



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE. DR. "ANTONIO FRAGA MOURET"

TÍTULO

FRECUENCIA DE LA EXPRESIÓN DEL CD20 EN EL LINFOMA DE
HODGKIN Y EL IMPACTO EN LA SOBREVIVENCIA

PRESENTA:

DRA. JAZMÍN ITZAYANA SALAZAR LEAL

PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:
ANATOMÍA PATOLÓGICA

ASESORES:

DRA. ELSA ACOSTA JIMÉNEZ
DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES MACÍAS CLAVIJO



CIUDAD DE MÉXICO 2024



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.

DRA. MARÍA DEL ROSARIO MORA CAMPOS
PROFESOR Y TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA

DRA. MARÍA DE LOS ANGELES MACÍAS CLAVIJO
TUTORA DE TESIS

DRA. JAZMÍN ITZAYANA SALAZAR LEAL
MÉDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

No. DE REGISTRO DE PROTOCOLO

R-2022-3501-023

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SIGLAS

LH	Linfoma de Hodgkin
LHc	Linfoma de Hodgkin clásico
NLPHL	Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico
NSHL	Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular
MCHL	Linfoma de Hodgkin celularidad mixta
LRHL	Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos
LDHL	Linfoma de Hodgkin depleción linfocítica
HRS	Hodgkin Reed Sternberg
VEB	Virus Epstein Barr
IHQ	Inmunohistoquímica

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SIGLAS	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ANEXOS	32

RESUMEN

FRECUENCIA DE LA EXPRESIÓN DEL CD20 EN EL LINFOMA DE HODGKIN Y EL IMPACTO EN LA SOBREVIDA

Macías Clavijo MA*, Acosta Jiménez E*, Salazar Leal JI**

Médico Anatomopatóloga *, Médico residente de Anatomía Patológica**

OBJETIVOS: Determinar la frecuencia de expresión del CD20 en el Linfoma de Hodgkin y el impacto en la sobrevida.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, abierto en pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin del 1 de julio de 2017 al 30 de junio de 2022, con valoración de características histopatológicas y de inmunohistoquímica enfocados en la expresión de CD20 y la sobrevida de los pacientes.

RESULTADOS: Se analizaron un total de 269 casos. De los casos 56.1% fueron hombres y 43.9% mujeres, con 46.5% de los casos correspondientes a pacientes mayores de 41 años. El subtipo histológico predominante fue NSHL con 62.1% de los casos. Los estadios III y IV representaron 65.4%, y los sitios de afección extraganglionar más frecuentes fueron: médula ósea, pulmón e, hígado. La frecuencia de expresión de CD20 fue del 18.5%. Del total de los casos 10.4% fallecieron.

DISCUSIÓN: El pronóstico asociado a la expresión de CD20 en el LH ha llegado a diferentes conclusiones, en la literatura. En nuestro estudio encontramos diferencia significativa ($<.001$) entre los pacientes con CD20 positivo y negativo, con respecto a las defunciones con una proporción de 20% vs 8% respectivamente.

CONCLUSIÓN: El 42.2% de los casos de ganglio linfáticos analizados en CMN La Raza corresponden a linfomas, de los cuales 10.3% son Linfoma de Hodgkin. Los pacientes con expresión de CD20 presento mayor mortalidad, es necesario investigar más estos casos y la respuesta a terapias anti CD20.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin, expresión de CD20, sobrevida.

ABSTRACT

FREQUENCY OF CD20 EXPRESSION IN HODGKIN LYMPHOMA AND IMPACT ON SURVIVAL

Macías Clavijo MA*, Acosta Jiménez E*, Salazar Leal JI**

Medical Anatomopathologist *, Resident Medical Anatomy Pathology **

OBJECTIVE: To determine the frequency of expression of CD20 in Hodgkin's Lymphoma and its impact on survival.

MATERIAL AND METHODS: This is an observational, descriptive, retrospective study, opened to patients with the diagnosis of Hodgkin's Lymphoma from July 1, 2017 to June 30, 2022, with assessment of histopathologic and immunohistochemical characteristics, focused on the expression of CD20 and on the patients' survival.

RESULTS: A total of 269 cases were analyzed. Of these, 56.1% were males and 43.9% females, with 46.5% of cases corresponding to patients over 41 years of age. The predominant histologic subtype was NSHL (62.1%) of cases. Stages III and IV represented 65.4%. The most affected extranodal sites were bone marrow, lung and liver. The frequency of expression of CD20 was 18.5%. Of the total amount of cases, 10.4% died.

DISCUSSION: The literature reports different conclusions on the prognosis related to the expression of CD20 in Hodgkin's Lymphoma. In our study we found significant difference ($< .001$) among patients with CD20 positive and negative in relation to deaths, with a proportion of 20% versus 8% respectively.

CONCLUSION: Of all cases of lymph nodes found at the National Medical Center La Raza, 42.2% corresponded to lymphomas. Of these, 10.3% demonstrated Hodgkin's Lymphoma. Patients with CD20 expression presented higher mortality. Further investigation of these cases as well as their response to anti-CD20 treatments is needed.

KEY WORDS: Hodgkin's lymphoma, CD20 expression, survival.

INTRODUCCIÓN

La incidencia general del Linfoma de Hodgkin (LH) tiene una incidencia media anual ajustada por edad en poblaciones de ascendencia europea de ~2 a 3 por cada 100 000 individuos y una mortalidad 0,7 / 100 000 por año ⁽¹⁾; afecta principalmente a adultos jóvenes (de 15 a 34 años) ⁽²⁾. Mientras que en el Linfoma de Hodgkin subtipo celularidad mixta (MCHL) como en el de depleción linfocítica (LDHL) tiene dos picos, en niños (<15 años) y adultos mayores (\geq 60años) con una alta prevalencia de Virus Epstein Barr (VEB) hasta en un 70% ⁽³⁾, se asocian a un nivel socioeconómico bajo, pacientes VIH, etnia no europea y sexo masculino. ⁽⁴⁾

La presentación clásica del LH es una linfadenopatía indolora, generalmente cervical y / o supraclavicular con diseminación ordenada de la enfermedad de un grupo de ganglios linfáticos a otro, finalmente llega al bazo, y luego se disemina a depósitos extraganglionares en la médula ósea, huesos, pulmones y el hígado, y por el desarrollo de síntomas B con enfermedad avanzada como; fiebre, pérdida involuntaria de más del 10% del peso corporal durante 6 meses y fatiga están presentes en el 25% de los pacientes y tienen valor pronóstico. ⁽⁵⁾ Las células malignas de Hodgkin Reed-Sternberg (HRS), y su origen sigue siendo controvertido. Las células HRS parecen originarse en centros germinales, la presencia de expresión de CD20 en LH predominantemente de linfocitos y algunas presentaciones de LH clásico apoyan la hipótesis de que las células HRS se derivan de las células B del centro germinal en la etapa de centroblastos⁽⁶⁾. Los estudios genéticos con ARNm y ADN demuestran reordenamiento de genes de inmunoglobulina y presencia de mutaciones en regiones variables de cadena pesada de inmunoglobulina. También se han informado reordenamientos clonales raros de genes que codifican el receptor de células T, lo que sugiere que una proporción muy pequeña de casos se superponen con linfomas de células T a nivel molecular ⁽⁷⁾. La evaluación diagnóstica del linfoma de Hodgkin se basa en una biopsia por escisión de todo un ganglio linfático afectado. Utilizando tejido fijado en formalina e incluido en parafina, se determina la morfología celular con tinción con hematoxilina-eosina, y se determina el fenotipo de las células neoplásicas y de

fondo utilizando tinción inmunohistoquímica para varios marcadores ⁽⁸⁾. Los marcadores esenciales para evaluar son: CD3, CD15, CD20, CD30, CD45, la proteína PAX5, la región codificadora de Epstein-Barr (EBER) y la proteína de membrana latente de Epstein-Barr 1 (LMP1) ⁽⁹⁾. Se reconocen dos tipos principales: el Linfoma Hodgkin clásico (LHc), aproximadamente el 90% de los casos, y linfoma Hodgkin nodular de predominio linfocítico (NLPHL) que representa ~10%. ⁽¹⁰⁾

El LHc se subdivide en cuatro subtipos histológicos, en función de las características morfológicas de las células tumorales y la composición del infiltrado de células inmunitarias reactivas; esclerosis nodular (NSHL), celularidad mixta (MCHL), rico en linfocitos (LRHL) y depleción linfocitaria (LDHL), y en el 5% de los pacientes no se puede especificar el subtipo ⁽¹¹⁾. El NSHL, se caracteriza histológicamente por la presencia de nódulos con esclerosis, células HRS y otras células tumorales con morfología lacunar, con un microambiente que contiene células inflamatorias, incluidas células T reactivas y células B, granulocitos, histiocitos y células fibroblásticas, rodeado de cantidades variables de bandas de colágeno ⁽¹²⁾. Alrededor del 20 al 25% de los pacientes con LHc tienen MCHL que se caracteriza por células HRS diagnósticas en un microambiente inflamatorio mixto con escasa esclerosis, solo el 3-5% de los pacientes con LHc tienen LRHL ⁽¹³⁾. Se parece morfológicamente a la NLPHL, sobre la base de su patrón de crecimiento nodular frecuente y su riqueza de linfocitos. El subtipo menos común el LDHL, es rico en células HRS, que residen dentro de un microambiente desprovisto de linfocitos no neoplásicos y caracterizada por fibrosis difusa ⁽¹⁴⁾. Una minoría de pacientes ~10% presenta linfoma Hodgkin nodular de predominio linfocítico (NLPHL), en el que un microambiente de linfocitos maduros está marcado por células malignas (LP), subdividido en seis patrones morfológicos. ⁽¹⁵⁾

Las células HRS son casi invariablemente muy positivas para CD30, mientras que la expresión de CD15 es variable, pero está presente en al menos el 75% al 85% de los pacientes ⁽¹⁶⁾. Los marcadores del linaje B tales como CD20, CD19 y CD79a generalmente están regulados a la baja en las células HRS, pero la expresión del factor de transcripción PAX5 específico de las células B generalmente se retiene

(17). Otros marcadores como MUM1, CD138, LMP1, PRDM1 se expresan de manera variable (18). El antígeno CD20 es una fosfoproteína glicosilada transmembrana altamente hidrófoba de ~35 kd codificados en humanos por el gen MS4A1. (19) El CD20 se encuentra en células B maduras sanas ya en la fase pro-B, así como en la leucemia linfocítica crónica, NLPHL y en algunos casos de LHc (20). Tiene un papel específico en la regulación de la diferenciación y crecimiento de las células B a través de la activación de varias vías (21). A pesar de originarse a partir de células B, las células HRS solo expresan CD20 en el 11-35% en algunos estudios (22) y en otros del 5% al 58% (23).

