

**XXV Congreso de la Sociedad Española de Anatomía
Patológica y División Española de la *International Academy
of Pathology***

LXIII Seminario del Club Español de Linfomas

**Dra. Alejandra Carvajal Cuenca
alecarvajal@gmail.com**

**Hospital Clínico, Barcelona
Hospital San Juan de Dios, Costa Rica**



ZARAGOZA

Caso 1

Mujer de 49 años

Antecedentes clínicos previos

1996

Adenocarcinoma gástrico

Gastrectomía total con esofago-yeyunostomía
terminolateral en Y en Roux

Caso 1

Padecimiento actual

Junio 2002

Endoscopía control: recidiva en el tercio distal del esófago

Caso 1

Analítica sanguínea

Sangre Periférica

Conteo leucocitario $10.8 \times 10^9/L$, Hb 152 g/L, VCM 90 fL, conteo plaquetario $156 \times 10^9/L$

Bioquímica: Función hepática y renal normal; HDL normal

Serología viral: VHB, VHC, HIV negativa

Pruebas de coagulación: Normal

Caso 1

Setiembre 2002

Laparotomía exploratoria, no se logra realizar esofaguectomía por irresecabilidad

Biopsias endoscópicas:

Región de anastomosis esófago-yeyunal: Recidiva del adenocarcinoma gástrico con células en anillo de sello

Ganglios linfáticos mesentéricos negativos para metástasis de adenocarcinoma

Caso 1

Octubre 2002

TAC sin evidencia de metástasis.

