fungoides; linfoma anaplásico de células grandes cutáneo; linfoma de células T o células NK extranodal; linfoma asociado a enteropatía; linfoma hemato esplénico; linfoma subcutáneo parecido a paniculitis, linfoma cutáneo primario CD8 positivo; linfoma primario cutáneo g/d de células T; linfoma primario cutáneo CD4 positivo.
Células T y NK maduras nodales	Linfoma de células T periférico NOS; linfoma angioinmunoblástico; linfoma anaplásico de células grandes positivo para ALK; linfoma anaplásico de células grandes ALK negativo; leucemia/ linfoma de células T del adulto.

La clasificación de 2008 incorporó cambios menores en la terminología, reflejando una mejor comprensión de las enfermedades y su relación con el sistema inmune. Por ejemplo los autores concluyeron que la especificación de células B no es necesaria para los linfomas marginales, ya sean de la zona nodal ectranodal o esplénicos, ya que no existen las neoplasias de células T de la zona marginal. Los nombres para neoplasias precursoras fueron también modificados ya que la palabra precursor es redundante en el caso de leucemias/ linfomas linfoblásticos.

A pesar de el refinamiento en la clasificación, algunos grupos siguen siendo heterogéneos, como el linfoma difuso de células grandes B **NOS**, y el linfoma periférico de células T, **NOS**. La posterior subclasificación de estas entidades es foco de múltiples investigaciones.^{4,5}

2.2 Epidemiología

Desde la última revisión de los LNH por la OMS, la comprensión biológica de estos linfomas ha avanzado y los tratamientos han mejorado. Alrededor de 12 294 personas fueron diagnosticadas con LNH en el Reino Unido en 2009 y cerca de 44452 personas en el murieron de esta enfermedad en 201 0. Las cifras correspondientes en Estados Unidos de Norte América (USA) fueron 65540 casos nuevos (en 2007) y 2021 0 muertes (en 2008). Más de dos tercios de los pacientes tienen más de 60 años de edad. La incidencia de LNH se está incrementando en muchas regiones, en USA se registró un incremento anual de 3. 7 % en la incidencia de LNH entre 1975 y 1991, y un incremento anualmente de 0.3% de 1992 a 2007.^{6,7} La incidencia en Brasil, India Japón y Singapur, así como en los países europeos, también se ha visto incrementada. La razón de este incremento a lo largo del tiempo no está clara, aunque la emergencia del VIH produjo un incremento adicional en la incidencia de LNH.⁷⁻⁹

Por otra parte, la distribución de los subtipos de LNH es diferente alrededor del mundo. En los países occidentales los linfomas de células B constituyen el 80 a 90% de los linfomas no Hodgkin y los linfomas de células T representan el 1 0 a 15%. En contraste en el Lejano Oriente, la proporción de linfomas de células T es mayor. La razón de estas diferencias son desconocidas; sin embargo, una interacción compleja de factores genéticos, socioeconómicos, dietéticos, ambientales son entre otros, los más factibles. La primer evidencia robusta de que los subtipos de linfomas no Hodgkin difieren significativamente alrededor del mundo fue publicado por el Proyecto Internacional para la Clasificación de los Linfomas No Hodgkin, el cual evaluó la clasificación de REAL propuesta por el Grupo Internacional de Estudio de los Linfomas No Hodgkin. Este estudio

involucró una revisión de 1403 casos de 8 países (USA, Canadá, Inglaterra, Suiza, Francia, Alemania, Sudáfrica y Hong Kong) por un panel de cinco hematopatólogos expertos. El resultado clínico de este estudio ayudo a confirmar la clasificación de loa LNH por la OMS que fue publicada en 2001.⁹⁻¹¹ A pesar de la importancia de la distribución geográfica de estas neoplasias muy pocos países de América Latina han publicado reportes epidemiológicos sobre esta enfermedad. Especialmente en México existen muy pocos estudios para conocer la incidencia y distribución de los linfomas en el país, solamente grupos individuales han observado el comportamiento de ciertos subtipos de LNH en diferentes instituciones. El ultimo reporte bien organizado sobre la distribución de los LNH en nuestro país se publicó por el Instituto nacional de Cancerología en 1998, estudiando 264 casos de pacientes de diferentes entidades del país.^{12, 13}