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna altamente curable, sin embargo, alrededor del 34% de los pacientes con enfermedad avanzada y el 15% de aquellos con enfermedad temprana experimentan una recaída después del tratamiento, y muchos sobrevivientes a largo plazo sufren los efectos tardíos de excesivamente tóxicos.(24) En los últimos años, se han identificado varios antígenos y receptores, de particular interés es el antígeno CD20, porque se expresa principalmente en el LH no clásico, en una fracción de las células HRS y también en las células B reactivas benignas del microambiente. (25) En esta población, los MAb anti-CD20 son, por tanto, es una estrategia de intervención lógica, además se asocian con una baja toxicidad y el LHc tiene un pronóstico excelente, con una remisión a largo plazo del 70-80% después de los tratamientos actuales; el 20-30% restante de los pacientes no se cura con las terapias convencionales y finalmente muere a causa de la enfermedad. (26) El determinar CD20 en LH no clásico es asociado a recaídas frecuentes y el riesgo de transformación a Linfoma de alto grado (Linfoma difuso de células grandes). (27) Por tal motivo en este estudio se pretende estudiar la expresión de CD20 en Linfoma de Hodgkin en las distintas variantes y determinar su comportamiento biológico.

La expresión del antígeno de superficie CD20 en el Linfoma de Hodgkin ha sido sumamente controvertido, tanto por su relación a factores pronósticos, así como por su potencial papel como diana terapéutica, ya que representa un campo aún explorado, como las terapias anti-Cd20 (Rituximab) que están asociadas a baja

toxicidad relacionadas al tratamiento, por lo que se han convertido en agentes atractivos para usarse en contextos como Linfoma de Hodgkin. La información en los diversos estudios realizados señala una gran variabilidad de acuerdo a la población estudiada y no existen informes concluyentes, posiblemente se deba a problemas de muestreo o pueden reflejar particularidades geográficas. Por lo que el estudio en la frecuencia de la expresión en esta patología y en uno de los hospitales más grandes de la Ciudad de México y de alta concentración como lo es el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza es necesario tratar de establecer datos del comportamiento biológico, y epidemiológico que contribuyan a estandarizar la terapéutica en la población latina. El presente estudio pretende enfocarse en la expresión del CD20 en los diferentes tipos histológicos y en los dos picos de presentación de esta enfermedad en adolescentes y adultos, para lograr determinar la frecuencia de dicha expresión, las características y evolución clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional “La Raza”, fue un estudio retrospectivo, abierto, observacional, descriptivo y comparativo del periodo comprendido de 01 de julio de 2017 al 30 de junio de 2022. Se revisaron todos los estudios de ganglio linfático de biopsias, quirúrgicos y revisión de laminillas de pacientes con el diagnóstico de linfoma y se seleccionaron todos los casos correspondientes a diagnóstico histopatológico de Linfoma de Hodgkin, se reevaluaron utilizando el microscopio LEICA DM500, inicialmente con tinción rutinaria “Hematoxilina & Eosina” (H&E), posteriormente se corroboraron con las reacciones de inmunohistoquímica: CD30, CD15, CD20, CD45, Fascina, EBER, LMP-1. Se solicitó inmunomarcaje a los casos que no contaban con estas reacciones o aquellos con el panel incompleto. Para el diagnóstico morfológico y la inmunoexpresión se utilizaron criterios previamente establecidos en la literatura y que se muestran en el **ANEXO 1 a 4**, se excluyeron aquellos casos con inmunofenotipo no concluyente o correspondientes a otros linfomas. De las solicitudes histopatológicas se obtuvieron los datos demográficos de los pacientes y de los expedientes del archivo clínico electrónico, los tratamientos utilizados y los estudios de laboratorio como de imagen, datos que se usaron para determinar estadio y factores pronósticos, **ANEXO 5 y 6**. Los datos se recopilaron en una hoja de captura **ANEXO 7**. Se clasificaron en subtipos de acuerdo a sus características histológicas y se agruparon los casos de acuerdo a su expresión de CD20 en positivos y negativos.

Se tomaron fotomicrografías con la cámara LEICA ICC50HD a amplificación original de 100X, 200X y 630X, los datos obtenidos se vaciaron en un formulario de Excel con decodificación para su análisis estadístico.

El análisis estadístico descriptivo se realizó en STATA 16, se calcularon estadísticos de tendencia central para las variables cuantitativas y se resumieron las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes.

Se empleó la prueba estadística t de Student y la prueba de U de Mann-Whitney, dependiendo de las distribuciones de las variables cuantitativas. Para evaluar si existen diferencias significativas entre las variables cualitativas se empleó Chi-cuadrada (X^2) con un valor de $p < 0.05$ para significancia estadística. Se utilizó un modelo de Kaplan-Meier para valorar la sobrevida.

RESULTADOS

En un periodo de cinco años (comprendido entre 1 de julio de 2017 al 30 de junio de 2022) del archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital “Dr Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza, se revisaron un total de 7154 reportes de ganglio linfático entre biopsias, quirúrgicos y revisión de laminillas, de los cuales se obtuvieron 3023 reportes que correspondieron a diagnóstico de linfoma. Se obtuvieron 312 casos (4.3% del total de los reportes) correspondientes a 10.3% de los diagnosticados como Linfoma de Hodgkin. Todos ellos cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Posterior a la revisión de la información, fueron excluidos y eliminados un total de 43 casos que ya no se contaba con el material, obteniendo un total de 269 casos con Linfoma de Hodgkin disponibles para realizar el análisis planteado en la metodología. Véase **Tabla 1**.

Tabla 1. Casos con Linfoma de Hodgkin diagnosticados de 2017 a 2022

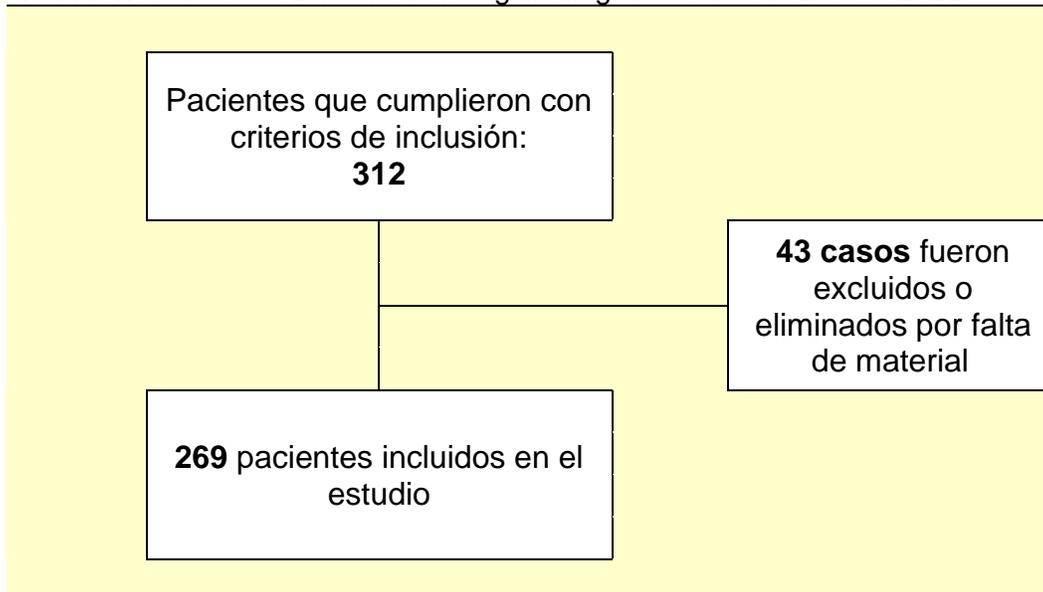
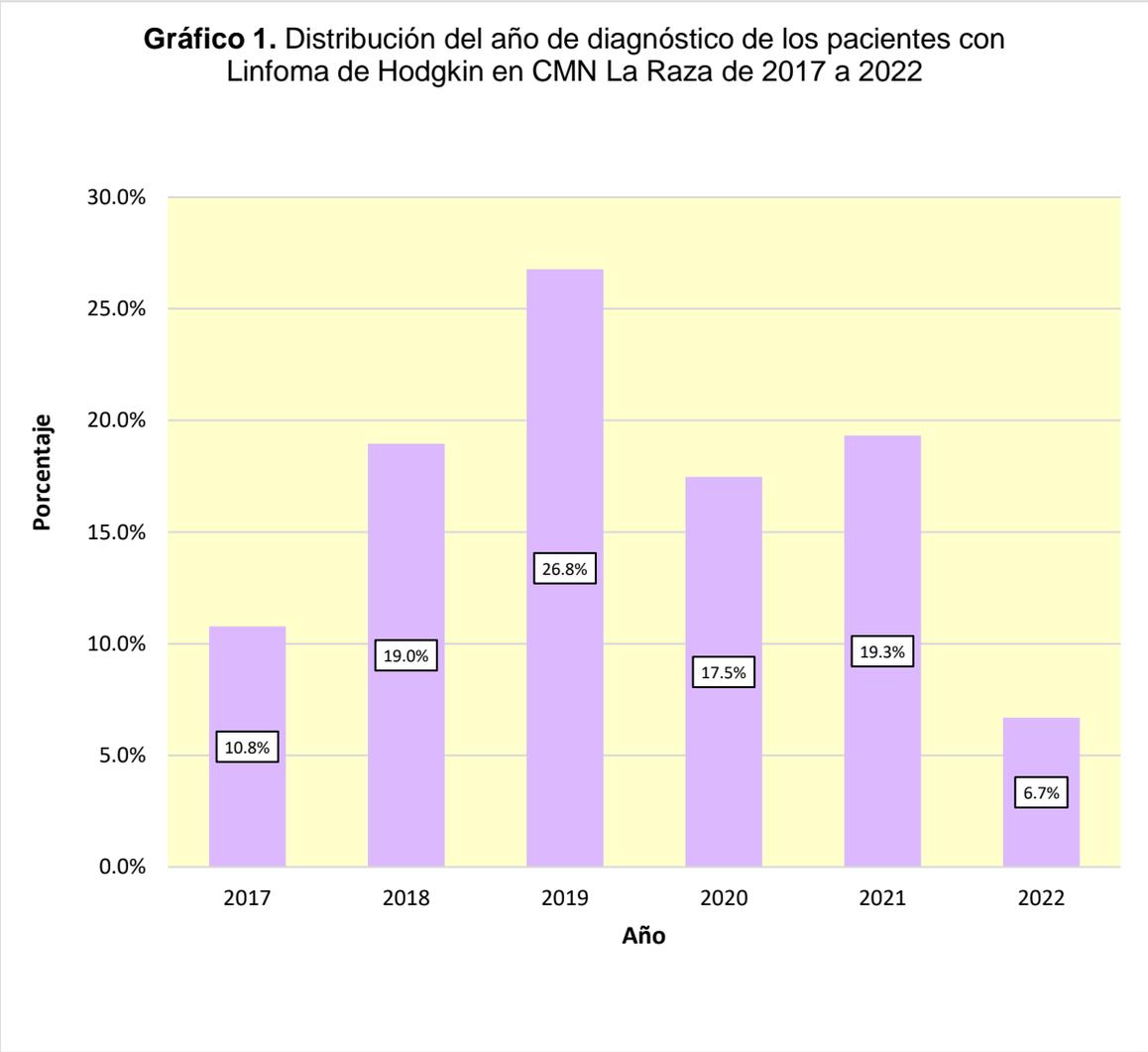


