

11227
123



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I.S.S.S.T.E.

**DETERMINACIÓN ANTIGENICA EN LINFOMAS
NO HODGKING**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N:
M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A
D R . R A F A E L S Á N C H E Z M E N D O Z A

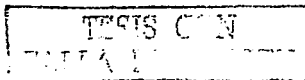
ASESORES DE TESIS
DRA. MARTHA ALMA NIETO CHAVEZ

MÉXICO. D.F.

FEBRERO 2003



ISSSTE





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

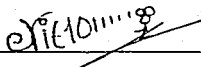
Firmas de aceptación de tesis.



Dr Alberto Trejo González.
Jeje del Servicio de Medicina Interna.



Dra. Catherina Anza.
Coordinadora del Servicio de Medina Interna.



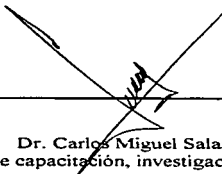
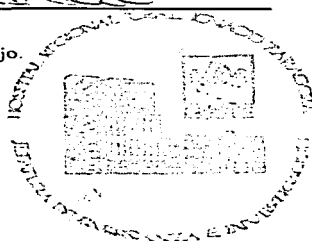
Dra Alma Nieto Chávez.
Asesor de tesis.
(Servicio de Hematología).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

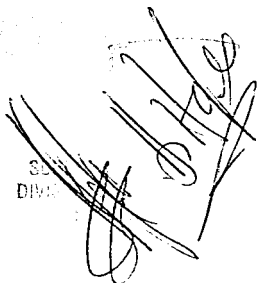
FIRMAS DE AUTORIZACIÓN.



Dra. Luz María del Carmen San Germán Trejo.
Jefe de Investigación.

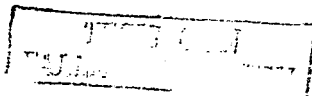
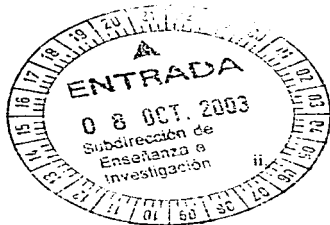


En Ciencias. Dr. Carlos Miguel Salazar Juárez.
Coordinación de capacitación, investigación y desarrollo.



SC
DIVE

01
00



Agradecimientos.

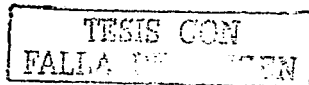
A la vida por permitirme llegar a la especialidad.

A mis padres, Hermanos por su apoyo incondicionado.

A mi esposa , a mi hijo, por su comprensión en aquellos momentos difíciles de la especialidad.

**Al Dr. Carlos Miguel Salazar y Dra. Luz María del Carmen
san Germán por su apoyo en esta tesis.**

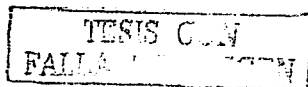
**A mis maestros en cada una de las especialidades que conforman
la especialidad.**



Agradecimientos.

**Al Dr Baldomero Hernandez Jhonstone
(Anatomía Patológica) por su valiosa
colaboración en el estudio.**

**A la Srita. Norma Valdez enfermera adscrita al
Servicio de Oncología por su valiosa
Colaboración en el estudio.**



Agradecimientos.

**A la empresa ROCHE por su apoyo financiero
en la realización de este estudio.**

TRABAJO CON
FALLA DE NINGUN

✓

INDICE.

1.- SUMMARY.....	1.
2.- RESUMEN.....	2.
3.- INTRODUCCION DE LINFOMA NO HODGKING.....	3.
Biopsias de tej. Linfoide (Real).....	4.
Continuación de introducción.....	5.
Producción de antic. Monoclonales y aplicación en el tx.....	6.
CD 20 como antígeno blanco.....	7.
Clasificación de los Linfomas no Hodgking.....	8.
Clasificación de la IWF.....	9.
Clasificación: Kiel,IWF,REAL,OMS.....	10.
Clasificación por la OMS Modificada.....	11.
Incidencia y manifestaciones clínicas.....	12.
Grupos clínicos en Linfoma no Hodgking.....	13.
Estadificación.....	14.
Estadificación AN ARBOR.....	15.
Estadificación AN ARBOR.....	16.
Estadificación AN ARBOR.....	17.
Estadificación AN ARBOR.....	18.
Estadificación AN ARBOR.....	19.
Estadificación AN ARBOR.....	20.
Estadificación AN ARBOR.....	21.

TESIS CON
FALLA DE IMPRESION

INDICE.

Factores pronósticos.....	22.
	23.
	24.
Tratamiento en Linfoma no Hodgking.....	25.
	26.
	27.
	28.
	29.
	30.
	31.
MATERIAL Y METODOS.....	32.
RESULTADOS.....	33.
DISCUSION.....	34.
	35.
CONCLUSIONES.....	36.
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	37.
	38.
	39.
ANEXO I.....	40.
ANEXO II.....	41.
ANEXO III.....	42.
ANEXO IV.....	43.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Summary.

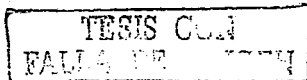
We performed a non concurrent prospective study of patients with non-Hodgkin lymphoma asses by histopatology study.

Data were collected and entered into the Regional Hospital " General Ignacio Zaragoza " between november 2002 and august 2003.

14 patients were captated, one of them were not included in the analysis because doesn't has antigenic determinants to lymphoprolipherative disease.

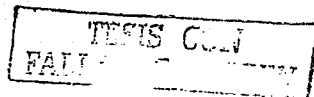
The histopatology sample studied were obtained throught of ganglinary biopsy, conjuntiva and waldeyer ring and included in paraffin.

Inmunohistochemic technnich was performed to determine CD 20 antigenic on 12 patients (92 %). One patients has CD 20 negative and non- Hodgkin's Lymphoma variant T assess was done , CD 45 on 5 cases correspondent 38 % . CD Cadenzas lambda on 6 cases correspondent 46 % . CD cadenzas Kappa on 5 cases correspondent on 5 cases correspondent 38 % . CD 3 on 5 cases correspondent a 38 % . CD Bcl on 2 cases correspondent a 15 % . CD 10 on 2 cases correspondent a 15 % . CD 15 on 2 cases correspondent 15 % , such as CD 30, 68, 38, Ciclidina correspondent 7.6 % respectively. 13 cases was reported like Non- Hodgkin's lymphoma moderate degree of malignant and one low or high malignant degree was reported, that was the reason because doesn was possible antigenic correlation.