La clasificación adecuada de los LNH de acuerdo a la clasificación de la OMS requiere de un conocimiento considerable y experiencia, así como el uso de estudios auxiliares de inmunohistoquímica, citogenética y estudios moleculares. Sin embargo, estas herramientas diagnósticas, y la experiencia requerida en orden de interpretar estas neoplasias, es por lo general limitada a los países desarrollados.¹⁰ En el departamento de patología del Hospital Universitario Dr. José E. González, contamos con un set adecuado de anticuerpos de inmunohistoquímica, así como estudios de citogenética molecular por técnica de hibridización in situ con inmunofluorescencia para realizar una clasificación adecuada de estas neoplasias (fig.2).

18.

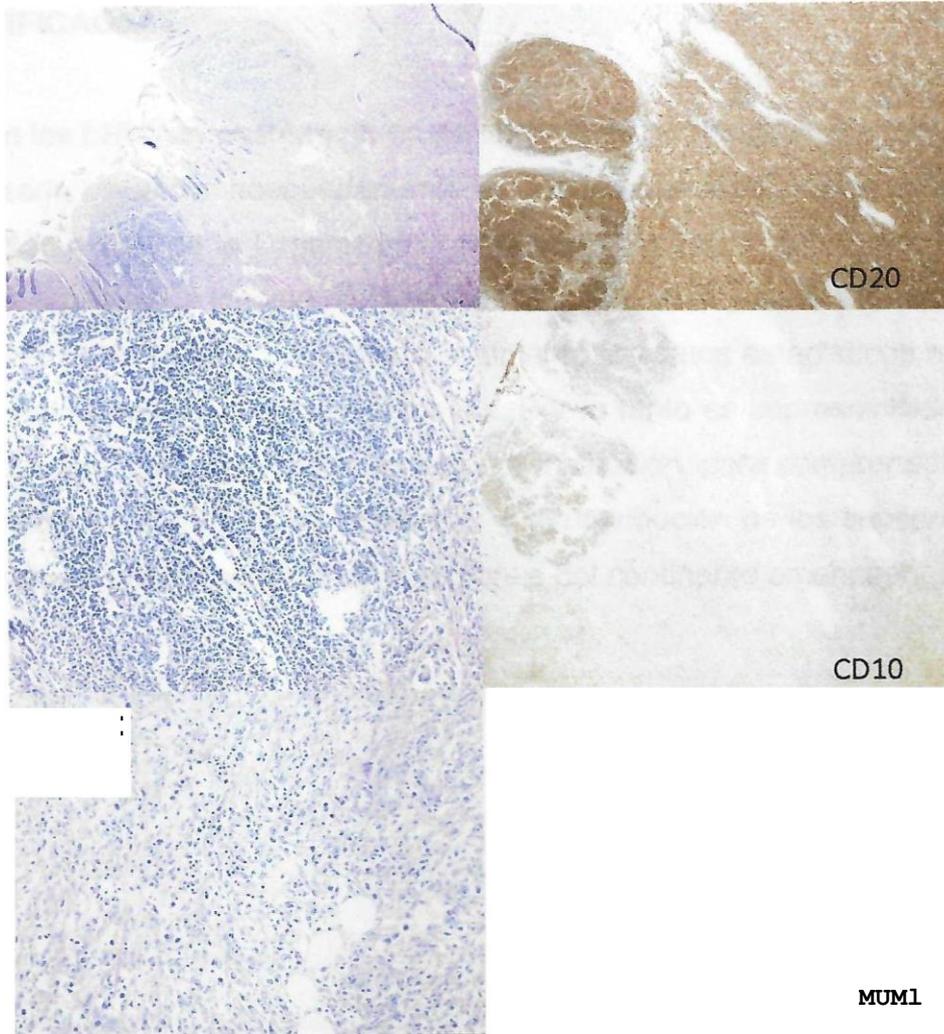


Fig. 2 Expresión de los anticuerpos de inmunohistoquímica en un caso de linfoma compuesto, se aprecia la intensidad de la tinción para CD10 en las zonas de diferenciación folicular, así como la pérdida de la intensidad en las áreas de linfoma difuso de células grandes.