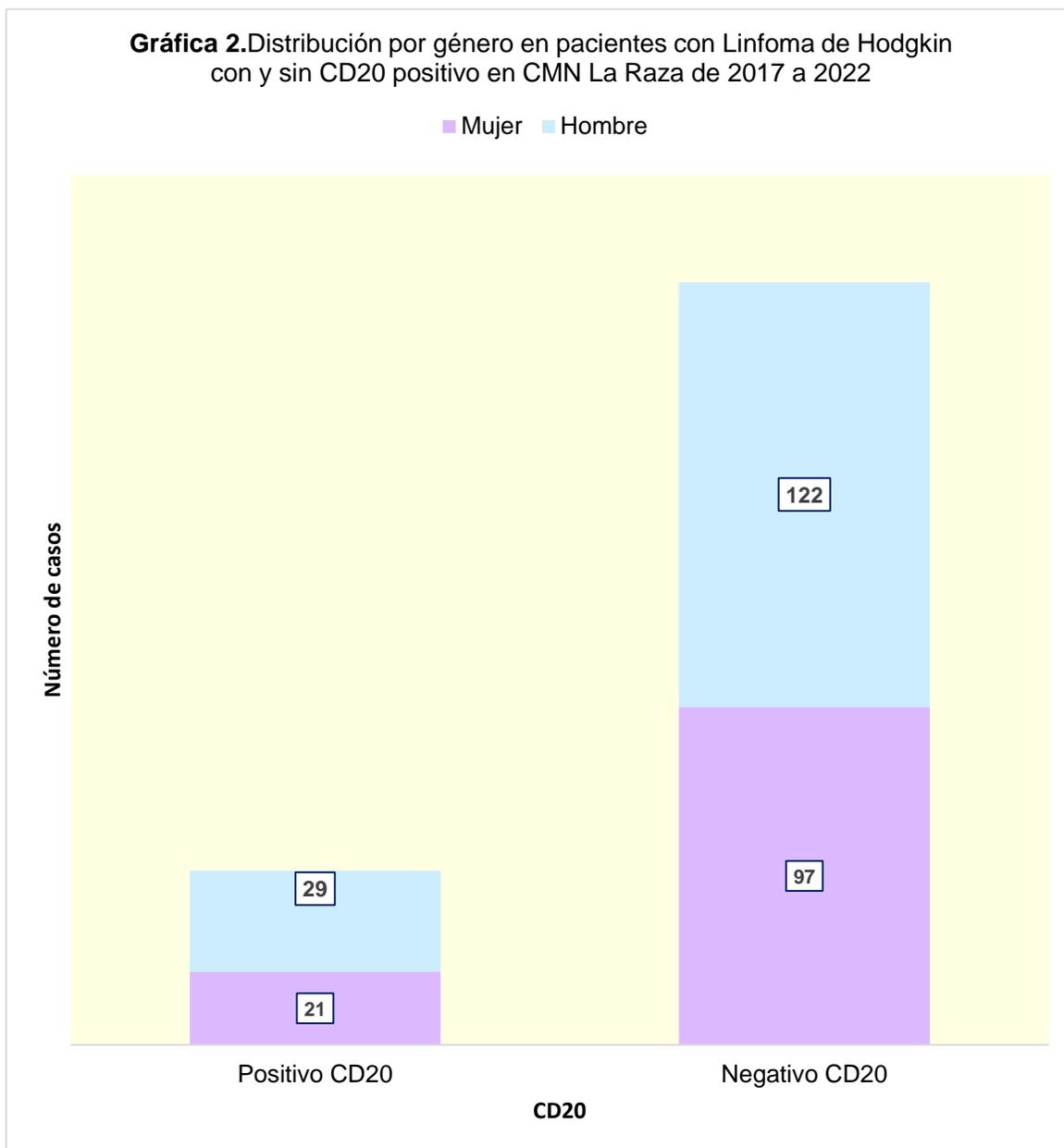
Tabla1. Se observan el total de casos al excluir los que no cumplen los criterios.

La distribución por año de diagnóstico de los pacientes con Linfoma de Hodgkin de 2017 a 2022 se observa en el **Gráfico 1**, la disminución de casos en 2020 y 2021 con respecto al 2019 puede ser consecuencia de las restricciones asociadas a la Pandemia por Covid-19.



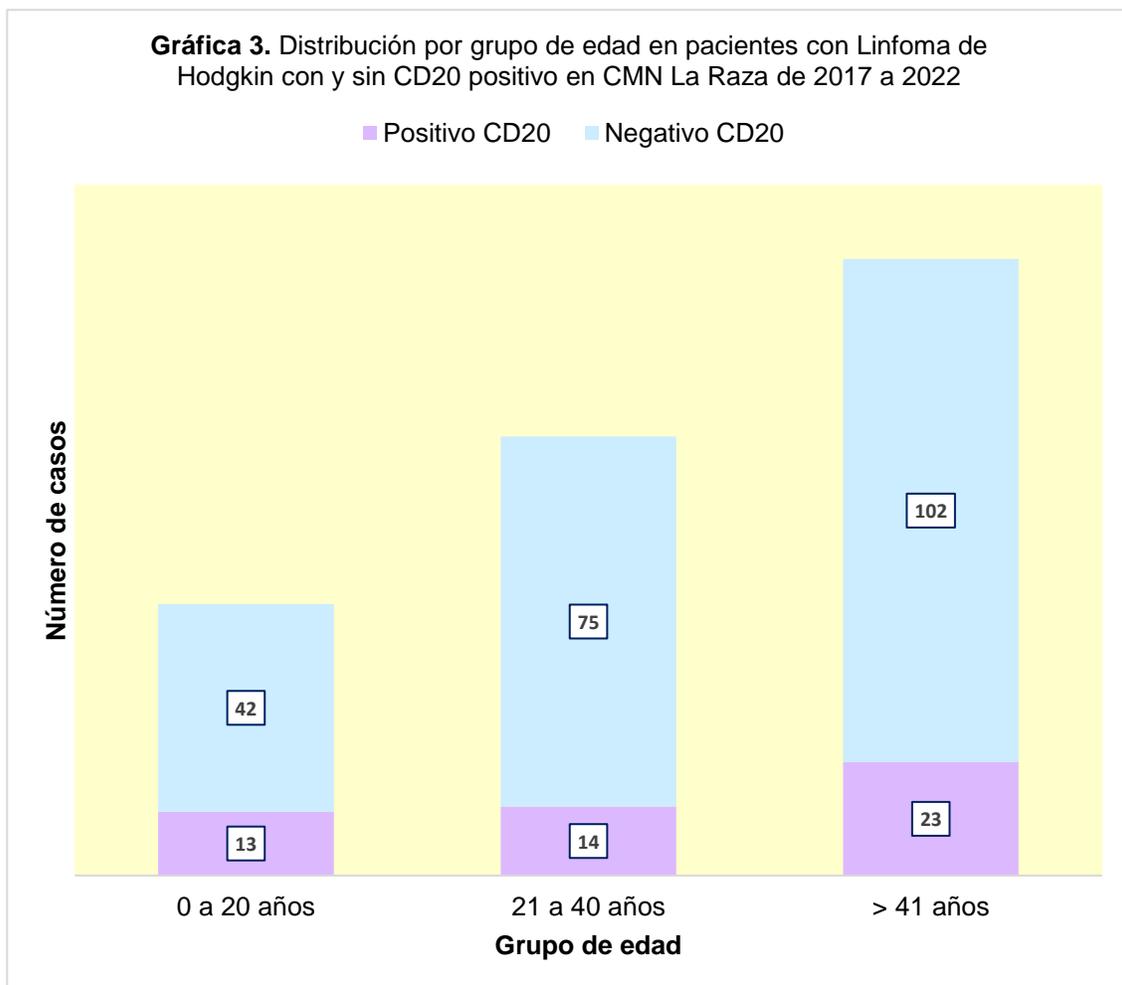
Gráfica 1. Se observa que el año con mayor número de casos reportados fue el 2019 con 72 casos (26.8%), mientras que el año con menos registros es 2022 con 18 casos (6.7%) considerando que solo representa la mitad del año

Respecto a la distribución por género, la mayor proporción de casos con Linfoma de Hodgkin se observó en los hombres con 151 casos (56.1%) y 118 casos (43.8%) en mujeres. De los 269 pacientes, 50 (18.5%) fueron positivos a CD20 y 219 (81.4%) fueron negativos a CD20. Véase **Gráfico 2**.