Estadío T4N0M0

Tratamiento

Oxaliplatino, cisplatino, 5-Fluoracilo +
radioterapia

Caso 1

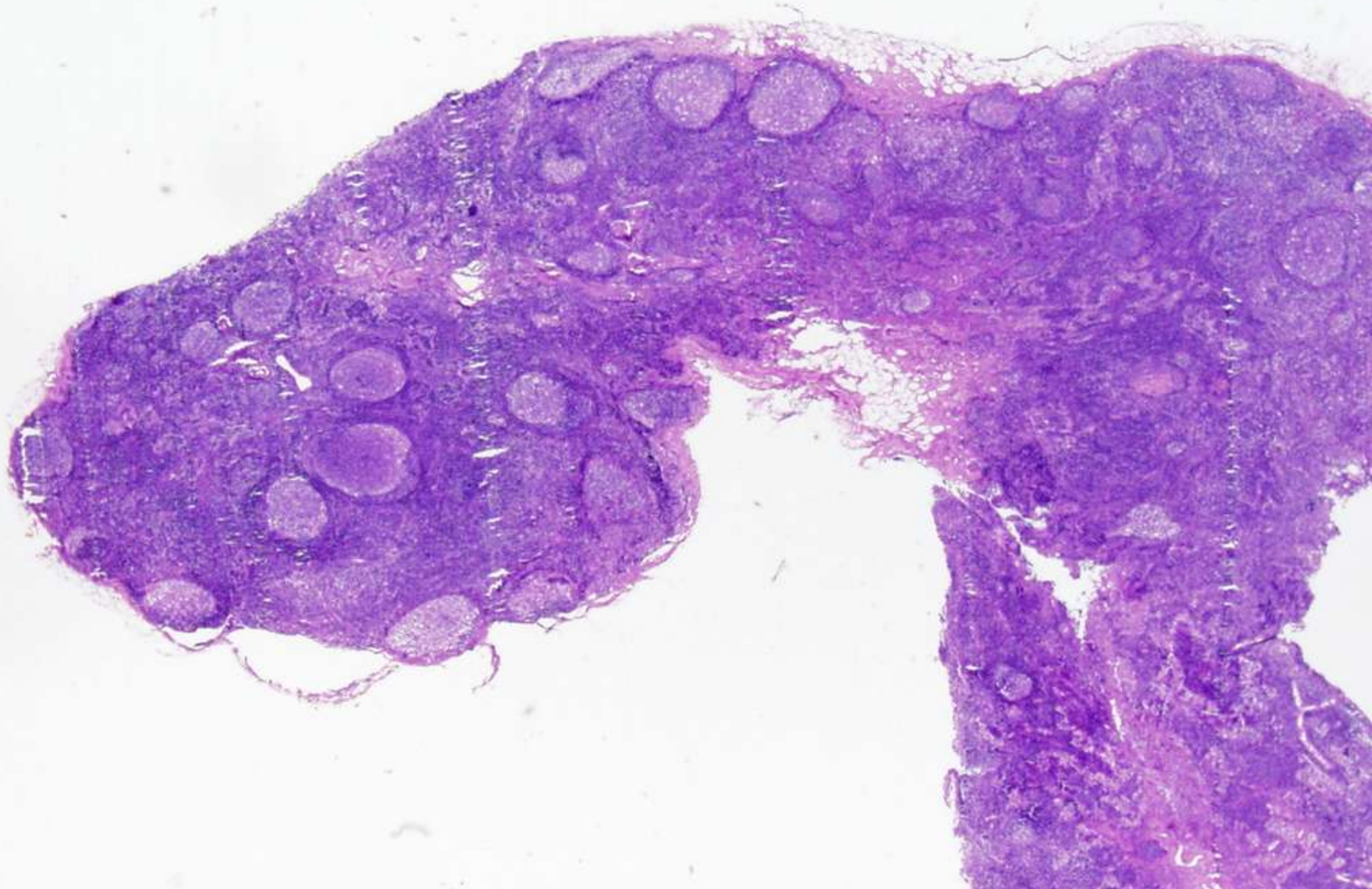
Seguimiento

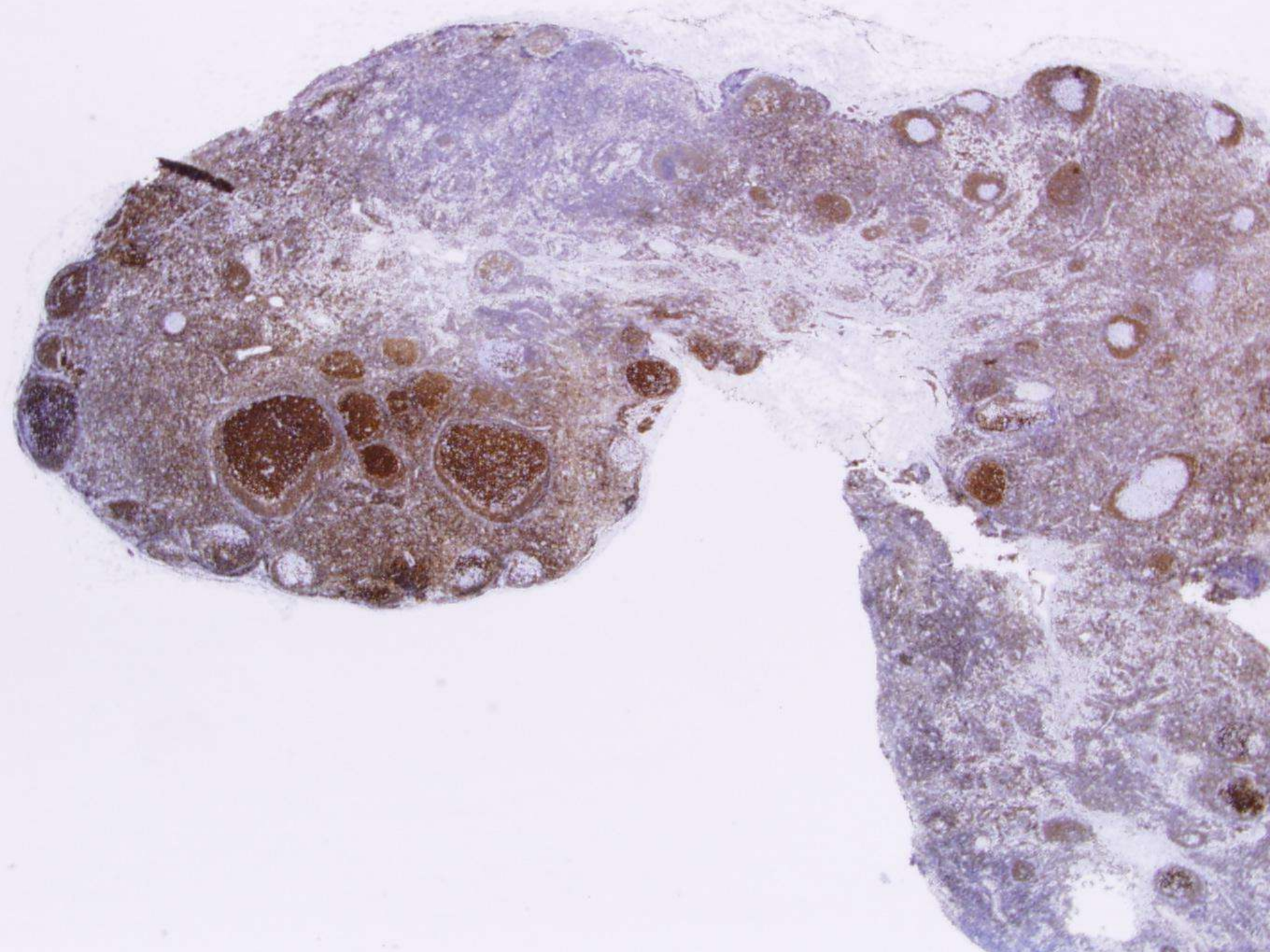
Abril 2003

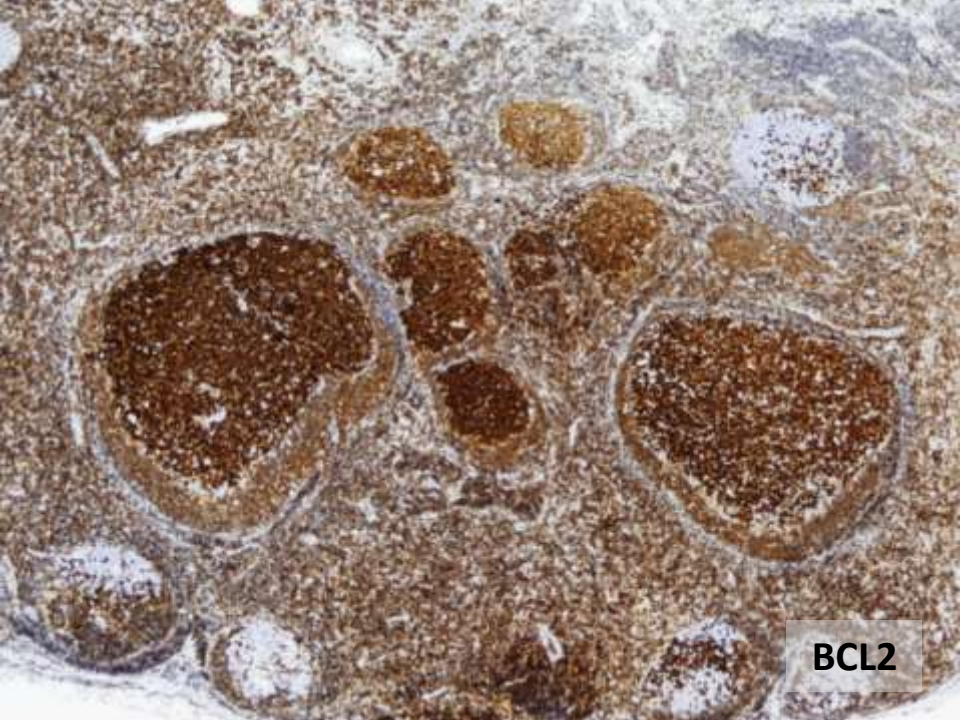