111. JUSTIFICACIÓN

Dado que los **LNH** representan un grupo importante de neoplasias a nivel mundial, es necesario clasificar adecuadamente las neoplasias linfoides de acuerdo a la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud. Así como evaluar los diferentes subtipos de linfoma no Hodgkin por edad, sexo y el sitio de presentación al momento del diagnóstico, ya que actualmente los datos estadísticos en relación a este tema en nuestro país son escasos. Por lo tanto es imprescindible conocer su distribución y comportamiento en nuestra institución, para comprender mejor su historia natural y comparar su incidencia y la distribución de los subtipos de **LNH** con los estudios reportados en otras regiones del continente americano.

IV. PROBLEMA

¿Cuáles son las diferencias en la distribución de los subtipos de LNH en nuestra institución comparado con lo reportado en otras regiones de América?

V. OBJETIVO

Unificar los diagnósticos en base a la clasificación de la OMS del 2008 para conocer la distribución de sus diferentes subtipos en nuestra institución.

Comparar los hallazgos de nuestro estudio con estudios epidemiológicos Similares de Linfoma No Hodgkin en Norte América, Centro y Sudamérica.

VI. HIPÓTESIS

El comportamiento y distribución de los LNH en nuestra institución es similar a lo reportado en estudios de América del Norte a diferencia de los estudios reportados en América Latina.

VII. MATERIAL Y MÉTODO

Se recolectaron todos los casos consecutivos con diagnóstico de **LNH** recibidos Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en el periodo comprendido de julio de 2011 a julio de 2014. Para cada caso se revisaron secciones de hematoxilina y eosina para evaluar las características morfológicas y en base a estas últimas se determinó los anticuerpos de inmunohistoquímica necesarios para realizar el diagnóstico y clasificación en cada caso de linfoma no Hodgkin.

7.1 Criterios de Inclusión

Casos con diagnóstico de **LNH**.

Contar con los bloques de parafina para realizar inmunotipificación.

Adecuado procesamiento y fijación del tejido.

7.2 Criterios de Exclusión

Falta de disponibilidad de bloques de parafina.

Procesamiento inadecuado del tejido.

7.3 Muestra

Se recibieron un total de 175 casos de linfoma no Hodgkin, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión antes mencionados. Para todos los casos se realizaron tinciones de hematoxilina y eosina para posteriormente realizar una evaluación morfológica de los hallazgos observados en el tejido. En general se evaluó en cada caso el patrón arquitectural, el tamaño de las células neoplásicas, así como las características nucleares (Tabla 2). Debido a que nuestro hospital es un centro de referencia de hospitales de otros estados y de áreas vecinas a

nuestra región, se evaluó adicionalmente la viabilidad del tejido así como los defectos en el procesamiento del mismo cuando los casos no fueron procesados en nuestra institución.

Tabla 2. Parámetros histológicos evaluados en los casos de **LNH** de células 8.²

fipo de linfoma	Histología
Linfoma folicular	Incremento en el número de folículos empaquetados, presencia de centrocitos y centro blastos.
Linfoma de células del manto	Linfocitos pequeños monomórficos con mitosis, escasos histiocitos epitelioides, esclerosis perivascular.
LLC/LLCP	Células pequeñas, redondas, con cromatina grumosa. Presencia de centros de proliferación.
Linfoma de la zona marginal	Linfocitos pequeños con abundante citoplasma, células 8 monocitoides, folículos colonizados, lesión linfoepitelial.
Linfoma linfoplasmocítico	Linfocitos pequeños a células plasmáticas maduras, principalmente en médula ósea
Linfoma de burkitt	Linfocitos de tamaño intermedio con uno o varios nucléolos pequeños, patrón en cielo estrellado.
Linfoma linfoblástico	Células de tamaño intermedio, con núcleos de cromatina fina y múltiples nucléolos.
Linfoma difuso de células grandes	Células grandes, aspecto inmunoblástico, centronlástico, pleomórfico o anaplásico, pérdida del patrón nodular.

Para el análisis de los casos se incluyó solo la información de edad, el sexo y el lugar de presentación al momento del diagnóstico, ya que la recuperación de datos clínicos en algunos de los casos fue muy variable, debido a que nuestra

institución recibe en ocasiones casos sólo para revisión, los cuales son finalmente tratados en otras instituciones.