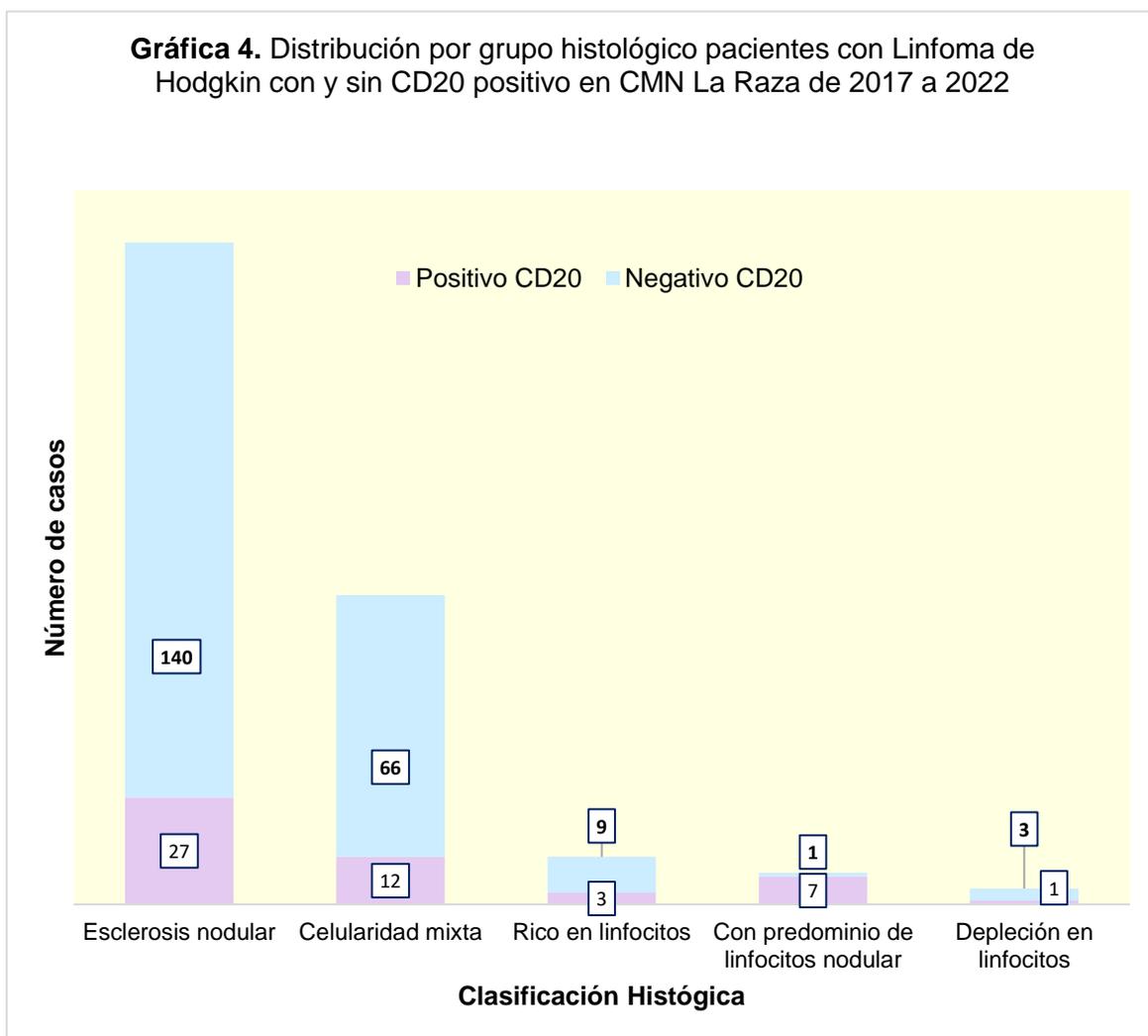
Gráfica 2. Se observa en los hombres una mayor proporción en los casos positivos a CD20, con 29 casos (58.0%), en comparación con las mujeres con 21 casos (42%) positivos.

La enfermedad de Hodgkin tuvo una distribución de 3 a 93 años con una media de 40.1 años, la mayor proporción de pacientes estudiados se concentra en el grupo de más de 41 años con 125 pacientes (46.5%). En la **Gráfica 3** se observa la distribución por grupo de edad con y sin C20 positivo.

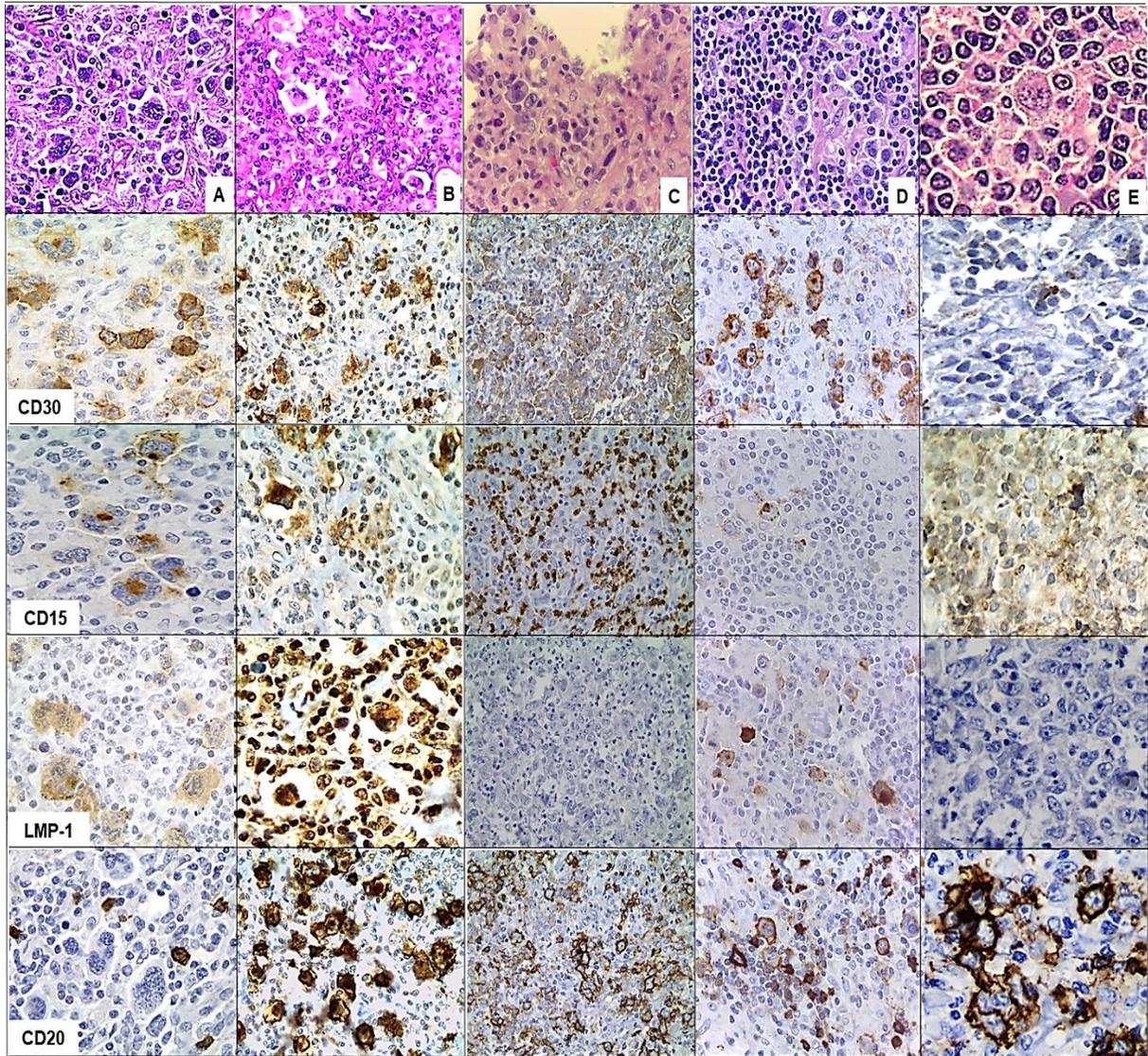


Gráfica 3. Se observa la distribución por grupo de edad en pacientes con Linfoma de Hodgkin con y sin C20 positivo, del grupo de más de 41 años corresponde a 125 pacientes (46.5%), de los cuales 102 (37.9%) casos fueron negativos y 23 (8.5%) positivos a CD20

Respecto a la distribución por variantes histológicas, la mayor proporción de casos con Linfoma de Hodgkin fue el subtipo clásico esclerosis nodular, con 167 casos (62.1%), seguido celularidad mixta con 78 casos (29.0%), rico en linfocitos con 12 casos (4.5%), el nodular de predominio linfocítico con 8 casos (3.0%) y depleción de linfocitos con 4 casos (1.5%). Véase **Gráfica 4** y **Figura 1**.