RESUMEN.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, iniciado en el mes de Noviembre del 2002 al mes Agosto del 2003. Durante dicho periodo se capturaron pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma no Hodgking, referidos de unidades de medicina familiar, Servicio de urgencias, Medicina interna, Consulta externa de oncología del Hospital Regional Ignacio Zaragoza. Se logró la captación de 14 pacientes de los cuales un paciente fue excluido por ausencia de determinantes antigénicos para enfermedad linfoproliferativa. La muestra histopatológica estudiada se obtuvo a través de biopsia ganglionar, conjuntiva, tejido de anillo de walldeyer e incluida en parafina. Mediante la técnica de inmunohistoquímica obtuvimos la determinación antigénica del CD 20 en 12 pacientes y que correspondió al 92 %. 1 Paciente fue CD 20 Negativo y diagnosticado como Linfoma no Hodgking variante T. CD 45 en 5 casos correspondiendo al 38 %. CD Kadenzas Lambda en 6 casos correspondiendo al 46 %. CD Kadenzas Kappa en 5 casos correspondiendo al 38 %. CD 3 en 5 casos correspondiendo al 38 %. Cd Bcl en 2 casos correspondiendo al 15 %.



CD 10 en 2 casos correspondiendo al 15 %. CD 15, en 2 casos correspondiendo al 15 %. Así como CD 30, 68, 38, Ciclidina, correspondiendo a un caso y con un 7.6 % respectivamente.

De los 13 casos reportados fueron Linfomas N6 Hodgking de grado intermedio de malignidad y ningún caso de bajo o alto grado de malignidad razón por la cual no fue posible la correlación antigénica.

TESIS CON
FALLA DE TIZEN

INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) es un grupo heterogéneo de patologías, cuya incidencia se incrementa día con día a nivel mundial, y en especial se ha observado un crecimiento en nuestro país, participando dentro de las primeras 5 causas de muerte por cáncer [1].

La investigación en el estudio de esta patología nos demuestra ahora grupos específicos de riesgo y pronóstico [2] tanto para curación como para terapéuticas específicas por lo que, el análisis inicial de un paciente con LNH debe hacerse bajo criterios clínicos (estadificación - infiltración) [3] sintomatología (presencia o no de síntomas B), análisis histopatológico (características del tejido tumoral) [4,5,6] presencia de determinantes antigénicos y estirpe B o T [7] (tabla 1) y marcadores para cada variedad, incluso citogenéticas/ moleculares para poder de tal modo bajo criterios internacionales definir algoritmos de manejo que nos permitan ser más específicos y sensibles en el tratamiento de dichas patologías.

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Biopsias de tejido linfoide en linfoproliferativos (REAL).

Biopsias de tejido linfoide	Origen de la células
Neoplásicas.	Neoplásicas.
Leucemia/ Linfoma de linfocitos	Células B
Pequeños.	Predominantemente.
Linfoma Linfoplasmocitoide	Células B.
Linfoma del Manto	Células B.
Linfoma centrofolicular	Células B.
Linfoma de Bürkitt	Células B.
Linfoma difuso de células grandes	Células B.
Linfoma/ Leucemia linfoblástico.	Células B.
Linfoma T periférico.	Células T.
Leucemia/ Linfoma de celulas	
T del adulto.	Células T.
Linfoma angioinmunoblastico de Cels T	Células T.
Linfoma anaplástico de cels grandes.	Cels B,T, o null

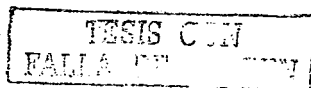


Tabla 1. Biopsias de tejido linfoide (REAL).

Continuación

Sitios extranodales	Fenotipo.	Sitios más comunes.
Neoplasia.		
Leucemia de cels.		
Peludas.	Cels B.	Bazo y médula ósea.
Plasmocitoma /		
Mieloma.	Cels B.	Médula ósea.
Linfoma de cels T		
Intestinal	Cels T.	Intestino delgado.
Maltomas *.	Cels B.	Estomago intestino Sitios epiteliales
Linfoma		
Angiocéntrico.	Cels T.	Nariz, Paladar, cualquier sitio.
Mycosis fungoide/ Sd Sezary.	Cels T.	Piel.
Linfoma del bazo		
Zona marginal.	Cels B.	Bazo.
Linfoma mediastinal.	Cels B.	Masa mediastinal.

* Linfoma asociado a mucosas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las tinciones de inmunohistoquímica para fragmentos titulares se utilizan rutinariamente para diagnosticar los linfomas no Hodgking. Esta técnica es necesaria para asignar a los LNH en linaje T o B, además de apoyar cuando el diagnóstico morfológico es difícil de interpretar, por ejemplo cuando la muestra es pequeña o procesada en forma inadecuada y en estas condiciones incluso existe la duda de que ni siquiera sea factible que la muestra sea de origen linfoide.[6].

Para la detección de células B en inclusión en parafina los antígenos elegidos son el CD 20 y el CD 79 alfa. Ambos son marcadores Pan B que dan reacciones muy similares, aunque CD 79 alfa tiene la ventaja de que aparece mas tempranamente en la ontogenia de las células B y puede ser utilizado en la detección de las patologías de precursores B (linfoblásticos).[6]

Otros son el CD 45RA (aparece también en algunas células T, es una variante del antígeno común leucocitario), el CDW75, (se encuentra en células B maduras y también en algunas células epiteliales) y las inmunoglobulinas, específico de células B pero puede ser difícil de leer, al oscurecerse con el fondo.[6].

TESIS CON
FALLA DE CENSURAS

Otros marcadores útiles en el estudio de los linfomas.

Otros marcadores pueden ser de utilidad para linfomas. Los antígenos mieloides pueden ser utilizados para detectar casos ocasionales de leucemias mieloides que semejan casos de linfomas o para identificar células reactivas en una biopsia. CD 15 puede ser utilizado para determinar células de Reed - Stemberg cuando se sospecha una enfermedad de Hodgking. El CD 30 puede ser de utilidad en los linfomas anaplásicos de células grandes a pesar de su falta de especificidad para esta categoría y el CD 45 es invaluable como antígeno común leucocitario para distinguir linfomas de otras variedades de patologías o tumores.[6].

Así, además terapéuticamente el CD 20 actualmente es el único determinante antigénico que cuenta con un anticuerpo monoclonal terapéutico, dirigido específicamente contra éste, con el fin de destruir o desprogramar a las células B malignas de los LNH u otros linfoproliferativos CD 20 +.