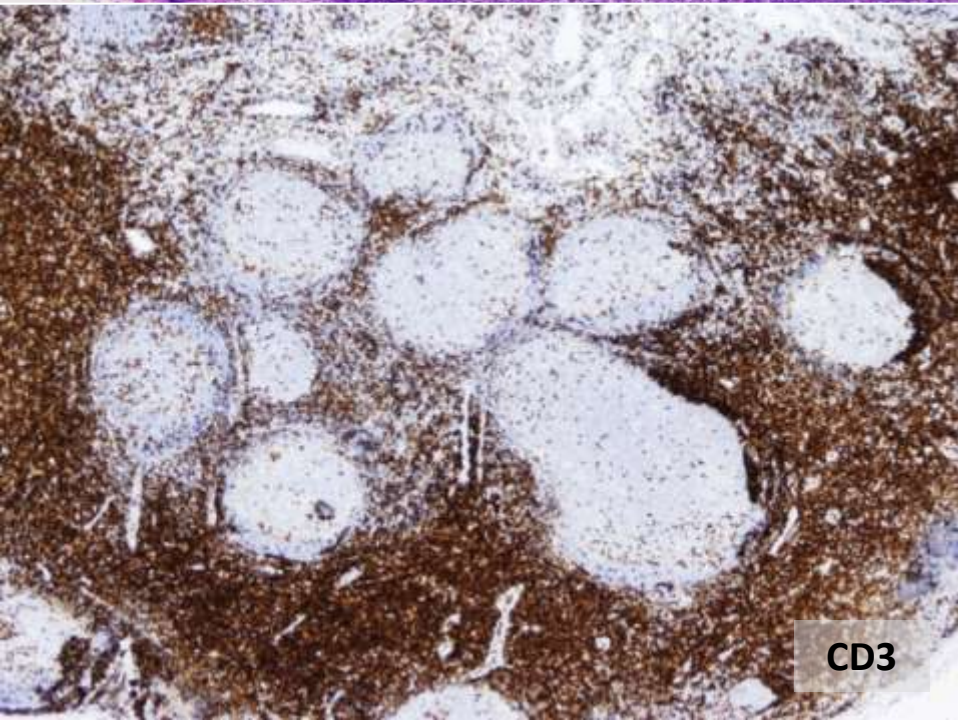
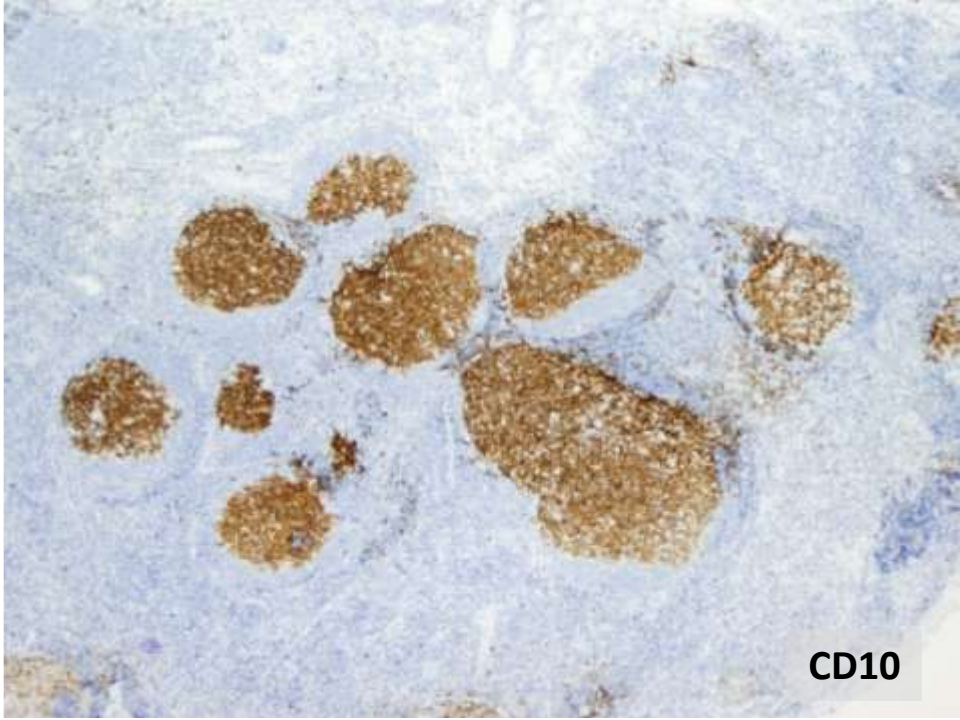
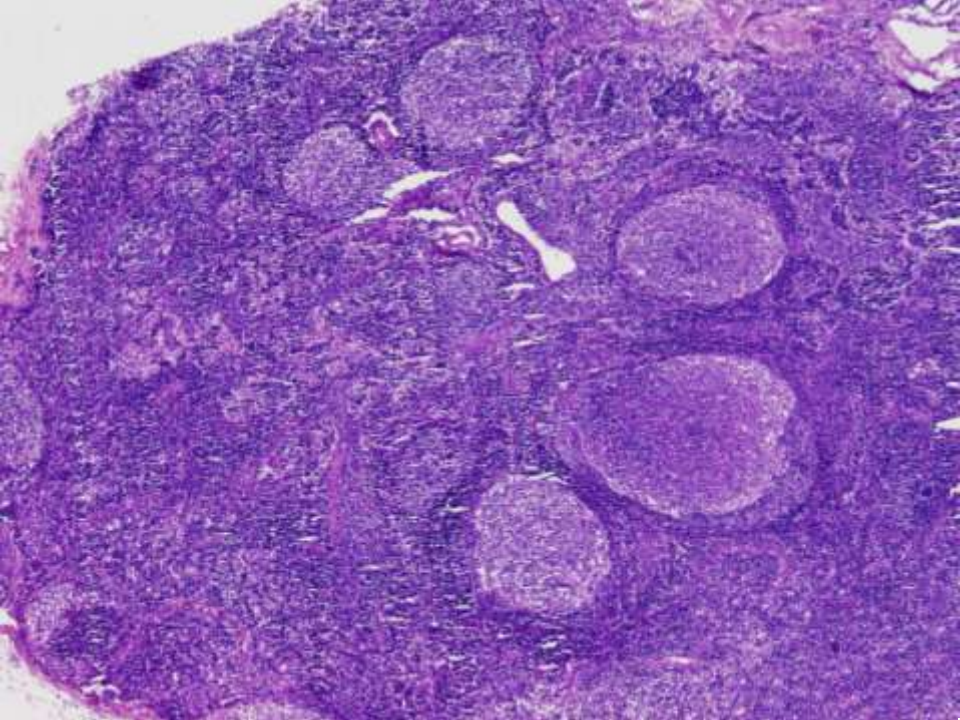
Paciente fallece en su hogar

Cáncer gástrico avanzado

Retrospectivamente...