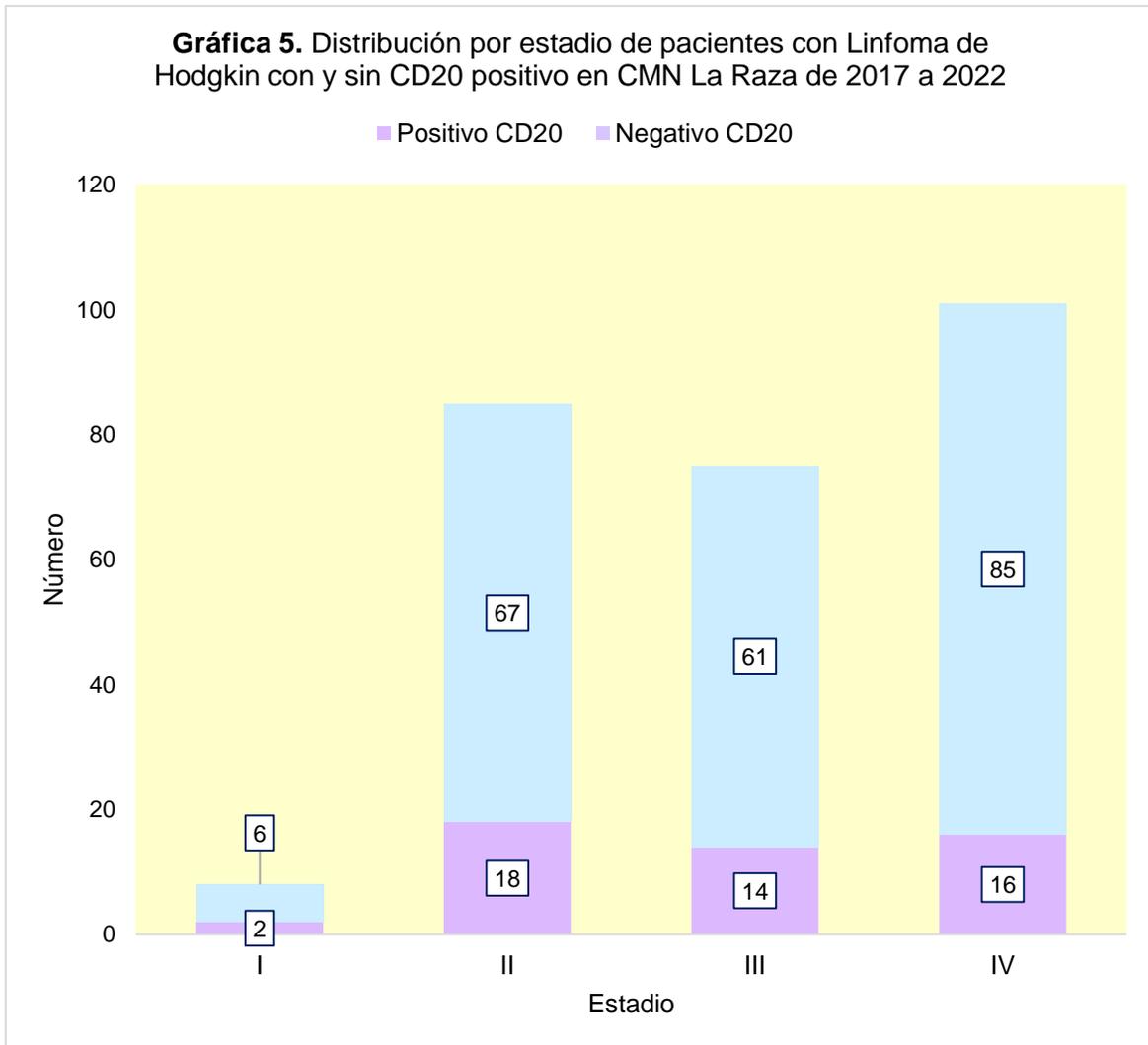
Gráfica 4. Se observa el número de casos por variante, en los casos del Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico siete de ocho casos (87.5%) fueron positivos a CD20.



Tomado del Departamento de Anatomía Patológica UMAE CMN La Raza

Figura 1. Subtipos del Linfoma de Hodgkin con inmunoexpresión (A) LH clásico subtipo esclerosis nodular, (B) LH clásico subtipo celularidad mixta, (C) LH clásico subtipo depleción linfocítica, (D) LH clásico subtipo rico en linfocitos, (E) LH nodular de predominio linfocítico.

En la **Gráfica 5** se muestran distribución por estadio de los pacientes con Linfoma de Hodgkin con y sin CD20 positivo en el periodo establecido. No existen diferencias en las frecuencias entre los diferentes estadios y los casos con y sin CD20 positivo.



Gráfica 5. La mayor proporción de los casos se encuentran en estadio IV con 101 casos (37.5%) de los 269 casos, seguido de estadio II con 67 casos (24.9%), el estadio III con 61 casos (22.7%) y finalmente 6 casos (2.2%) en el estadio I.

En la **Tabla 2** se pueden observar las características clínico epidemiológicas de los casos estudiados de 2017 a 2022 con Linfoma de Hodgkin, y los cuales fueron clasificados considerando si los resultados obtenidos se reportaron como positivo o negativo a CD20.

Existe diferencia estadísticamente significativa ($<.001$) en la presentación de casos con Linfoma de Hodgkin de acuerdo con la clasificación de la variable, lo cual podría interpretarse como que cierta variante podría conferir mayor expresión de CD20. Como antes se mencionó, del total de los casos de la variante nodular de predominio linfocítico el 87.5% expresaron CD20.

Respecto a las defunciones se observa una diferencia significativa ($<.001$) entre los pacientes con CD20 positivo y negativo, es decir, existen diferencias en la presentación, observando una mayor proporción de muertes en pacientes con CD20 positivo (20%), en comparación con el 8% reportado en aquellos pacientes que tuvieron CD20 negativo.

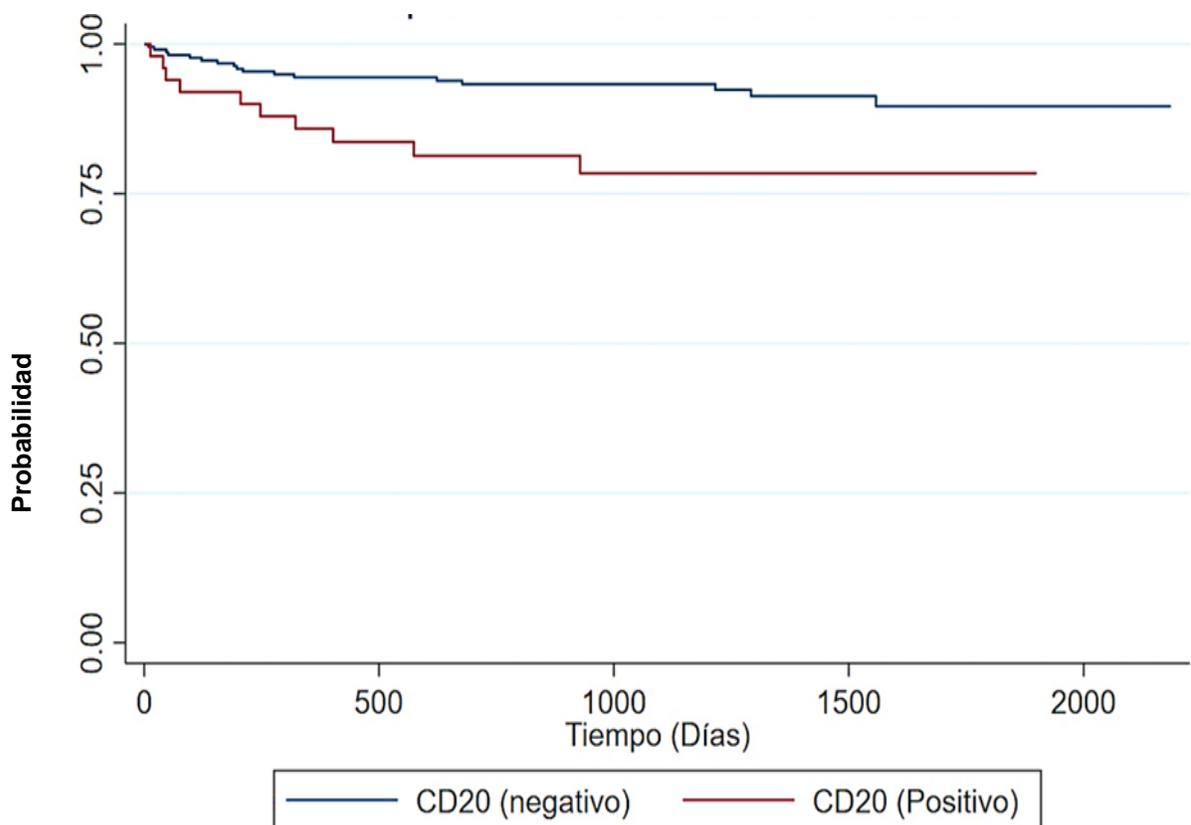
El promedio de sobrevida en días en pacientes con CD20 positivo es de 989 días, lo cual es menor en comparación con los pacientes con CD20 negativo, donde es de 1081 días.

Tabla 2. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin de 2017 a 2022.