7.4 Inmunohistoquímica

En cada caso se seleccionó el bloque que tuviera el material necesario y representativo para realizar las tinciones de inmunohistoquímica. Basados en los hallazgos morfológicos se realizaron tinciones de inmunohistoquímica específicas para cada tipo de linfoma (Tabla 3). Dependiendo del diagnóstico diferencial se agregaron marcadores al primer set de anticuerpos realizados para completar el diagnóstico y clasificarlo adecuadamente según los parámetros establecidos en la última edición de la clasificación de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides, publicada por la OMS.³

Tabla 3. Panel de anticuerpos utilizados para la clasificación de los linfomas no Hodgkin

DIAGNOSTICO MORFOLOGICO	PANEL DE ANTICUERPOS
Linfoma linfoblástico	CD20,CD3,PAXS,CDS,TDT
Linfoma de burkitt	CD20, CD3, CDS, CD1 O, BCL6, KI67
Linfoma folicular	CD20, CD3, CD1 O, BCL6, BCL2
Linfoma de la zona marginal	CD20, CD3, CDS, CD1 O, CD43
Linfoma del manto	CD20, CD3, CDS, CD1 O, CICLINA D1, KI67
Linfoma linfocítico de células pequeñas	CD20, CD3, CDS, CD23,
Linfoma difuso de células grandes	CD20, CD3, CD1 O, BCL6, MUM1, KI67
Linfoma anaplásico de células T	CD20, CD3, C4S, CD4, CDS, TIA 1, ALK
Linfoma de células T periférico nos	CD20, CD3, CD4, CDS, CD7, CD8,

7.5 Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico para las variables categóricas de frecuencias y porcentaje, y para las variables numéricas se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión como media y desviación estándar. Se realizó un análisis de chi cuadrada para asociar la proporción de cada subgrupo y su distribución por sexo, edad y localización. Considerando valores estadísticamente significativo valores de P :5 a 0.05.

VIII.RESULTADOS

Se analizaron un total de 175 casos de linfoma no Hodgkin, de los cuales 146 casos mostraron un inmunofenotipo de células B y 28 casos mostraron inmunofenotipo de células T y 1 caso no fue clasificable, debido a escaso material para terminar con la inmunotipificación. El tipo de linfoma no hodgkin más común fue el linfoma difuso de células grandes B (35.4%). El resto de los casos se distribuyó relativamente de forma uniforme entre subtipos de linfomas de células B y algunos casos de linfomas de células T.

8.1 Distribución de los 175 casos de acuerdo a la clasificación de la OMS de 2008

El cuadro 1 muestra los diferentes subtipos de **LNH** de acuerdo a su frecuencia, siendo el inmunofenotipo B fue el más frecuente, representado por el subtipo más común el linfoma difuso de células grandes B 83.4% de los casos e incluyó linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) 35.4%, linfoma folicular (LF) 19.4%, linfoma de células del manto (LCM) 6.9%, linfoma de la zona marginal (LZM) 6.9%, linfoma de Burkitt 3.4%, linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) 3.4%, plasmablastico 1.7% y linfoma Burkitt-like 1.1 %.

Los linfomas de células T y células "natural killer" (NK)/T constituyeron únicamente el 16% de los casos, con mayor frecuencia de linfomas extranodales en la piel representados por micosis fungoides (MF) 8%, seguido por linfoma de células T periférico NOS con 2.9%, linfoblástico de células T 2.3%, angioinmunoblástico 1.7%, linfoma de células NK extranodal 0.6% y linfoma anaplásico de células grandes 0.6%.

El sitio de presentación al momento del diagnóstico fue otro parámetro que tomamos en cuenta en nuestra recolección de datos, el sitio de presentación más frecuente fue el ganglio linfático en el 47.4% de los casos, el restante 52.6 % se distribuyó entre los linfomas de piel (principalmente micosis fungoides) 10.3%,

médula ósea 8%, mediastino y estómago con 4.6% de los casos cada uno, cavidad oral 4%, amígdala 2.3% y glándula salival 2.3%, resto de las presentaciones extranodales fueron diversas incluyendo conjuntiva, bazo, tejidos blandos, hígado y hueso entre otros.