Linfoma folicular “in situ”

Caso 2

Hombre de 66 años

Antecedentes clínicos previos:

2007

Ganglio linfático cervical: Linfoma de células del manto clásico

Médula ósea: Infiltración por linfoma de células del manto

Sangre periférica: Sin evidencia de células atípicas por citometría de flujo

Tratamiento: R-CHOP

Seguimiento: Remisión completa en enero del 2008

Caso 2

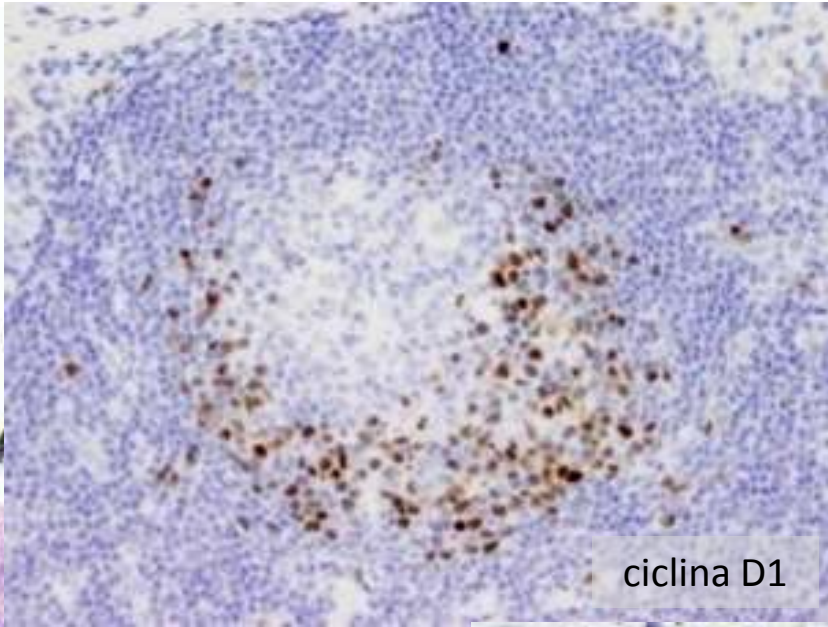
Padecimiento actual

2010

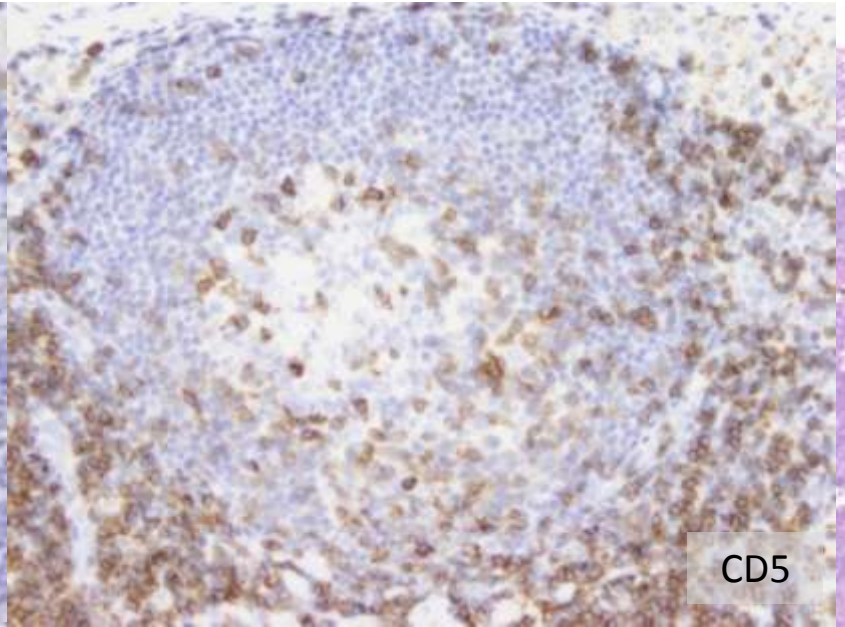
Adenocarcinoma prostático

Prostatectomía radical

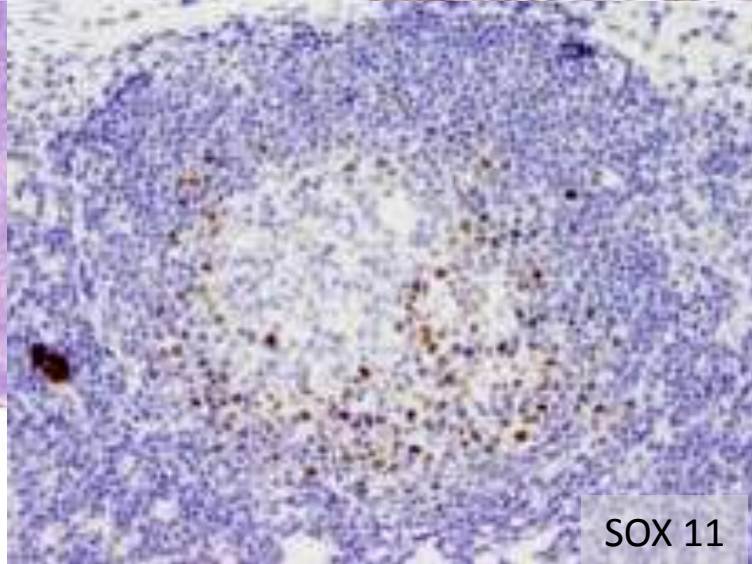
Ganglios linfáticos pélvicos...