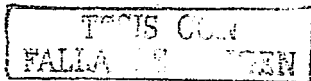
TESIS CON
FALLA LE CIRCEN

PRODUCCION DE ANTICUERPOS MONOCLONALES.

Los anticuerpos se producen en respuesta a moléculas específicas (antígenos) reconocidas como extrañas por el huésped. Nó obstante que la gamma de anticuerpos diferentes que se puede formar es enorme, cada célula productora de anticuerpo (células plasmáticas) secreta anticuerpos de una sola especificidad . Mediante la fusión de una sola célula plasmática con una línea inmortal de células de mieloma en cultivo de tejido, es posible generar un hibridoma, una línea de células con crecimiento continuo que produce anticuerpos de una sola clase y especificidad. [27]. Los anticuerpos homogéneos producidos por hibridomas se conocen como anticuerpos monoclonales.

APLICACIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES A TERAPIA CONTRA EL CANCER.

El potencial de los anticuerpos para dirigirse específicamente a células cancerosas ha sido reconocido por muchos años con el advenimiento de los anticuerpos monoclonales, se volvió posible identificar y dirigirse a moléculas específicas en la superficie de las células



tumorales. Para neoplasias de células B, los antígenos blancos han incluido el idiotipo único de las inmunoglobulinas de clon de las células B (anticuerpos anti-idiotipo) [28], así como marcadores específicos de linaje como CD 20.

Los primeros estudios de anticuerpos monoclonales murinos dieron lugar a respuestas en un numero de pacientes [28-29], pero la utilidad clínica de estos anticuerpos fue limitada [30,31], esto se debió a una variedad de factores que incluyen : Respuestas inmunes del Huésped contra el anticuerpo terapéutico. Además de prevenir o reducir la eficacia, éstas pueden dar lugar a toxicidades mediadas por complejos inmunes. Falla del anticuerpo murino para interactuar con el complemento y los sistemas efectores humanos. Reactividad del anticuerpo con tejidos críticos del huésped. Modulación, desprendimiento o internalización del antígeno blanco. Para superarse los obstáculos antes mencionados se han usado las siguientes estrategias que incluyen : uso de antígeno blanco no modulados que no están presentes en tejidos críticos del huésped. Unión de porciones tóxicas como radioisótopos u otras toxinas al anticuerpo. Diseño genético de anticuerpos para mantener especificidad, al mismo tiempo

TESIS CON
FALLA LE

que se evita la formación de respuestas humanas inmunes contra el anticuerpo y se permite la interacción con sistemas efectores humanos[30-31].

Los anticuerpos monoclonales combinan una elevada afinidad por el antígeno humano CD 20 a través de la región Fab murina con una buena activación de los mecanismos efectores humanos por medio de la región Fc humana, que da lugar a la eliminación específica de células B a través de mecanismos múltiples.

CD 20 COMO ANTIGENO BLANCO.

CD 20 es un antígeno de superficie transmembrana que es expresado únicamente por precursores de células B y células B maduras y aparentemente participa en la regulación del crecimiento y diferenciación de linfocitos B, posiblemente funcionando como un canal de calcio [30]. El antígeno CD 20 tiene una serie de propiedades que lo hacen un objetivo atractivo para terapia con anticuerpos monoclonales en LNH. Está presente en células

TESIS CON
FALLA DE AUTOCEN

plasmáticas malignas en el 20 % de los pacientes con mieloma múltiple, hasta un 50 % de los pacientes con leucemia de células plasmáticas y en 75-100 % de los pacientes con macroglobulinemia de waldestron [31]. Por consiguiente puede ser erradicado totalmente del cuerpo sin causar toxicidad excesiva, puesto que las células B normales resurgirán después de la diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas, al tiempo que los niveles de inmunoglobulinas pueden ser mantenidos por las células plasmáticas persistentes. Nó se internalizan después de su unión por el anticuerpo y su expresión es estable [31] Por consiguiente el anticuerpo permanece en la superficie celular a una densidad constante determinada por la densidad de la expresión CD 20. Subsecuentemente el anticuerpo unido inicia procesos inmunes e induce apoptosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INCIDENCIA DE LINFOMA NO HODGKING A NIVEL MUNDIAL.

Ocupa el 5 o lugar en frecuencia entre los cánceres en EUA, con una expectativa de 56.000 casos nuevos en 2001, lo que representa un incremento anual en incidencia del 3-4 %.[8].

Se han observado tendencias similares en Europa [9] en donde análisis recientes en 8 países europeos han mostrado un incremento anual de 4.2 % en el número de casos nuevos de LNH [10].

CLASIFICACION.

Para los pacientes que reciben terapia apropiada es esencial un diagnóstico preciso de Linfoma no Hodgking. Sin embargo esto es complicado debido al número de sistemas de clasificación diferentes. (tabla 1.1) [11] cada una de las cuales define grupos de pacientes con diferentes historias naturales y resultados.[12]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aunque se basó en la apariencia histopatológica de muestras de tejido internacional Working Formulation (IWF). Dividió predominantemente los Linfomas en tipos de grado bajo intermedio y alto basados en su comportamiento clínico y respuesta a terapias disponibles (tabla 1.1) [13] .

En Europa tradicionalmente se ha utilizado el sistema Kiel (14). Este divide a los linfomas en tipo B y T de acuerdo a sus características citológicas.

Avances recientes en técnicas de inmunohistoquímica y de genética molecular han permitido el desarrollo de la clasificación mas precisa: Revised European Lymphoma classification (REAL). Que se basa en la expresión de marcadores citoplásmicos o de superficie celular[15]. Este sistema divide a los linfomas en tres grupos de acuerdo con su pronóstico: Indolentes, con supervivencia que típicamente va de 5 a 7 años, intermedio con supervivencia usual de hasta 3 años; y agresivo que se asocia con un pronostico extremadamente pobre.