Cuadro 1. Correlación del diagnóstico de los 175 casos de LNH con la edad y presentación extranodal.

Diagnóstico	No.Casos	Porcentaje del total de casos	Edad media	Presentación extranodal (%)
Neoplasias de células B				
Linfoma difuso de células grandes B	62	35.4	59	63
Linfoma folicular	34	19.4	57	15
Linfoma de células del Manto	12	6.9	62	42
Linfoma de la zona marginal nodal	4	2.3	69	0
Linfoma de la zona marginal extranodal	8	4.6	44	100
Linfoma linfocítico de células pequeñas	6	3.4	63	0
Linfoma de Burkitt	6	3.4	30	67
Linfoma Burkitt like	2	1.1	9	100
linfoma plasmablástico	3	1.7	49	66
linfoma compuesto	1	0.6	72	0
linfoma linfoblástico	1	0.6	41	100
Leucemia de células peludas no clasificable	6	3.4	69	80
Neoplasias de células T				
Linfoma de células T periférico NOS	5	2.9	48	20
Linfoma angioinmunoblástico	3	1.7	57	0
Linfoma anaplásico de células grandes	1	0.6	13	0
linfoma linfoblástico	4	2.3	13	25
Micosis fungoides	14	8	41	100
Linfoma de células NK extranodal	1	0.6	61	100
Linaje no clasificable	1	0.6	69	100
Total	175	100	54	78

IX. DISCUSIÓN

Conocer la epidemiología y los aspectos moleculares de los subtipos de linfoma no Hodgkin nos ayuda a comprender mejor la patogenia de esta enfermedad, en Latinoamérica, existen algunos datos epidemiológicos sobre los subtipos de linfoma de Hodgkin, sin embargo en relación a los LNH la información es escasa.¹⁴⁻¹⁷ La mayoría de los estudios epidemiológicos que tomamos como referencia en nuestro país son estudios realizados en USA y algunos informes de países Europeos.^{18, 19} Debido a que la información epidemiológica de los LNH en México se concentra básicamente en el artículo publicado por Ortega y cols., en 1998, donde se presentan la características epidemiológicas y moleculares de los LNH en una institución del centro del país. Al revisar los artículos publicados por países de centro y Sudamérica es posible observar que el comportamiento y distribución de las neoplasias linfoides en los países en vías de desarrollo es distinto al comportamiento observado en países en desarrollo. Es decir las características culturales, étnicas y geográficas con distintas comparadas con el otras regiones del mundo. E incluso entre los países latinoamericanos deben existir también muchas diferencias en la presentación de estas neoplasias.^{13, 21 - 24}

La comparación de nuestros resultados con el estudio publicado por Ortega en 1998 es difícil ya que para su clasificación se utilizaron los parámetros de la Working Formulation, donde el uso de inmunohistoquímica permitió la separación de los linfomas de células B y células T pero no se tomaban en cuenta todas las características de los patrones morfológicos, el comportamiento biológico y la presentación clínica como es utilizada actualmente por la **OMS**. En ese estudio al igual que en nuestro reporte la edad de presentación más frecuente fue en la 6ª década de la vida, y los **LNH** fueron más frecuentes en hombres que en mujeres, estos hallazgos, muestra aproximadamente una distribución similar al o que nosotros encontramos en nuestra institución.

En relación a los subtipos de LNH, el inmunofenotipo B es por mucho el subtipo celular predominante de LNH alrededor del mundo, lo cual concuerda con

nuestros hallazgos.^{25 - 28} Los subtipos predominantes en nuestra institución fueron en orden de frecuencia el linfoma difuso de células grandes **B**, el linfoma Folicular, la micosis fungoides, el linfoma de la zona marginal extranodal, el linfoma de Burkitt y el linfoma linfocítico de células pequeñas. Llama la atención que un linfoma de células **T** cutáneo como es la micosis fungoides ocupe el tercer lugar en frecuencia en nuestros linfomas, sin embargo esto se explica seguramente porque nuestro hospital cuenta con un departamento de dermatología que sirve como centro de referencia para la muchos de los pacientes con neoplasias

cutáneas en el noreste del país.