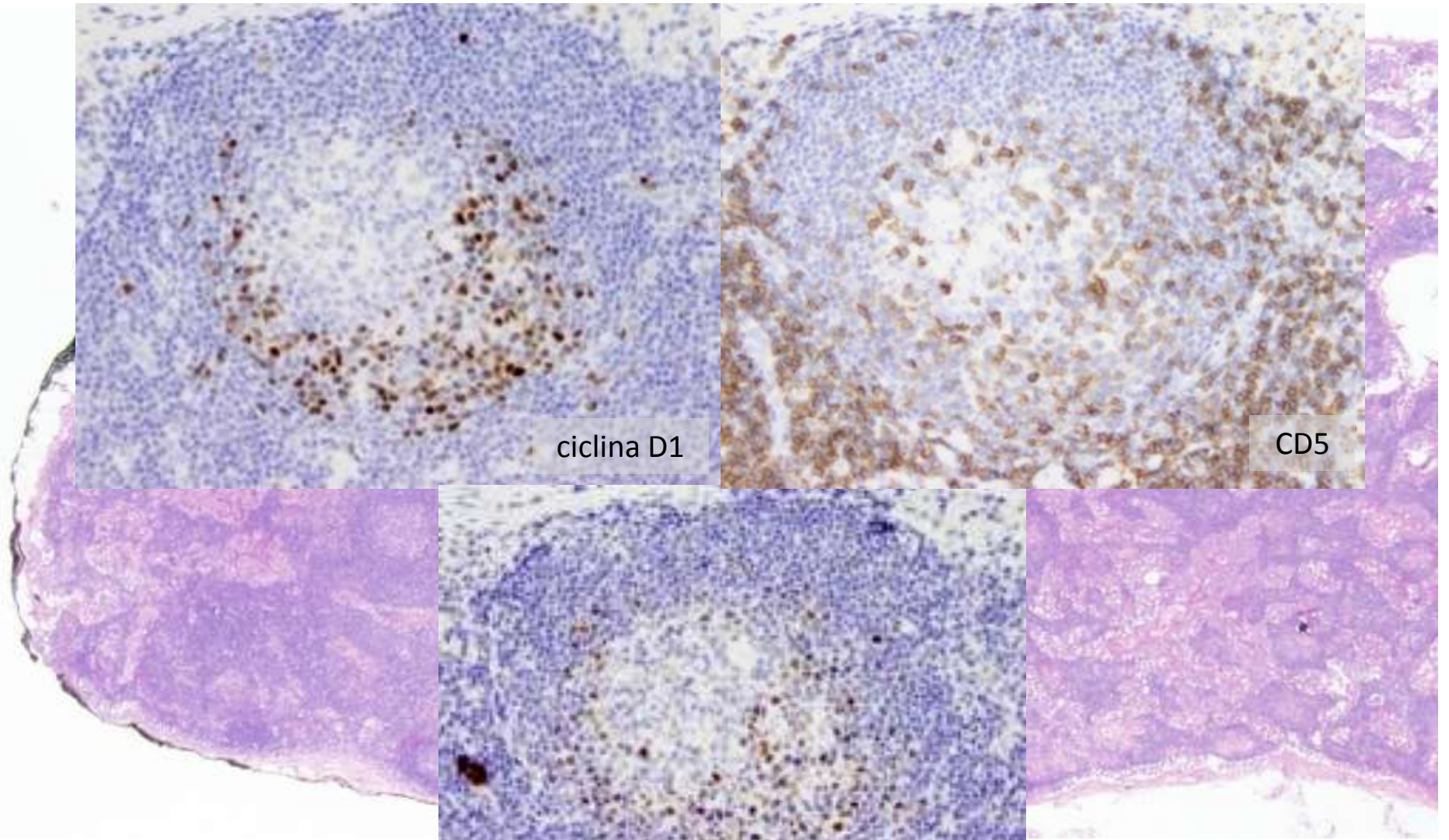
ciclina D1

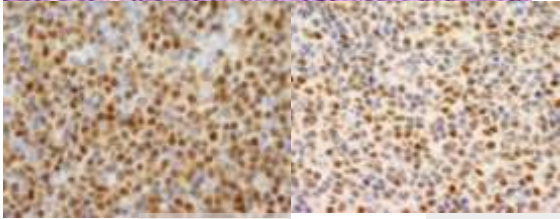
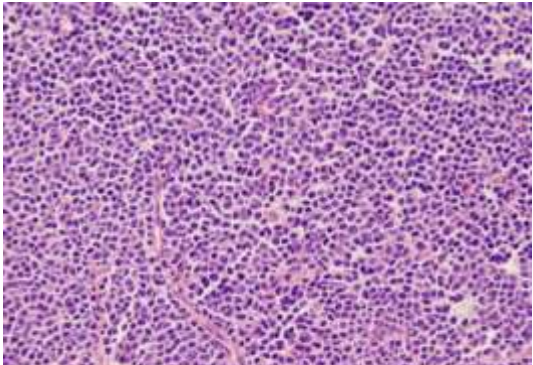


CD5



SOX 11

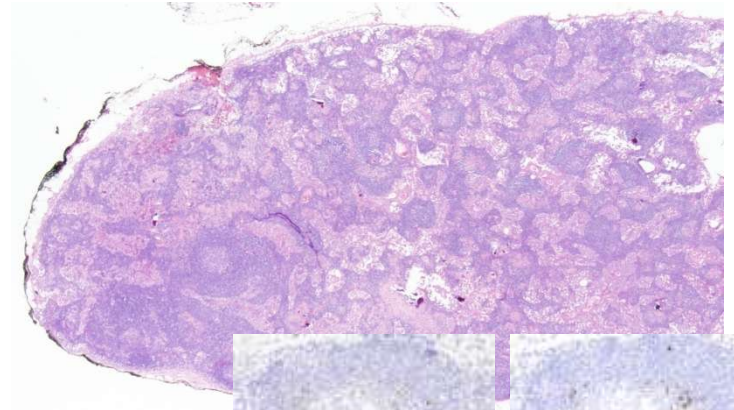




cyclin D1

SOX11

3 yr after dx and tx



SOX11



cyclin D1

Linfoma de células del manto “in situ”