	Total N= 269		Positivos CD20 N= 50		Negativos a CD20 N= 219		P
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Edad							
0 a 20 años	55	20.4%	13	26.0%	42	19.2%	
21 a 40 años	89	33.1%	14	28.0%	75	34.2%	
> 41 años	125	46.5%	23	46.0%	102	46.6%	> 0.05
Genero							
Mujer	118	43.9%	21	42.0%	97	44.3%	
Hombre	151	56.1%	29	58.0%	122	55.7%	> 0.05
Tipo de muestra							
Biopsia	57	21.2%	11	22.0%	46	21.0%	
Quirúrgico	17	6.3%	6	12.0%	11	5.0%	
Revisión de laminillas	195	72.5%	33	66.0%	162	74.0%	> 0.05
Variantes histológicas							
Esclerosis nodular	167	62.1%	27	54.0%	140	63.9%	
Celularidad mixta	78	29.0%	12	24.0%	66	30.1%	
Rico en linfocitos	12	4.5%	3	6.0%	9	4.1%	
Depleción en linfocitos	4	1.5%	1	2.0%	3	1.4%	
Nodular de predominio linfocítico	8	3.0%	7	14.0%	1	0.5%	<.001
Resultados de laboratorio							
Promedio de leucocitos	8003.7	-	8903.9	-	7798.1	-	
Promedio de VSG	3.7	-	2.5	-	4.0	-	
Promedio de DHL	274.2	-	268.1	-	275.6	-	
Promedio de albúmina	3.1	-	3.0	-	3.1	-	
Promedio de hemoglobina	12.0	-	11.7	-	12.1	-	
Resultados de TAC							
Promedio de ganglio más grande	64.4	-	67.1	-	63.8	-	> 0.05
Promedio de número de cadenas ganglionares afectadas	3.6	-	3.6	-	3.7	-	
Afección extraganglionar							
Médula ósea	54	52.4%	9	18.0%	45	20.5%	> 0.05
Mama	1	1.0%	0	-	1	0.5%	> 0.05
Pulmón	39	37.9%	7	14.0%	32	14.6%	> 0.05
Piel	4	3.9%	1	2.0%	3	1.4%	> 0.05
Bazo	14	13.6%	2	4.0%	12	5.5%	> 0.05
Hígado	35	34.0%	7	14.0%	28	12.8%	> 0.05
Pleura	6	5.8%	1	2.0%	5	2.3%	> 0.05
Glándula salival	1	1.0%	0	0.0%	1	0.5%	> 0.05
Riñón	3	2.9%	0	0.0%	3	1.4%	> 0.05
Tiroides	1	1.0%	0	0.0%	1	0.5%	> 0.05
Páncreas	1	1.0%	0	0.0%	1	0.5%	> 0.05
Intestino delgado	1	1.0%	0	0.0%	1	0.5%	> 0.05
Estadios							
I	8	3.0%	2	4.0%	6	2.7%	
II	85	31.6%	18	36.0%	67	30.6%	
III	75	27.9%	14	28.0%	61	27.9%	
IV	101	37.5%	16	32.0%	85	38.8%	
Síntomas B							
	222	82.5%	44	88.0%	178	81.3%	> 0.05
Defunción							
No	149	55.4%	22	44.0%	127	58.0%	
Si	28	10.4%	10	20.0%	18	8%	
No se sabe	92	34.2%	18	36.0%	74	34%	<.001
VIH y sida							
	18	6.7%	2	4.0%	16		> 0.05
Promedio días de sobrevida							
	1064	-	989	-	1081	-	<.001

La tasa de supervivencia se estimó en base al modelo de Kaplan-Meier, podemos observar la comparación entre los pacientes con Linfoma de Hodgkin con y sin CD20 positivo, en ambos grupos la probabilidad de supervivencia va disminuyendo a lo largo del tiempo, sin embargo, esta disminución es más pronunciada en los pacientes con CD20 positivo desde el comienzo y a lo largo de todo el estudio.

Gráfica 6. Estimación supervivencia con modelo de Kaplan-Meier en pacientes con Linfoma de Hodgkin con y sin C20 positivo en CMN La Raza de 2017 a 2022



Gráfica 6. Podemos observar la comparación entre los pacientes con Linfoma de Hodgkin con y sin CD20 positivo, destacando que la probabilidad de supervivencia en los pacientes con CD20 positivo (línea roja) es menor en comparación con aquellos pacientes con CD20 negativo (línea azul).

DISCUSIÓN

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna altamente curable, sin embargo, alrededor del 34% de los pacientes con enfermedad avanzada y el 15% de aquellos con enfermedad temprana experimentan una recaída después del tratamiento, y muchos sobrevivientes a largo plazo sufren los efectos tardíos de excesivamente tóxicos. En los últimos años, se han identificado varios antígenos y receptores, de particular interés es el antígeno CD20, su expresión en el Linfoma de Hodgkin ha sido sumamente controvertido, tanto por su relación a factores pronósticos, así como por su potencial papel como diana terapéutica, es por ello que este estudio pretendió enfocarse en la frecuencia de expresión del CD20 en la población mexicana, así como su relación a la sobrevida de estos pacientes. Al ser nuestra unidad un centro de concentración permitió analizar una cantidad considerable de casos de Linfoma de Hodgkin, véase **ANEXO 8**. Nuestros resultados arrojaron que los grupos de edad afectados del grupo de 15 a 35 años representaron 31%, los menores de 15 años 12%, los mayores de 35 años 57% y específicamente el grupo mayor de 60 años 19%, observando un claro predominio en población adulta, el grupo de edad más afectado de acuerdo a la literatura por Linfoma de Hodgkin clásico y no clásico en general es de los 15 a 34 años ⁽²⁾, en otros grupos poblacionales con alta incidencia de VEB se mencionan dos picos, en niños (< 15 años) y adultos mayores (\geq 60años) ⁽³⁾, con ligero predominio en el género masculino 55% ⁽²¹⁾. Con respecto al género se observó un ligero predominio en hombres con 56% correspondiendo a lo reportado en la literatura. La asociación con el VEB se estableció mediante la expresión de LMP-1, la cual se presentó en el 51% de nuestros casos, con respecto a está, en la bibliografía se menciona que es variable de acuerdo al tipo histológico y a la población estudiada, siendo tan baja como del 5% hasta de 100% en países pobres ⁽⁸⁾. La presencia de síntomas B se presentó en 82.5% de los casos. Aproximadamente 90% de los LH son tipo clásico y solo 10% son de tipo nodular de predominio linfocítico ⁽⁸⁾, del total de nuestros casos solo hallamos 8 casos reportados de NLPHL (3%). Si bien en la mayoría de la literatura se menciona como un linfoma de buen pronóstico y diagnosticado en gran

número de los casos en estadios I o II ⁽³⁾, nosotros encontramos 65% de los pacientes en estadios III o IV, con 55.4% de casos en remisión completa y seguimiento, 34.2% con pérdida de seguimiento y 10.4% de defunciones totales con una sobrevivida promedio a 35 meses. La presencia de la expresión de CD20 en células de Reed Sternberg en Linfoma de Hodgkin es variable se ha presentado en 5% a 58% de los casos ^(9, 23) en algunos estudios, en 11% a 35% en otros ⁽²²⁾, con una media del 20% ^(6, 21). En un estudio amplio de 598 pacientes por Bassidakis *et al* en 2002 encontraron expresión en 22% de los casos de LH ⁽¹²⁾. En nuestro estudio, se valoró la expresión en la totalidad de la membrana, la intensidad y que esta se expresará en >10% de las células neoplásicas. La frecuencia de expresión de CD20 en la población estudiada en el CMN La Raza en un periodo de 5 años fue de 18.5% correspondiendo a 50 de 269 casos de recién diagnóstico, correspondiendo al porcentaje encontrado en otras poblaciones y ligeramente por debajo de nuestra hipótesis.

El pronóstico asociado a la expresión de CD20 en el LH se ha estudiado de diversas formas en varios estudios en los cuales se ha llegado a diferentes conclusiones. Strati y *cols* en el 2019 ⁽²²⁾ observó mejoría en la supervivencia a 3 años en aquellos pacientes a los que se les agregaba rituximab en grupo expresor de CD20, pero a la vez ésta no afectó la supervivencia libre de eventos con respecto al grupo sin adición de rituximab, cabe destacar que su estudio fue limitado por el tamaño de la población. Elsayed *et al* en 2019 realizó un estudio similar en un periodo mucho más amplio de tiempo, encontrando una tasa de defunción a las 24 meses del 5% en CD20 positivos y 9% en los negativos, sin una diferencia significativa en la supervivencia general ⁽⁹⁾. En el caso de Abuelgasi, *et al* en 2021 ⁽²¹⁾ no encontraron diferencias importantes de las características clínicas del grupo positivo y negativo a CD20, al igual que no observaron diferencias significativas en tratamiento empleado en ambos grupos, cabe destacar que la evaluación de la supervivencia de dicho estudio se enfocó o no en la adición de rituximab, resultados obtenidos similares al de Bassidakis *et al* ⁽¹²⁾. Otros estudios citados en este trabajo no llegaron

a resultados concluyentes, sobre todo por el tamaño de la muestra ^(13, 23). En nuestro estudio encontramos diferencia significativa ($<.001$) entre los pacientes con CD20 positivo y negativo, observando una mayor proporción de muertes en pacientes con CD20 positivo que fue de 20%, en comparación con el 8% en el grupo CD20 negativo, y la sobrevida expresada en meses de 30 y 36 meses respectivamente en estos pacientes.

CONCLUSIÓN

El CMN La Raza se encuentra en ventaja al ser un hospital de concentración, lo que permitió obtener un grupo significativo de pacientes en un período de 5 años, de los resultados obtenidos se pudo concluir:

- 7154 reportes de ganglio linfático con un promedio de 1430 casos por año llegan al departamento de anatomía patológica, entre biopsias, quirúrgicos y revisión de laminillas, representando éstas últimas 72.5% del material analizado.
- 3023 reportes correspondieron a diagnóstico de linfoma, el resto a procesos reactivos, autoinmunes, metastásicos, entre otros.
- El Linfoma de Hodgkin represento 10.3% de los linfomas diagnosticados en CMN La Raza, similar a la literatura.
- Hay un ligero predominio en hombres con 56%, concordante a lo reportado en la literatura.
- La distribución fue de 3 a 93 años con una media de 40.1 años, la mayor proporción de pacientes estudiados se concentra en el grupo de más de 41 años con 125 pacientes (46.5%).
- La asociación con el VEB se estableció mediante la expresión de LMP-1, la cual se presentó en el 51% de nuestros casos, similar a las poblaciones con mayor prevalencia de VEB.
- El 65% de los pacientes estaban en estadios III o IV, contrario a lo marcado en la literatura que menciona estadios I o II, por lo que es necesario reforzar los primeros niveles de atención y lograr diagnósticos más tempranos.
-
- El 55.4% de casos lograron la remisión completa posterior al tratamiento, el 34.2% tuvieron pérdida de seguimiento y hubo un 10.4% de defunciones totales con una sobrevida promedio a 35 meses.