TESIS CON
FALLA DE

La Organización Mundial de la Salud desarrollo una versión modificada del sistema de clasificación REAL que aunque todavía no ha sido adoptada universalmente tiene el objetivo de definir aun mas las diferencias clinicas relevantes e identificablemente patológicas de las clases de linfomas (tabla 1.3) [16]

TEJIS CON
FALLA DE TEFEN

Principales clases de leucemias y linfomas de células B de acuerdo con la clasificación de la IWF⁶

Tabla 1.1	Curso	Grado	IWF
	Indolente	Grado bajo	A
		B	Folicular, predominantemente de células hendidas pequeñas
		C	Folicular, células mixtas pequeñas y grandes
	Grado intermedio	D	Folicular, predominantemente células grandes
Agresivo		E	Difuso, hendidas pequeñas
		F	Difuso, mixtas
		G	Difuso, células grandes
	Grado alto	H	Inmunoblastico, células grandes

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

Comparación de la clasificación de linfomas propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con los sistemas Kiel, IWF y REAL^{4a}

Tabla 1.2

Kiel	IWF	REAL	OMS
B- <i>linfoblástico</i>	I/1: <i>Linfoblástico</i>	Leucemia linfoclastica	Linfoma/leucemia linfoblástico-B precursor ^{2a}
LLC-B; LLPL-B; inmunocitoma, tipo plasmacitoide	A: <i>Linfocitos pequeños, compatible con LLC</i>	LLC-B/LLP-B/LLPL-B	LLC-B/LLP-B ^{3a}
LLC-B; B-LLPL; inmunocitoma, tipo plasmacitoide	A: <i>Linfocitos pequeños, plasmacitoide</i>	LLC-B/LLP-B/LLPL-B	LLP-B
inmunocitoma linfoplasmacitoide	A: <i>Linfocitos pequeños, plasmacitoide</i>	Linfoma linfoplasmacitoide	Linfoma linfoplasmacitoide
-	-	-	Linfoma de células B de la zona marginal esplénico
Monocitoides, células B	-	Linfoma de células B de la zona marginal extranodal de TLAM (linfoma de células B de bajo grado tipo TLAM)	Linfoma de células B de zona marginal extranodal (o linfoma tipo TLAM) ^{4a}
-	-	-	Leucemia de células pilosas
Centroblastico-centroclítico, folicular	B: <i>Folicular, predominantemente células segmentadas pequeñas</i>	Linfoma centro folicular, Grado 1	Linfoma folicular, Grado 1
Centroblastico-centroclítico, folicular	C: <i>Folicular, células pequeñas y grandes mixtas</i>	Linfoma centro folicular, Grado 2	Linfoma folicular, Grado 2
Centroblastico-centroclítico, folicular	D: <i>Folicular, predominantemente células grandes</i>	Linfoma centro folicular, Grado 3	Linfoma folicular, Grado 3
Centroclítico	E: <i>Difuso, pequeñas segmentadas</i>	Linfoma de células del manto	Linfoma de células del manto
Centroblastico	G: <i>Difuso, células grandes</i>	Linfoma difuso de células B grandes	Linfoma difuso de células B grandes
Inmunoblastico	H: <i>Inmunoblastico, células grandes.</i>	Linfoma difuso de células B grandes	Linfoma difuso de células B grandes
Linfoma de Burkitt	Células pequeñas no segmentadas tipo Burkitt	Linfoma de Burkitt	Linfoma de Burkitt / leucemia de células Burkitt
-	Células pequeñas no segmentadas no Burkitt	Linfoma de células B grado alto, tipo Burkitt	Linfoma de Burkitt/ Leucemia de células Burkitt

¹ Existe un poco de superposición entre categorías en los diferentes sistemas.

² Estos son una sola enfermedad.

³ Los marcadores citogenéticos deben especificarse con cada sustituo.

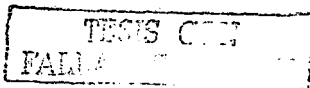
⁴ Este término no es aplicable a linfoma de células grandes en un sitio de TLAM, que es una forma de linfoma difuso.

**TERMINA CON
FALLA DE LINFOMA**

Clasificación de LNH propuesta por la OMS⁹

Tabla 13

	Células B	Células T
Patologías de células precursoras	Linfoma linfoblástico	Linfoma linfoblástico
Patologías de células maduras o periféricas	Linfocitos pequeños/ leucemia linfocítica crónica	Micosis fungoides
	Folicular	Células T periféricas (no especificadas)
	Zona Marginal	Angioinmunoblástico
	Nodal	Angiocéntrico (tipo nasal)
	Tejido linfoide asociado con mucosa	
	Esplénico	Intestinal tipo enteropatía
	Células del manto	Células grandes anaplásicas
	Células B grandes difuso	Leucemia/linfoma de células T del adulto.
	Células B grandes primario de mediastino	
	Burkitt	



INCIDENCIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

El riesgo de Linfoma no Hodgking se incrementa a través de la vida, y la media de edad de presentación es alrededor de 42 años[17]. Existe una heterogeneidad entre los tipos que aparecen mas frecuentes en particular en grupos de edad. Por ejemplo Linfoma folicular se presenta en 35 % de los LNH en adultos. La incidencia de subtipos de LNH varia de cada localización geográfica, que sugieren diferentes factores de riesgo por localización.

Los factores de riesgo incluyen congénitas o adquiridas estados de inmunodeficiencias, exposición a órgano fosforados, exposición a radiaciones ionizantes son identificados en algunas pacientes. El virus de Epstein Barr está involucrado en la patogénesis de Linfoma en Africa.

Las manifestaciones clínicas mas comunes en LNH de Linfoma no Hodgking son adenopatias dolorosas de una o varias por tiempo prolongado. Síntomas sistémicos incluyendo perdida de peso, diaforesis (conocidos como síntomas B) y no son usualmente

TESIS CON
FALLA DE

prominentes. Los tejidos que pueden ser involucrados son anillo de Waldeyer y ganglios preauricular, epitroclear y mesentéricos. La esplenomegalia palpable ocurre alrededor del 20 % y mas frecuentemente se presenta en las variedades linfocíticas.

GRUPOS CLINICOS.

El LNH puede ser dividido en tres grupos clínicos sin tratamiento y según historia natural de la neoplasia: Linfomas indolentes, Linfomas agresivos y Linfomas altamente agresivos.