Linfomas “in situ”

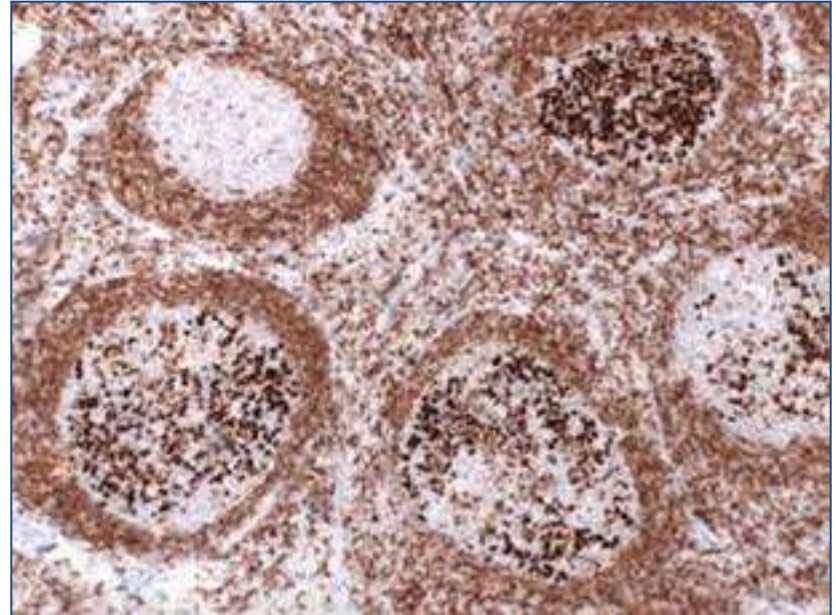
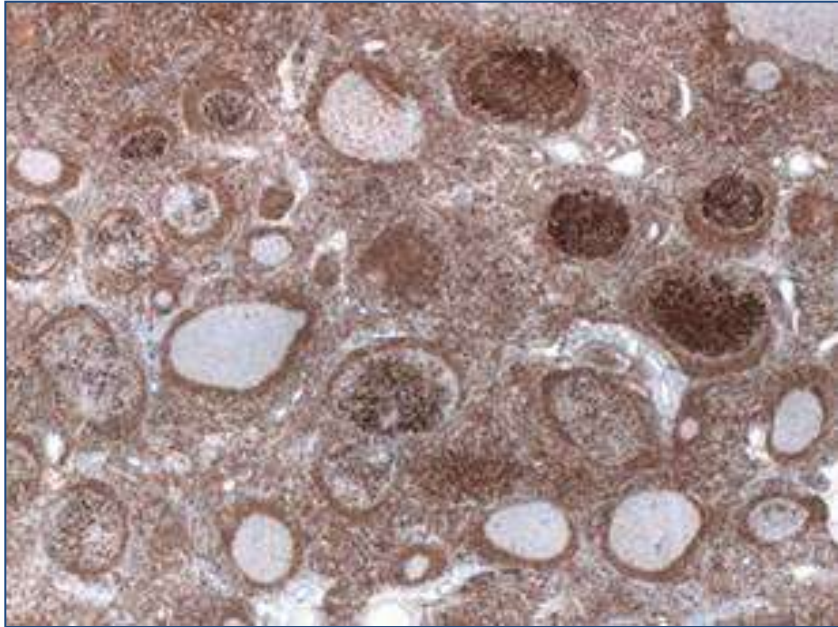
- **Proliferaciones linfoides con características similares a neoplasias linfoides**
- **Localizadas en el sitio de su célula de origen**
- **Sin evidencia morfológica o clínica de linfoma**
- **Hallazgo clínico incidental o encontrados en estudios de investigación por métodos de detección de alta sensibilidad**

Linfomas “in situ”?

- **Criterios diagnósticos?**
- **Terminología?**
- **Lesiones precursoras?**
- **Se puede predecir si la lesión va a progresar a linfoma?**
- **Cómo se deben tratar a los pacientes?**

Linfoma Folicular “in-situ” / Neoplasia intrafolicular

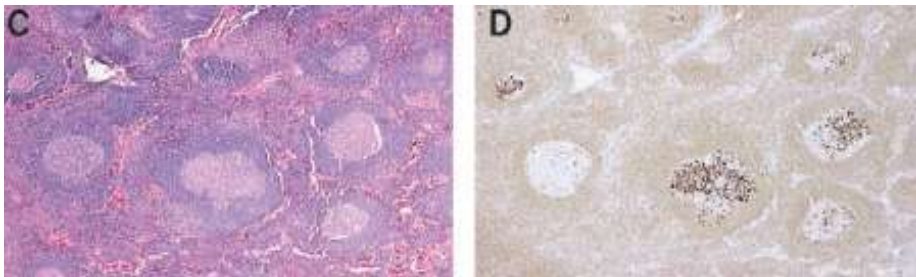
BCL2+ t(14;18)+ folículos de GL reactivos



- LF Sincrónico 5/23
- LF Subsecuente 3/13 (3-72 meses)
- Sin desarrollo LF 10/13 3-72 meses (seguimiento medio 12-15 meses)