- La frecuencia de expresión de CD20 en pacientes de Linfoma de Hodgkin en la población estudiada fue de 18.5% muy similar a la reportada en la literatura.
- No encontramos diferencias significativas entre los grupos CD20 positivo y negativo respecto a las características clínicas de los pacientes.
- De los grupos estudiados CD20 positivos y negativos, con respecto a la variante histológica, se observó con predominio en NLPHL seguido por la variante esclerosis nodular del LH clásico.
- El promedio de supervivencia en días en pacientes CD20 positivo fue de 989 días en comparación con 1081 días en los pacientes CD20 negativo.
- Del grupo CD20 positivo el porcentaje de muertes fue 20% vs 8% de los CD20 negativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jul 23;6(1):61.
2. Saini KS, Azim HA Jr, Cocorocchio E, Vanazzi A, Saini ML, Raviele PR, et al. Rituximab in Hodgkin lymphoma: is the target always a hit? *Cancer Treat Rev*. 2011 Aug; 37(5):385-90.
3. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, & Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *British journal of haematology*. 2019; 184(1), 45–59.
4. Zhou L, Deng Y, Li N, Zheng Y, Tian T, Zhai Z, et al. Global, regional, and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from the 2017 Global Burden of Disease study. *J Hematol Oncol*. 2019 Oct 22;12 (1):107.
5. Barakzai MA, Pervez S. CD20 positivity in classical Hodgkin's lymphoma: Diagnostic challenge or targeting opportunity. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009 Jan-Mar; 52(1):6-9.
6. Santos MAO, Lima MM. CD20 role in pathophysiology of Hodgkin's disease. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2017 Sep; 63(9):810-813.
7. Ushmorov A, Leithäuser F, Sakk O, Weinhäusel A, Popov SW, Möller P, et al. Epigenetic processes play a major role in B-cell-specific gene silencing in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006 Mar 15;107(6):2493-500.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition)*. IARC: Lyon 2017.
9. Elsayed AA, Asano N, Ohshima K, Izutsu K, Kinoshita T, Nakamura S. Prognostic significance of CD20 expression and Epstein-Barr virus (EBV) association in classical Hodgkin lymphoma in Japan: a clinicopathologic study. *Pathol Int*. 2014 Jul; 64(7):336-45.
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of

- Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68.
11. Stein, H. et al. in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* 4th edn (eds Swerdlow, S. H. et al.) 423–442 (International Agency for Research on Cancer, 2017).
 12. Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Viviani S, Bonfante V, Nadali GP, Vassilakopoulos TP, et al. CD20 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease: associations with presenting features and clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1; 20(5):1278-87.
 13. Portlock CS, Donnelly GB, Qin J, Straus D, Yahalom J, Zelenetz A, et al. Adverse prognostic significance of CD20 positive Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2004 Jun;125 (6):701-8.
 14. O'Malley DP, Dogan A, Fedoriw Y, Medeiros LJ, Ok CY, Salama ME. American Registry of Pathology Expert Opinions: Immunohistochemical evaluation of classic Hodgkin lymphoma. *Ann Diagn Pathol*. 2019 Apr; 39: 105-110.
 15. Aldred V, Vassallo J, Froes M Campos AH, Augusto Soares F. CD20 expression by Hodgkin-Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin lymphoma is related to reduced overall survival in young adult patients. *Leuk Lymphoma*. 2008 Nov; 49(11):2198-202.
 16. Greaves P, Clear A, Coutinho R, Wilson A, Matthews J, Owen A, et al. Expression of FOXP3, CD68, and CD20 at diagnosis in the microenvironment of classical Hodgkin lymphoma is predictive of outcome. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10; 31(2):256-62.
 17. Fu XH, Wang SS, Huang Y, Xiao J, Zhai LZ, Xia ZJ, et al. Prognostic significance of CD20 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's Lymphoma. *Ai Zheng*. 2008 Nov; 27(11):1197-203. Chinese.
 18. Benharroch D, Nalbandyan K, Lazarev I. CD20 Over-Expression in Hodgkin-Reed-Sternberg Cells of Classical Hodgkin Lymphoma: the Neglected Quest. *J Cancer*. 2015 Sep 15; 6(11):1155-9.
 19. Oki Y, Younes A. Does rituximab have a place in treating classic hodgkin lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep*. 2010 Jul; 5(3):135-9.

20. Panico L, Tenneriello V, Ronconi F, Lepore M, Cantore N, Dell'Angelo AC, et al. High CD20+ background cells predict a favorable outcome in classical Hodgkin lymphoma and antagonize CD68+ macrophages. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun; 56(6):1636-42.
21. Abuelgasim KA, Shammari RA, Alshieban S, Alahmari B, Alzahrani M, Alhejazi A, et al. Impact of cluster of differentiation 20 expression and rituximab therapy in classical Hodgkin lymphoma: Real world experience. *Leuk Res Rep*. 2021 Apr 8; 15:100240.
22. Strati P, Fanale MA, Oki Y, Turturro F, Fayad LE, Bartlett NL, et al. ABVD plus rituximab *versus* ABVD alone for advanced stage, high-risk classical Hodgkin lymphoma: a randomized phase 2 study. *Haematologica*. 2019 Feb; 104(2):e65-e67.
23. Tzankov A, Krugmann J, Fend F, Fischhofer M, Greil R, Dirnhofer S. Prognostic significance of CD20 expression in classical Hodgkin lymphoma: a clinicopathological study of 119 cases. *Clin Cancer Res*. 2003 Apr;9(4):1381-6.
24. Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, Swinnen LJ, Gladstone DE, Perkins B, et al. Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012 May 3;119(18):4129-32.
25. Behringer K, Goergen H, Müller H, Thielen I, Brillant C, Kreissl S, et al. Cancer-Related Fatigue in Patients With and Survivors of Hodgkin Lymphoma: The Impact on Treatment Outcome and Social Reintegration. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 20;34(36):4329-4337.
26. Damlaj M, Al-Zahrani M, Syed G, Gmati G, Alahmari B, Pasha T, et al. Interim Functional Imaging Is an Independent Predictor of Progression-free Survival in Advanced Classical Hodgkin Lymphoma - A Real-world Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Jan;19(1):e71-e79.
27. Spinner MA, Varma G, Advani RH. Modern principles in the management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(1):17-29.
28. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: Título quinto,

capitulo único, artículo 100 al 103 [Internet]. México; 1983 Feb 3 [Citado 2022 Ene 10]: 1-24.Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.

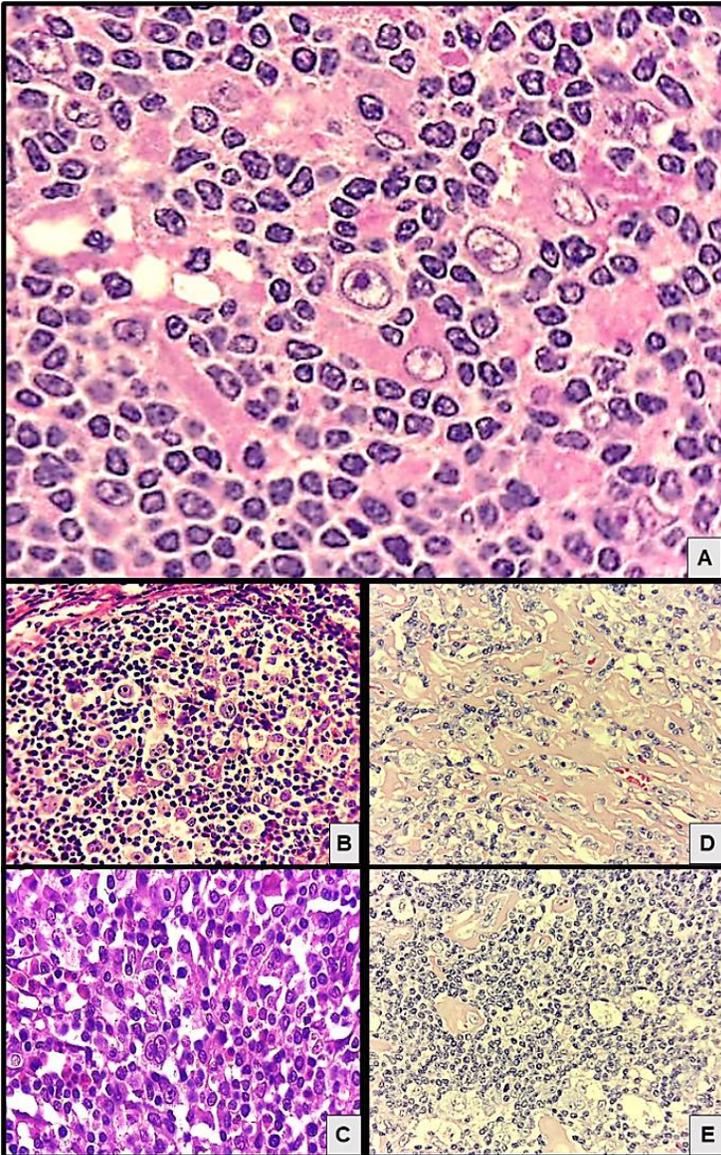
29. Secretaría de Gobernación. Diario Oficial de la Federación: NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2022 Ene 10]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20se res%20humanos.
30. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos: CAPITULO I (Art.17). 1984 Feb 07 [citado 2022 Ene 10]. Disponible: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.

ANEXOS

ANEXO 1

Clasificación OMS Linfomas de Hodgkin
Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico
Linfoma de Hodgkin clásico
Linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular
Linfoma de Hodgkin clásico celularidad mixta
Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos
Linfoma de Hodgkin clásico depleción linfocítica
Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.