Casi la mitad de todos los LNH comúnmente encontrados son indolente de los cuales el Linfoma Folicular comprende aproximadamente el 50 %.[18]. La mayoría de los pacientes con linfoma folicular su edad es aproximadamente 50 años y se presentan con enfermedad extensa al momento del diagnóstico [19]. El linfoma de células B grandes difuso es el mas común de los linfomas no hodgking agresivos en un 75 % aproximadamente de los casos.[18]. Dentro de los linfomas no hodgking altamente agresivos incluye Linfoma/ Leucemia de precursores linfoblásticos de células B ,

TESIS CON
FALLA DE

Linfoma/ leucemia de precursores de células T, linfoma de Burkitt[17]. Estos linfomas son ampliamente diseminados en sangre periférica, médula ósea, y sistema nervioso central [17]. Los casos endémicos de Linfoma de Burkitt usualmente en África y estan presente en masa en niños en el 50 %. Y casos esporádicos en los cuales hay involucro del abdomen cabeza, y cuello [17] El linfoma linfoblástico casi siempre en su mayoría en niños [18]. Y está frecuentemente asociado con masa mediastinal extensa asi como en médula ósea y involucro del sistema nervioso central.[20]

ESTADIFICACIÓN.

La estadificación cuidadosa antes de iniciar el tratamiento es importante por varias razones. Provee una estimación una estimación del pronóstico, ayuda en la selección de un programa de tratamiento apropiado y establece puntos de referencia apropiado el cual mas tarde permite una valoración exacta de la respuesta al tratamiento.

El sistema de estadificación de la Ann Arbor originalmente desarrollada para la enfermedad , es comúnmente usada para los linfomas no hodgking. Los rangos de la clasificación van de estadio 1 (enfermeda temprana) al estadio 4 (enfermedad avanzada). Asi:

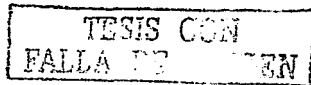


Tabla. 1.4 Sistema de estadificación AN ARBOR.[21].

Estadio.	
Estadio I.	Una región ganglionar Un órgano o sitio extraganglionar
Estadio II.	Dos o mas regiones ganglionares del mismo lado del Diafragma. Un órgano o sitio extraganglionar localizado y una o mas regiones ganglionares del mismo lado del Diafragma.
Estadio III	Dos o mas regiones ganglionares de ambos lados del Diafragma, además de un órgano o sitio Extraganglionar localizado. Dos o mas regiones ganglionares de ambos lados del Diafragma , además del bazo. Dos o mas regiones ganglionares de ambos lados del Diafragma, además de un órgano o sitio extraganglionar Localizado y bazo.
Estadio IV.	Participación difusa o diseminada de uno o mas órganos Extraganglionares asociados o no participación Ganglionar.

ESTADIFICACION.

En este sistema de estadificación la enfermedad puede ser agregada en A o en B, en orden de si existen síntomas sistémicos o no. Respectivamente. Síntomas sistémicos incluye inexplicable pérdida de peso de mas del 10 % de masa corporal en los 6 meses precedentes al diagnostico, fiebre inexplicable con temperatura superior a 38 ° C. y diaforesis nocturnas [21]. Por ejemplo un paciente con involucro de dos sitios ganglionares con presencia de fiebre y diaforesis nocturnas esta clasificado en estadio II b.



FACTORES PRONOSTICOS.

Indice de factores pronósticos internacionales en Linfoma no Hodgking. (IPI).

El pronóstico de los pacientes con Linfoma no Hodgking generalmente depende del subtipo histológico y el estadio de la enfermedad. Los linfomas indolentes tienen relativamente buen pronóstico con una media de supervivencia a 10 años [22]. Y raramente curables en estadio avanzado.

LNH Agresivos son generalmente fatal dentro de 6 meses si no son tratados [17]. La inmensa mayoría de pacientes con enfermedad limitada son curados en quimioterapia inicial combinada.

Los linfomas altamente agresivos progresan rápidamente y son usualmente fatales en semanas si no son tratados y alcanzan remisión completa en frecuencia 95- 85 % en niños y adultos respectivamente.

[17].

TESIS CON
FALLA DE ENTEN

Sin embargo siempre dentro de la histología hay una marcada variabilidad en los resultados. , Para estas respuestas el Internacional Índice Pronóstico (IPI) un modelo predictivo basado en las características clínicas de los pacientes, fue desarrollado por Shipp et al [23].

El Índice de pronóstico internacional es ahora usado extensamente para ayudar a determinar que pacientes están en bajo o alto riesgo, así asistirse en tratamiento dirigido apropiadamente.[23].

El índice pronóstico internacional fue inicialmente elaborado para los pacientes con Linfoma No Hodgking agresivo. Ahora es aplicado exitosamente a los Linfomas indolentes. [17].

EL (IPI).toma en cuenta varios factores que contribuyen a la respuesta y supervivencia a la terapéutica (ver tabla 6). Esto incluye características clínicas que reflejan el crecimiento y potencial invasivo del tumor (estadio del tumor, niveles de lactato deshidrogenasa y número de sitios extranodales.

TESIS CON
FALLA DE

Tabla 1-5. Factores pronósticos incluidos en el IPI adaptado de [23].

Factores pronósticos.

Edad (\leq 60 años contra $>$ 60 años).

Lactato deshidrogenasa sérica (\leq 1 x normal vs 1 x normal).

Estado actual 0 o 1 contra 2-4.

Estadio (I o II contra III o IV).

Involucro ganglionar \leq 1 sitio contra $>$ 1 sitio.

Basados en su número de los factores de riesgo, los pacientes son colocados dentro de bajo (uno o sin factores de riesgo), Bajo intermedio (dos factores de riesgo), intermedio alto (tres factores de riesgo)

Otros factores que pueden ser asociados con pronóstico incluye niveles de B2 microglobulina , expresión de antígeno Ki-67, anomalías en el cariotipo y adhesión molecular aberrante y oncogenes de expresión [23].

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

CONSIDERACIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO.

La importancia de la clasificación histopatológica radica en su relación con algunas características de comportamiento clínico como es el caso de linfomas de bajo grado, que generalmente se presentan en forma diseminada al momento del diagnóstico, son indolentes y pueden que no necesiten tratamiento en ese momento ; otros como lo de grado intermedio son potencialmente curables (Células grandes difuso y mixto) con quimioterapia agresiva y 50 % de los que alcanzan remisión tienen una supervivencia larga. Por otro lado, la mayoría de los linfomas de alto grado infiltran el sistema nervioso central (SNC) y requieren de tratamiento agresivo. [24].

TRATAMIENTO.

Linfoma no Hodgking indolente. (BAJO GRADO DE MALIGNIDAD).

Quimioterapia combinada
Esquema COP (CVP).

Ciclofosfámid.
Prednisona
Vincristina.

Esquema CHOP.

Ciclofosfámid.
Doxorrubicina.
Vincristina.
Prednisona.