Linfoma Folicular “in-situ” / Neoplasia intrafolicular

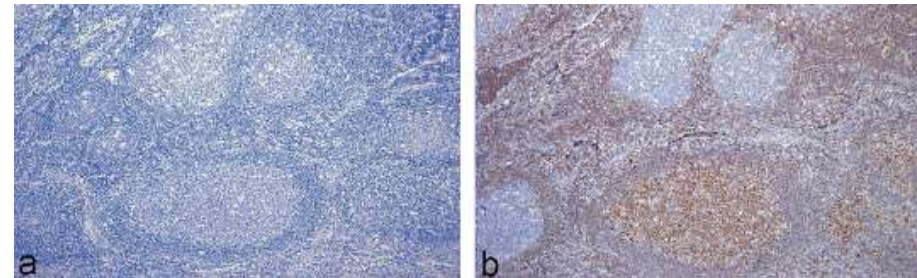
- Arquitectura preservada
- Centrocitos intensamente positivos para BCL2 y CD10 dentro de CG
- Expresión de BCL2 más intensa que en linfocitos de la zona del manto o linfocitos T
- Folículos afectados dispersos, no confluyentes
- Centros germinales normales en tamaño, muchas veces no completamente sustituidos por linfocitos BCL2+



Cong P et al. Blood 2002

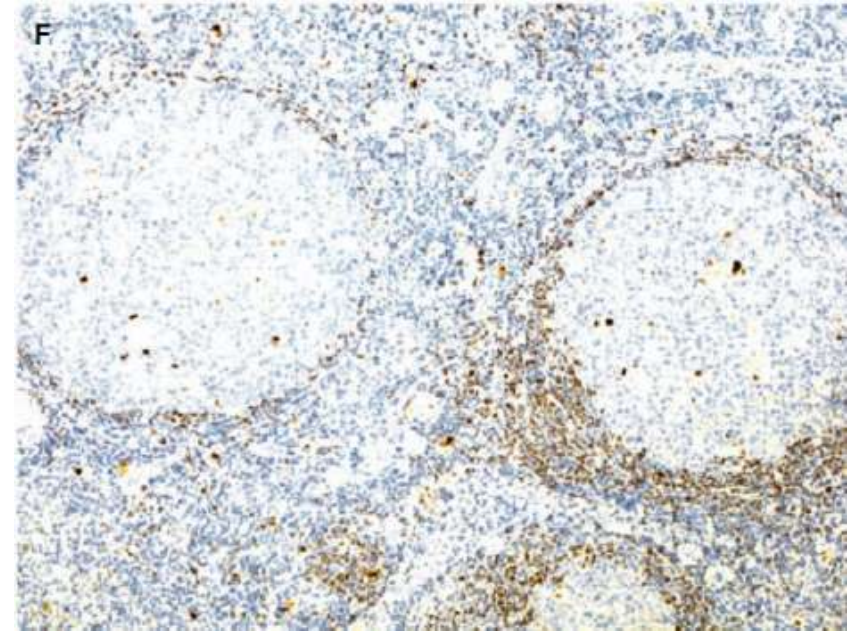
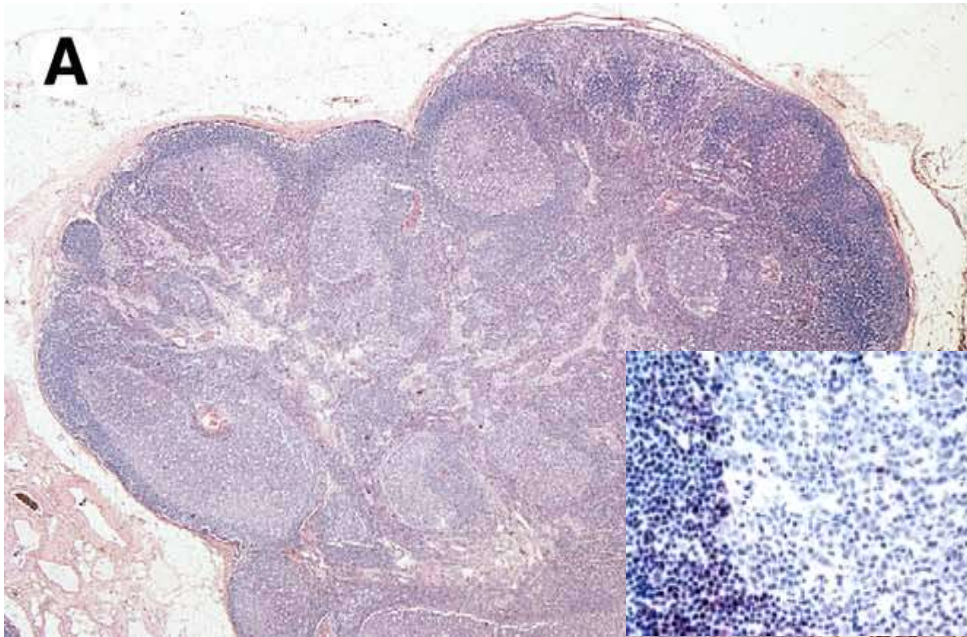
Afectación parcial por LF

- Arquitectura parcialmente preservada
- Folículos afectados usualmente localizados en una zona del GL
- Las células neoplásicas pueden estar localizadas en las zonas interfoliculares
- Los centros germinales muestran aumento de su tamaño y están completamente reemplazados por células neoplásicas



Adam P et al AJSP 2005

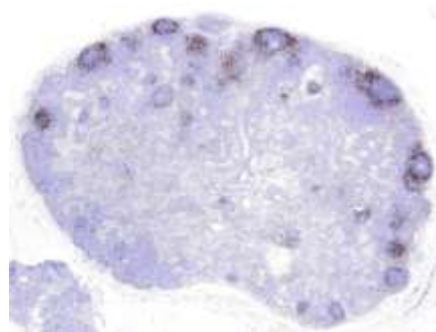
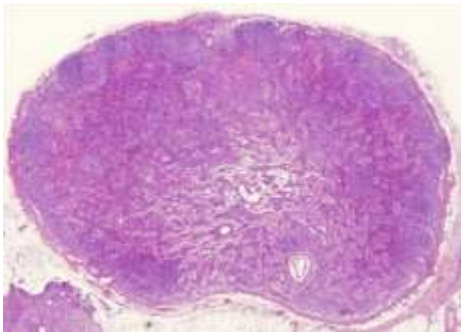
LCM “in situ”



Nodit L et al. Human Pathology. 2003. 34(12):1030-34.
Aqel N et al. Histopathology. 2008. 52:239-262.