Al comparar nuestros resultados con otros estudios de América Latina (Gráfico 1) observamos una tendencia muy similar, la frecuencia de linfoma difuso de células grandes es predominante sobre otros tipos de linfoma, seguido por el linfoma folicular.¹ En cierto grado la incidencia de linfoma difuso de célula grandes sea levemente menor en nuestra institución pero, continua siendo el mayor grupo de pacientes con **LNH**, al comparar estos número con los presentados en estudios de Norte América es notorio que el LDCGB tiene una menor incidencia y se observa una mayor incidencia de linfoma folicular. Incluso el porcentaje de linfomas de células **T**es mayor en los países latinoamericanos, así como en nuestra institución a lo reportado en Norte América, probablemente este último hallazgo tenga relación con el tamaño de la muestra ya que la mayoría de los estudios realizados en América Latina son en poblaciones de estudio pequeñas que abarcan de 150 a 200 casos en los diferentes análisis revisados. Además cabe recalcar que ha sido bien establecido el incremento en la incidencia de linfomas de células **NK** extranodal en países de centro y Sudamérica.^{25 - 33}

X. CONCLUSIONES

En conclusión, todas las características mencionadas anteriormente sobre las similitudes y diferencias que encontramos entre los casos de **LNH** en nuestra institución y los estudios realizados en otras regiones del continente Americano son probablemente el reflejo de los factores ambientales, socioeconómicos y culturales, así como las características genéticas observadas entre las poblaciones a lo largo del continente americano. Nuestros hallazgos son de gran utilidad para incentivar la realización de un diagnóstico morfológico adecuado así como una inmunotipificación completa de los **LNH** para clasificarlos adecuadamente, de acuerdo a los parámetros utilizados por la OMS. La comparación de nuestros resultados con otros estudios donde se unifican varias instituciones es también un punto de atención para investigaciones epidemiológicas futuras agrupando un mayor número de casos así como intentar recopilar todos los datos y variantes clínicas de estos pacientes para comprender mejor su comportamiento y distribución en nuestra región. Debido a que el linfoma difuso de células grandes B es una variante agresiva de **LNH** que puede presentar un amplio espectro morfológico y comportamiento clínico agresivo, es necesario también, tomar en cuenta estos hallazgos para buscar hacer una detección temprana de los casos de **LNH** ya que probablemente muchos de estos casos corresponden a progresión de linfomas de menor grado que no fueron oportunamente atendidos.

XI. REFERENCIAS

1. Laurini, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Maclennan KA, Müller-Hermelink HK, Nathwani BN, Armitage JO, Weisenburger DO. Classification of nonHodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 2012 6; 120(24):4795-801.
2. Jaffe ES, Hsu T, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
3. Werdlow SH, Campo E, Harris NL, et al WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
4. Shankland KR, Armitage JO. Non-Hodgkin lymphoma *Lancet*. 2012 380 :848- 57.
5. Ambinder RF. Infectious etiology of lymphoma. In: Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, Coiffier B, Dalla-Favera R, eds. Non-Hodgkin lymphomas, 2nd edn. Philadelphia, PA Wolters Kluwer and Lippincott Williams and Wilkins, 2010: 83-101.14 Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 1417-29.
6. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60: 277-300.
7. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DO. Epidemiology of the nonHodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998; 9: 717-20.
8. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eur J Cancer* 1999; 35: 627-33.
9. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992; 52:5432s-40s.
10. Naresh KN, Srinivas V, Sornan CS. Distribution of various subtypes of nonHodgkin's lymphoma in India: a study of 2773 lymphomas using REAL and WHO Classifications. *Ann Oncol* 2000; 11: 63-67.
20. Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int*. 2008;58(3):174-182.