TESIS CON
FALLA DE CANCELACION

Análogos nucleosidos basada en combinaciones:

Frecuentemente Fludarabina mas ciclofosfámidas con o sin corticosteroide o mitoxantrona. Como terapia de rescate o enfermedad refractaria.

El tratamiento puede ser repetido cada 4 semanas.

Quimioterapia combinada con Radioterapia :

Radioterapia y COP/ CHOP-Bleo produce altas remisiones.

Interferón alfa :

El interferón retarda la progresión de la enfermedad y puede mejorar el promedio de supervivencia.

CHVP + Interferón alfa.
Ciclofosfámidas
Doxorrubicina tenopósido.
Prednisolona.

El esquema puede ser aplicado cada 4 semanas.

Para este tipo de Linfoma Indolente. Puede ser útil los anticuerpos monoclonales:

Solos o en combinación de quimioterapia ej. CHOP. Otros fármacos útiles Tositumomab, Ibitumomab.(anticuerpos monoclonales).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Altas dosis de terapia con células tallo de rescate:

Incluye altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante alogénico.

Linfomas de Células del manto.

Esquemas

Curso 1.

Ciclofosfamida.

Doxorrubicina.

Vincristina.

Dexametasona.

Curso 2.

Metotrexate.

Cytarabina

Los cursos de tratamiento pueden ser recibidos cada 21 días.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

LINFOMAS NO HODGKING AGRESIVOS Y MUY AGRESIVOS (Intermedio a alto grado).

Terapia estandar con CHOP.

**Ciclofosfárida
Doxorrubicina.
Vincristina.
Prednisona.**

El esquema se repite cada 3 semanas.

Otros esquemas en modificaciones : (LNH agresivos).

BACOP (Bleo- CHOP, CHOP- B).

Numerosas variaciones Ejemplo :

**Ciclofosfárida.
Doxorrubicina.
Vincristina.
Bleomicina y Prednisona.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ACVB.

Doxorrubicina.
Ciclofosfamida.
Vindesine.
Bleomicina.
Prednisona.
Metotrexate.

Repetir cada 2 semanas. 3 , 4 cursos.

CHV m P.

Ciclofosfamida.
Doxorrubicina.
Tenoposide.
Prednisona.
Bleomicina.
Vincristina.

Repetir cada 3- 4 semanas 8 ciclos.

COMBINACIONES DE SEGUNDA Y TERCERA GENERACION.

M- BACOD.

Bleomicina.
Doxorrubicina.
Ciclofosfamida.
Vincristina.
Dexametasona.
Metotrexate.
Acido Folinico.

MACOP- B.

Metotrexate.
Doxorrubicina.
Ciclofosfamida.
Vincristina.
Bleomicina.
Prednisona.
Acido Folinico.

TRIPS COLI
FALLA

FACEBOM

Prednisolona.
Doxorrubicina.
Ciclofosfamida.
Etoposido.
Bleomicina.
Vincristina.
Metotrexate.

Semanalmente. Por 11 meses.

ALTERNATIVAS TRIPLES.

ASHAP.

Doxorrubicina.
Cisplatino.
Citarabina.
Metilprednisolona.
m-BACOS.

Metotrexate.
Acido polinico.
Doxorrubicina.
Vincristina.
Bleomicina.
Ciclofosfamida.
Metilprednisolona.
MINE.

Ifosfamide.
Mitoxantrona.
Etoposido.

Se ofrecen en secuencia alternativa por un total de 9 cursos. Parece ser mas efectivo que la terapia estándar para pacientes menores de 60 años y con tumor desfavorable.

TESIS CON
FALLA DE EN

TERAPIA SALVAJE.

MINE/ ESHAP.

MINE.

Ifosfamide.

Mitoxantrone.

Etoposido. Puede ser repetido cada 3 semanas. Por un máximo de 5 cursos seguidos de ESHAP.

ESHAP

Etoposido.

Metilprednisolona.

Cytarabina.

Cisplatino.

Puede ser repetido cada 3 semanas. Para consolidar una respuesta completa por un máximo de 6 cursos después de una respuesta parcial o no respuesta a MINE.

EPIC.

Etoposido.

Prednisolona.

Ifosfamide.

Carboplatino.

Cada 4 semanas.

DHAP.

Dexametasona

Cytarabina.

Cisplatino.

Repetir cada 3-4 semanas

Dexa - BEAM.

Dexametasona.

BCNU

Etoposido.

Cytarabina.

Metfalam.

Puede reforzarse con factores estimulantes de colonias.

TESIS CON
FALLA DE EN

MATERIAL Y METODOS

Dentro del estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos, bajo el diagnóstico de Linfoma no Hodgking por estudio histopatológico, excluyendo aquellos con diagnóstico de enfermedad de Hodgking. La edad, enfermedades crónicas, factores de riesgo no fueron considerados en el estudio. Los pacientes eran referidos de Unidades de salud diversas y derechohabientes al Instituto de seguridad y servicios de salud del estado. Inicialmente valorados en Urgencias adultos, Medicina interna, Cirugía general, Consulta externa de Oncología y Hematología. En dichos servicios previa valoración se realizó biopsia representativa a 5 mujeres obteniéndose biopsia de adenopatía submandibular en 3 de ellas y en 2 de ellas adenopatía de región cervical y Ganglio inguinal derecho respectivamente. En 7 hombres de los cuales se obtuvo 2 pacientes con biopsia ganglionar cervical, 2 pacientes con ganglio de cadena yugular y los 3 restantes cada uno con biopsia ganglionar retroperitoneal, conjuntiva, anillo de waldeyer respectivamente. De las muestras mencionadas se obtuvo diagnóstico de Linfomas No Hodgking de grado intermedio de malignidad por estudio histopatológico. Las biopsias fueron incluidas en parafina y enviadas a técnica de inmunohistoquímica de la cual obtuvimos los determinantes antigénicos diversos y de capital importancia CD 20.

TESIS CON
FALLA DE TIEN

RESULTADOS.

De 14 pacientes incluidos en el estudio, 1 fue eliminado al ser reportado su determinación antigénica como negativa. 13 pacientes fueron reportados cada uno con uno, dos, cinco, hasta seis receptores, destacando CD 20 que fue observado en 12 pacientes y por lo tanto correspondiendo a Linfoma no Hodgking de estirpe B. Un paciente fue CD 20 negativo, que lo ubica en Linfoma no Hodgking de estirpe T. 6 Pacientes fueron reportados con CD Kadenzas Lambda. 5 pacientes con Kadenzas Kappa, 5 pacientes tuvieron CD 45; 5 pacientes CD 3., 2 pacientes CD 10., 2 Pacientes CD 15., 2 pacientes CD Bcl-2., 1 paciente CD 30. 1 paciente CD 68., 1 paciente, 1 CD 38., 1 paciente CD Ciclidina.