ANEXO 2



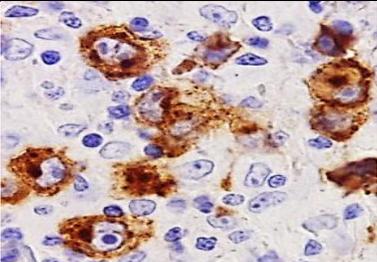
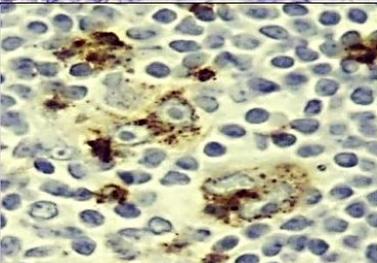
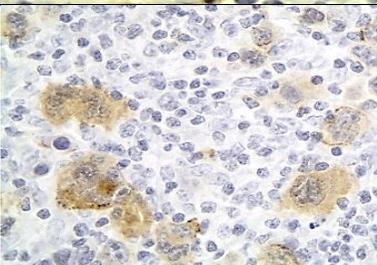
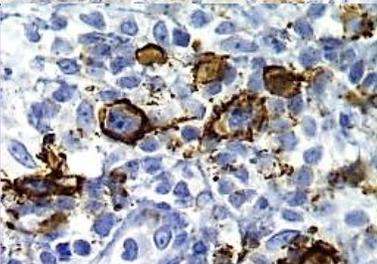
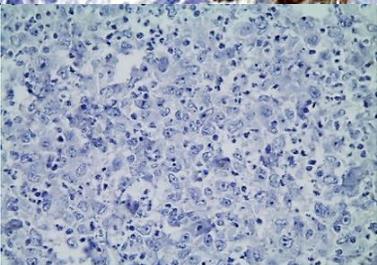
Subtipos del Linfoma de Hodgkin (A) LH nodular de predominio linfocítico, (B) LH clásico subtipo esclerosis nodular, (C) LH clásico subtipo celularidad mixta, (D) LH clásico subtipo depleción linfocítica, (E) LH clásico subtipo rico en linfocitos. Las imágenes son cortesía del Departamento de Anatomía Patológica de CMN La Raza

ANEXO 3

Diagnóstico diferencial del Linfoma Hodgkin: comparación de inmunofenotipos						
Marcador	NLPHL	THRLBCL	CHL	DLBCL	ALCL ALK+	ALCL ALK-
CD30	-	-	+	-/+	+	+
CD15	-	-	+/-	-	-	-
CD45	+	+	-	+	+/-	+/-
CD20	+	+	-/+	+	-	-
CD79a	+	+	-/+	+	-	-
CD75	+	+	-	+	-	-
PAX5	+	+	+	+	-	-
J chain	+/-	+/-	-	-/+	-	-
Ig	+/-	+/-	-	+/-	-	-
OCT2	S+	S+	-/+	+	n/a	n/a
BOB1	+	+	-	+	n/a	n/a
CD3	-	-	-	-	-/+	-/+
CD2	-	-	-	-	-/+	+/-
Perforina	-	-	-	-	+	+
CD43	-	-	-	-/+	+/-	+/-
EMA	+/-	+/-	-	-/+	+/-	+/-
ALK	-	-	-	-	+	-
LMP-1	-	-	+/-	-/+	-	-

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.

ANEXO 4

INMUNOEXPRESIÓN EN LINFOMA DE HODGKIN		
<p>CD30 La expresión de CD30 se consideró positiva si esta se expresaba de manera membranar, citoplasmática y/o de tipo Golgi</p>		
<p>CD15 La expresión de CD15 se consideró positiva si esta se expresaba de manera membranar, citoplasmática y/o de tipo Golgi</p>		
<p>LMP-1 En el caso de EBER y Fascina no fue posible conseguir ambos marcadores, sin embargo, estos son deseables, pero no necesarios para la confirmación diagnóstica. Sin embargo, nos fue posible realizar LMP-1 para valorar la asociación a VEB este se consideró positivo si la expresión fue en citoplasma y/o membrana de células neoplásicas.</p>		
<p>CD20 Para determinar la positividad de CD20 se evaluó que este se expresara de manera membranar completo con una intensidad igual al testigo +++/+++ y en más del 10% de las células Reed Sternberg, aquellos casos sin estas características se dejaron como negativos.</p>		
<p>CD45 La valoración de la expresión de CD45 fue el control negativo en las células neoplásicas de LH.</p>		
<p>Imágenes cortesía del Departamento de Anatomía Patológica CMN La Raza</p>		

ANEXO 5

Características de riesgo desfavorable para pacientes con Linfoma Hodgkin en estadios tempranos	
Según EORTC	Según GHSG
Adenomegalia mediastinal grande (>0.35 del diámetro torácico en T5-T6)	Adenomegalia mediastinal grande (>1/3 del diámetro torácico)
VSG \geq 50 sin síntomas B	VSG \geq 50 sin síntomas B
VSG \geq 30 con síntomas B	VSG \geq 30 con síntomas B
Edad \geq 50 años	Afectación extraganglionar
Afectación \geq 4 regiones ganglionares	Afectación \geq 4 regiones ganglionares
EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer. GHSG: German Hodgkin Study Group. VSG: velocidad de sedimentación globular.	
La presencia de al menos uno de los criterios confiere un riesgo desfavorable	

Índice pronóstico internacional para pacientes con Linfoma Hodgkin en estadios avanzados
Edad > 45 años
Sexo masculino
Albúmina sérica < 4 g/dL
Hemoglobina < 10.5 g/dL
Enfermedad estadio IV
Leucocitosis (\geq 15000/mm ³)
Linfopenia (<600>/mm ³ o <8% del recuento de glóbulos blancos)
La presencia de cada uno de ellos suma una unidad al puntaje final. La supervivencia libre de progresión a 5 años según el puntaje es la siguiente: 0(84%), 1(77%), 2(67%), 3(60%), 4 (51%), 5 o más puntos (42%)

ANEXO 6

Estadio de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de Lugano		
Estadio	Afectación	Afectación extraganglionar
I	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	Una sola lesión extraganglionar
II	Dos o más grupos de ganglios, del mismo lado del diafragma	Estadios ganglionares I y II con compromiso contiguo extraganglionar
III	Ganglios a ambos lados del diafragma: ganglios sobre el diafragma más compromiso esplénico	No aplica
IV	Compromiso extraganglionar no contiguo	No aplica

- Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran como tejido linfático (o ganglionar)
- La ausencia o presencia de síntomas B, subdivide a los pacientes en dos grupos (A o B)
- El sufijo E se asignará de acuerdo a los criterios de la columna de afectación extraganglionar
- El sufijo X para el compromiso "bultoso" no es indispensable, se recomienda consignar el mayor diámetro de la lesión dominante.

Clasificación de Ann Arbor		
	Estadio	Afectación
	I	Involucra una región ganglionar o un solo sitio extralinfático
	II	Involucra de 2 o más regiones del mismo lado del diafragma o involucro limitado de un órgano o tejido extralinfático
	III	Involucra regiones ganglionares o estructuras linfoides en ambos lados del diafragma
	IV	Involucra tejido extralinfático no contiguo

Catalogación complementaria	
A	Sin síntomas adicionales
B	Baja de peso >10% en 6 meses, fiebre >38°, diaforesis nocturna por un mes
E	Compromiso extraganglionar (excepto M.O o hígado)

ANEXO 7

FRECUENCIA DE LA EXPRESIÓN DEL CD20 EN EL LINFOMA DE HODGKIN DEL PERÍODO 2017 AL 2022				
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
No. Protocolo:		Folio de estudio histopatológico:		
Hospital:		Edad:		
I. DATOS GENERALES.				
Tipo de biopsia:			Fecha de toma:	
II. DATOS CLÍNICOS.				
Síntomas B: NO SI		Afección extraganglionar: NO SI		
III. DATOS DE LABORATORIO.				
Leucocitos:	VSG:	DHL:	Albúmina:	HB:
IV. ESTUDIOS DE GABINETE.				
TAC: NO SI		Reporte: Fecha:		
V. DATOS HISTOPATOLÓGICOS				
Variante histológica:			Volumen tumoral:	
No. De ganglios afectados:				
Expresión de Inmunohistoquímica:				
CD20:	CD30:	CD15:		
CD45:	EBER:	FASCINA:		
Otros:				
Biopsia de Médula Ósea:		Infiltración:		
SI	NO	SI	NO	
Estadio:				
I	II	III	IV	A B
VI. TRATAMIENTO.				
Tipo de Terapia				
Radioterapia		Quimioterapia:	Radioquimioterapia	
Recaída:				
NO		SI		
VII. SOBREVIDA				
1 año		3 años		5 años

ANEXO 8

Casos con Linfoma de Hodgkin por hospital de origen estudiados de 2017 a 2022

Hospital de origen	Número	Porcentaje
HES CM LA RAZA	120	44.6%
HG CM LA RAZA	28	10.4%
HGR 72 GUSTAVO BAZ	16	5.9%
UMF 231 METEPEC EN SAN JOSE LA PILITA	13	4.8%
HGZ NO. 48 SAN PEDRO XALPA	9	3.3%
HGZ 251 METEPEC	9	3.3%
HGZ 29 DR BELISARIO DOMINGUEZ	9	3.3%
HGZ 24 INSURGENTES	8	3.0%
HGZ 76 NAUCALPAN	6	2.2%
HGZ 200 TECAMAC	6	2.2%
HGZ 53 LOS REYES LA PAZ	5	1.9%
HGZ 58 MANUEL AVILA CAMACHO	5	1.9%
HGZ 197 TEXCOCO	5	1.9%
HGR 196 ECATEPEC DE MORELOS	4	1.5%
HGZ 27 TLATELOLCO	4	1.5%
HGR 25 I. ZARAGOZA	3	1.1%
HGZ 194 NAUCALPAN	3	1.1%
HGZ 98 COACALCO	3	1.1%
HINFEC CM LA RAZA	2	0.7%
HGR 220 TOLUCA	2	0.7%
HGZ 2A PASO TRONCOSO	2	0.7%
HGZ 57 LA QUEBRADA	2	0.7%
HGZ 68 TULPETLAC	2	0.7%
U.C. EXTERNA.ESP CM LA RAZA	1	0.4%
HGZ 75 NEZAHUALCOYOTL	1	0.4%
HGZ6 TEPEJI DEL RIO/HIDALGO	1	0.4%
Total	269	100.0%