12. Evens AM, Chiu BC. The challenges of epidemiologic research in non-Hodgkin lymphoma. *JAMA*. 2008;300(17):2059-2061.
13. Ortega V, Verastegui E, Flores G, Meneses A, Ocadiz R, Alfara G. NonHodgkin's lymphomas in Mexico. A clinicopathological and molecular analysis. *Leuk Lymphoma*. 1998;31 (5-6):575-582.
14. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DO, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992- 2001. *Blood*. 2006; 107 (1):265-276.
15. Chiu BC, Weisenburger DO. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2003;4(3):161-168.
16. Alexander DO, Mink PJ, Adami HO, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007; 120(Suppl 12): 1-39.
17. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*.1997;89(11): 3909-3918.
18. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DO. Epidemiology of the nonHodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol*. 1998;9(7):717- 720.
19. Vose J, Armitage J, Weisenburger O; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killerff-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-4130.
20. Yang QP, Zhang WY, Yu JB, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution. *Diagn Pathol*. 2011 ;6:77.
21. Van de Rijn M, Bhargava V, Molina-Kirsch H, et al. Extranodal head and neck lymphomas in Guatemala: high frequency of Epstein-Barr virus-associated sinonasal lymphomas. *Hum Pathol*. 1997;28(7):834-839.
22. Cabrera ME, Marinov N, Guerra C, Morilla R, Matutes E. Chronic lymphoproliferative syndromes in Chile. A prospective study in 132 patients. *Rev Med Chil*. 2003; 131 (3): 291-298.
23. Guaico G, Oomeny-Ouarte P, Chioato L, Barber G, Natkunam Y, Bacchi CE. Clinicopathologic and molecular features of 122 Brazilian cases of nodal and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with EBV subtyping analysis. *Am J Surg Pathol*. 2011 ;35(8): 1195-1203.

24. Perry AM, Molina-Kirsch H, Nathwani BN, et al. Classification of non-Hodgkin lymphomas in Guatemala according to the World Health Organization system. *Leuk Lymphoma*. 2011 ;52(9):1681- 1688.
25. Cabrera ME, Martinez V, Nathwani BN, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Chile: a review of 207 consecutive adult cases by a panel of five expert hematopathologists. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53(7):1311-1317
26. Wilkins BS. Pitfalls in lymphoma pathology: avoiding errors in diagnosis of lymphoid tissues. *J Clin Pathol*. 2011 ;64(6):466-476.
27. Marin O, Hasui K, Remondegui C, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jujuy, north-west Argentina. *Pathol Int*. 2002;52(5-6):348-357.
28. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 1417-29.
29. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, et al. Racial difference in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer*. 2011; 117:2530-2540.
30. Zhang S, Hunter DJ, Rosner BA, et al. Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91 (20): 1751-1758.
31. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*. 1991 ;338(8776):1175-1176.
32. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet*. 1992;339(8797):834-835.
33. Rudiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large cell lymphoma): results from the Non- Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol*. 2002;13(1):140-149.
34. Aozasa K, Takakuwa T, Hongyo T, Yang WI. Nasal NK/T-cell lymphoma: epidemiology and pathogenesis. *Int J Hematol*. 2008;87(2):110-117.
35. Xu JX, Hoshida Y, Yang WI, et al. Life-style and environmental factors in the development of nasal NK/T-cell lymphoma: a case-control study in East Asia. *Int J Cancer*. 2007;120(2):406-410
36. Ducore JM, Parikh-Patel A, Gold EB. Cancer occurrence in Southeast Asian • children in California. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(10):613- 618.

37. Au WY, Gayscone RO, Klasa RO et al. Incidence and spectrum of non-Hodgkin lymphoma in Chinese migrants to British Columbia. *Br J Haematol.* 2005; 128(6):792-796.
38. Pan JWY, Cook LS, Schwartz SM, Weiss NS. Incidence of leukemia in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control.* 2002; 13(9):791-795.
39. Goebel T, Waters MR, O'Rourke OH. The late Pleistocene dispersal of modern humans in the Americas. *Science.* 2008;319(5869):1497- 1502.
40. Bittencourt AL, da Gracas Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult Tcell leukemia/lymphoma in Bahía, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(5):875-882.
41. Gotuzzo E, Arango C, de Queiroz-Campos A, Istariz RE. Human T -cell lymphotropic virus-I in Latin America. *Infect Dis Clin North Am.* 2000; 14(1):2 - 239.
42. Ohshima K, Suzumiya J, Kikuchi M. The World Health Organization classification of malignant lymphoma: incidence and clinical prognosis in HTLV- 1-endemic area of Fukuoka. *Pathol Int.* 2002;52(1):1-12.