El linaje correspondió a 12 pacientes de estirpe B y solo un paciente a estirpe T.

Dentro de la correlación según grado de malignidad y su correspondiente determinante antigénico se encontró en mayor frecuencia 12 pacientes con receptor antigénico CD 20 correspondiendo a grado intermedio de malignidad.

TESIS CON
FALLA DE LINGEN

DISCUSIÓN

El linfoma nó Hodgking comprende un grupo heterogéneo de linfomas principalmente de células B cuya incidencia está en aumento en todo el mundo, incluyendo nuestro país en el cual no contamos con un registro nacional actual de ahí la importancia de la realización de dicho estudio en el cual observamos que los Linfomas Nó Hodgking de estirpe B se aproxima al 92 %, siendo mas frecuente de lo reportado en la Literatura en la cual se menciona en un 85 % [25] Por lo que cabe esperar estudios que incluyan un numero mayor de pacientes y de esta manera obtener resultados cercanos a lo reportado en la literatura. Los Linfomas Nó Hodgking de estirpe T son raros, y datos estadísticos actuales es menor al 8 % y siendo frecuente en Asia [12]. En nuestro estudio su frecuencia fue 8 %. Cifra similar reportado en la literatura. La trascendencia de conocer la estirpe histológica es que difiere en cuanto a tratamiento, así los Linfomas no Hodgking estirpe T no tiene respuesta con anticuerpos monoclonales anti CD 20 +. ..

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

Si buena respuesta en los Linfomas no Hodgking estirpe B en la cual hay una elevada afinidad por el antígeno humano CD 20 a través de la región de la región Fab con una buena activación de los mecanismo efectores humanos por medio de la FC humana que da lugar a eliminación específica de células B a través de mecanismos múltiples [26].

Según la Organización mundial de la salud los Linfomas no Hodgking se clasifican según su grado de malignidad, bajo, intermedio y alto grado. Asimismo su respuesta a la quimioterapia. para lo cual cabe mencionar que en nuestro medio predominó el Linfoma no Hodgking de grado intermedio de malignidad. (ver anexo IV).

En nuestro estudio en lo que respecta a determinantes antigénicos observamos la asociación mas frecuente entre CD 20, Cadenzas Lambda, Kappa, CD 3, CD 45, combinando 5,6 receptores y el restante combinando 1 a 2 receptores (ver anexo II y III). Lo anterior meritorio de seguimiento y de esta manera evaluar una mejor respuesta a cada una de las combinaciones.

TESIS CON
FALLA EN EL TITULO

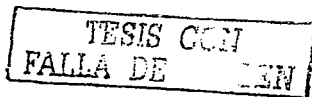
CONCLUSIONES.

1. La determinación antigénica CD 20 se reportó en un 92 %.
(Anexo III).
2. Los Linfomas no Hodgking de estirpe B fue en un 92 %.
(Anexo I).
3. Los Linfomas No Hodgking de estirpe T fue en un 8 %
(Anexo I).
4. La variante de Linfoma no Hodgking fue el grado intermedio de malignidad. (Anexo IV).

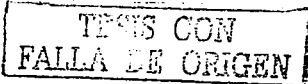
TESIS CON
FALLA DE CENGEN

Bibliografía.

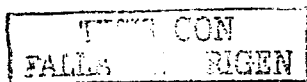
- 1.- Registro histopatológico de neoplasias en México. Morbilidad y mortalidad. SSA. 1997.
- 2.- Shipp MA, Mauch PM, Harris NL A predictive model for Aggressive Non- Hodgkin's Lymphoma. The internacional Non- Hodgkin's Lymphoma, Prognostic factors project N. Engl Med Vol 329;., 14: 987-994.
3. Rosemberg SA. Validit of the Ann Arbor staging classification for the Non- Hodgking's Lymphoma. Cancer Treat. Rep. 1997., 61: 1023-7.
4. Non- Hodgking Lymphoma pathologic classification project. Nacional cancer institute sponsored study of classification of Non - Hodgkin's Lymphoma., summary and description of a working Formulation for clinical usage. Cancer 1982.,49:2112-35.
5. Harris NL. Jaffe ES, Stein H A Revised European- American clasification off lymphoid neoplasm: a proposal from the the international lymphoma study group . Blood 1994.,84:1361-92.
6. Braylan R et al. Optimal number of reagent required to evaluate hematology neoplasias : Results orf an international consensus meeting. Cytometry 2001.,46:23-27.
- 7.- Fisher RL, Oken MM Clinical practice guidelines non-Hodgkin's Lymphomas Cleve Clin J. Med 1995;62 (suppl 1):6-42.
- 8.- Greenlee RT, Hill- Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J. Clin 2001;51:15-36.
9. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J. Et al Changing trends in the incidence of non- Hodgkin's lymphoma in Europe. Ann Oncol 1997;8(suppl 2): 49-54.
10. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, et al the rise in the incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. Eur J Cancer 1999;35:627-633.



- 11 Harris NL et al. Lymphoma. Classification- from controversy to consensus: The REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasm *Ann Oncol* 2000; 11 (suppl 1) : 3-10.
- 12 Issacson PG The current status of lymphoma classification. *Br. J. Haematology* 2000; 109: 258-266.
13. Non Hodgking's Lymphoma Pathologic Classification proyect. National Cancer Institute sponsored classification of non- Hodgking's Lymphomas: summary and description of working formulation for Clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
14. Stanfield a. Et al. Updated Kiel Classification for lymphomas. *Lancet* 1988;: 292
- 15 Harris NL et al A revised European - American . classification of Lymphoid neoplasm: a proposal from the international lymphoma study Groups. *Blood* 1994;84: 1361-1392.
- 16 Hauke RJ et al. A new approach to non - Hodgkin's lymphoma. *Intern Med.* 2000; 39: 197-208.
17. Ship MA, Mauch PM , Harris NL Non - Hodgkin's Limphoma. In: de V de Vita VT Principles and practice de Oncology 1997.p 2165-220.
18. Armitage JO. New approach to classifying non- Hodgkin's Limphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non Hodgking Lymphoma Classification Project.*J. Clin. Oncol* 1998 ,16 :2780-95
- 19 Seymour JF, Mc Laugglin P, Fuller LM et al High rate of prolonged remission following combined modality therapy for patients with localized low grade lymphoma. *Ann Oncol* 1996;7: 157-63.
20. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non Hodgkin's lymphoma en childhood. *N Engl J Med* 1996;334:1238-48.



 TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

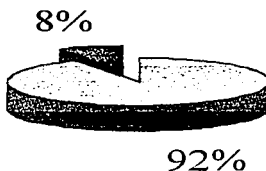


21. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer res 1971;31:1860-1.
22. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolente Non-Hodgkin's Lymphomas. Semin Oncol 1993;20 (5 Suppl. 5):75-88.
23. Shipp MA, on Behalf of the international Non-Hodgkin's Lymphoma prognostic Factors Project. A predictive modelo for aggressive non Hodgkin's lymphoma N England J Med 1993; 329:987-94.
24. Dana BW, Dahlberg S, Miller TP, et al Treatment for intermediate- and high grade malignant lymphomas: a Southwest Oncology Group Phase II trial. J Clin Oncol 1990;8:1155-62.
25. Greenlee RT, Hill- Harmon MB Murray T, Thun M. Cancer statistic,2001. CA Cancer J Clin 2001; 51:15-36.
26. Miller RA, Maloney DG, Warnke R, Levy R. Treatment of B- cell lymphoma with monoclonal anti-idiotypic antibody. N Engl J Med 1982;306:517-522.
27. Kholer G, Milstein C Continuous cultures of fused cells secreting predefined specificity. Nature 1975;256:495-497.
28. Miller RA, Maloney DG, Warnke R, Levy R. Treatment of B- cell Lymphoma with monoclonal anti- idiotype antibody. N. Engl J Med 1982;306:517-522.
29. Press OW Appelbaum F, Ledbetter JA et al Monoclonal antibody 1 F5 (anti- CD 20) serotherapy of human B cell Lymphomas. Blood 1987;69:584-591. Dvorak HF Nagy JA, Dvorak AM Structure of solid tumors and their vasculature: implications for therapy with monoclonal antibodies. Cancer Cells 1991;3:77-85.
30. Grossbard ML, Press OW et al monoclonal antibody-based therapies of leukemia and lymphoma. Blood 1992; 80:863-878.
31. Treon SP Anderson KC. The use of rituximab in the treatment of malignant and non malignant plasma cells disorders. Semin Oncol 2000;27(6 suppl 12):79-85.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Linfoma no Hodgking segun estirpe histologica en el Hospital Regional Ignacio Zaragoza.

- Linfoma no hodgking estirpe B.
- Linfoma no hodgking estirpe T.



Anexo : I.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo II.

Nombre de Px. Con diagnóstico de Linfoma Nò Hodgking.	A	N	T	I	G	E	N	O	S.			
	CD 20.	CD L A M B D A.	CD K A P P A	CD 45	CD 3	CD 10	CD 15	CD B c 1 / 2	CD 38	CD 30	CD 68	C I C L I D I N A
Alcántara Ramirez Cruz.	+											+
Carrera Garcia Sara.	+	+	+	+	+							
Márquez Ramirez Javier	+	+	+	+	+						+	
Alvear Olea Miguel.	+					+		+				
Eleazin Hernández.	+	+	+	+	+							
Cano Grande Gerardo.	+	+	+	+	+							
Loéza Sánchez Salomón.	+											
Silva Mondragón Luis.	(-)						+			+		
Palma Suárez Gudelio.	+	+		+					+			
López Monroy Rvmunda.	+					+		-				
Montes de Oca Bustos Graciela	+											
Sánchez Alfredo Margarito.	+											
Arteaga Méndez Elias.	+	+	+		+		+					

Fuente : Hojas de registro e reporte de inmunohistoquímica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo III.

Número total de receptores en 13 Pacientes.	Receptor Por Categoría.	Porcentaje Total de Receptores En 13 pacientes.
13	CD 20	92 %.
6	CD Cad. Lambda	46 %.
5	CD 45	38 %
5	CD 3	38 %
5	CD Cad. Kappa.	38 %.
2	Bc 1- 2.	15 %.
2	CD 10	15 %
2	CD 15	15 %
1	CD 30	7 %.
1	CD 68	7 %.
1	CD 38	7 %
1	Ciclidina	7 %.
1	CD 20 NEGATIVO.	7 %.

Fuente : Hojas de registro y reporte de inmunohistoquímica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo IV.

Nombre de pacientes.	Diagnóstico Histopatológico.
Sánchez Alfredo Margarito.	Linfoma No Hodgkin de grado intermedio de malignidad (Ganglio submandibular).
Monroy López Raymunda.	LNH difuso de linfocitos pequeños. Grado intermedio de malignidad. (Ganglio linfático submandibular)
Montes de Oca Bustos Graciela.	LNH. Tipo difuso de Linfocitos pequeños y grandes hendidos y no hendidos.Gdo. Inter. de malignidad (Ganglio submandibular)
Marquez Ruzmtez Javier.	LNH. Difuso de células pequeñas y grandes hendidas. Grado intermedio de malignidad. (Ganglio cervical)
Miguel Alvear Olea.	LNH. Difuso de Linfocitos pequeños. Grado intermedio de malignidad. (Ganglio de cadena vugular)
Arteaga Méndez Elias.	LNH. De tipo difuso predominantemente de células grandes. Grado intermedio de malignidad (Gang. lingual derecho).
Carrera García Sara.	LNH De tipo difuso de células grandes hendidas. Grado intermedio de malignidad (Ganglio vugular derecho).
Silva Mondragón Luis.	LNH. De Linfocitos grandes hendidos. Grado intermedio de malignidad (Ganglio Linfático retroperitoneal).
Hernandez Elcazin.	LNH. De linfocitos pequeños y grandes hendidos y no hendidos. Grado intermedio de malignidad. (Ganglio cervical)
Loeza Sánchez salomon.	LNH. Tipo difuso de células pequeñas. Grado intermedio de malignidad. (Biopsia de ganglio cervical)
Pulma Suárez Güdelio.	LNH de Linfocitos grandes hendidos, de grado intermedio de malignidad. (Biopsia de conjuntiva).
Cano Grande Gerardo.	LNH de Linfocitos grandes hendidos. Grado intermedio de malignidad. (Anillo de Waldeyer)

Fuente . Hojas de registro y reporte histopatológico.

TESIS CON
FALLA DE NGEN