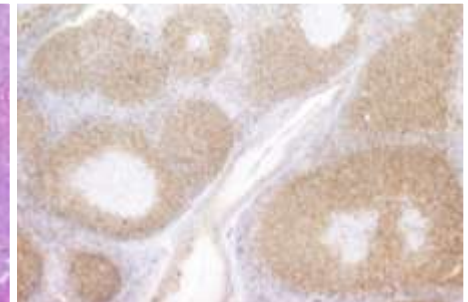
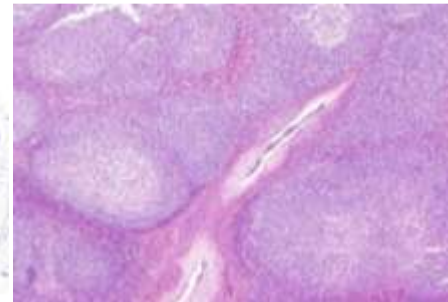
LCM “in situ” 17/23 casos

- Arquitectura preservada
- Zonas del manto no expandidas
- No todas las células del manto son ciclina D1+
- Pocas células ciclina D1 interfoliculares

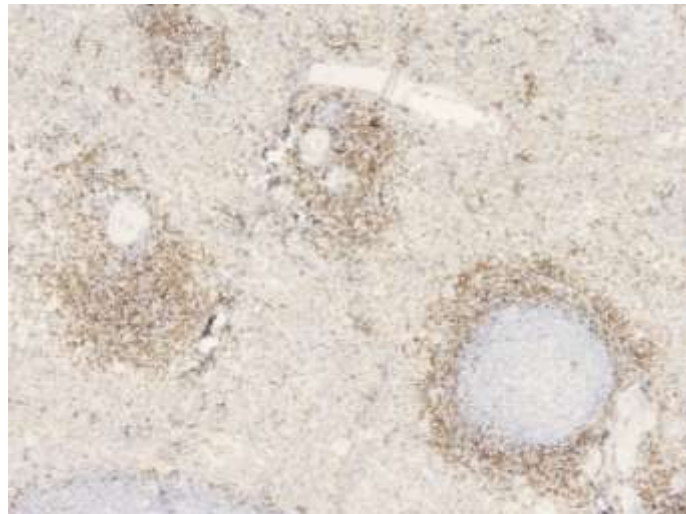
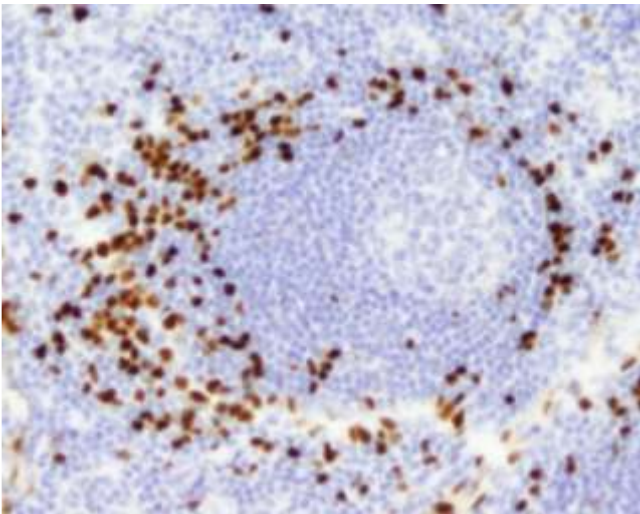
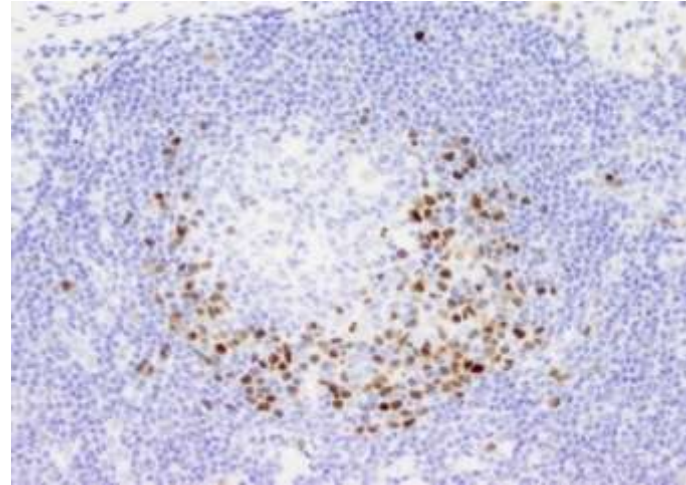
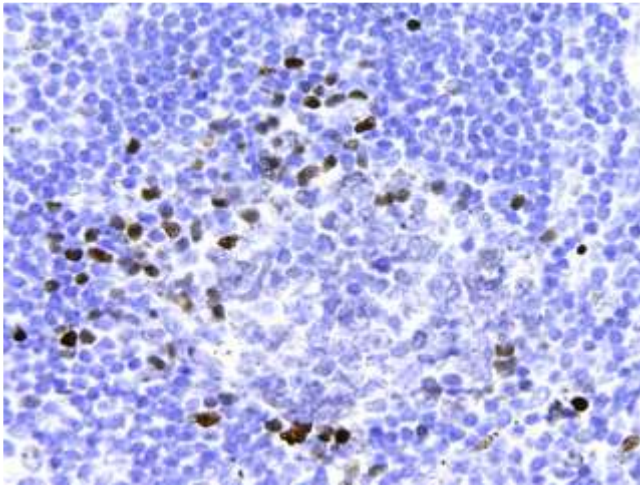


LCM con patrón de la zona del manto 6/23 casos

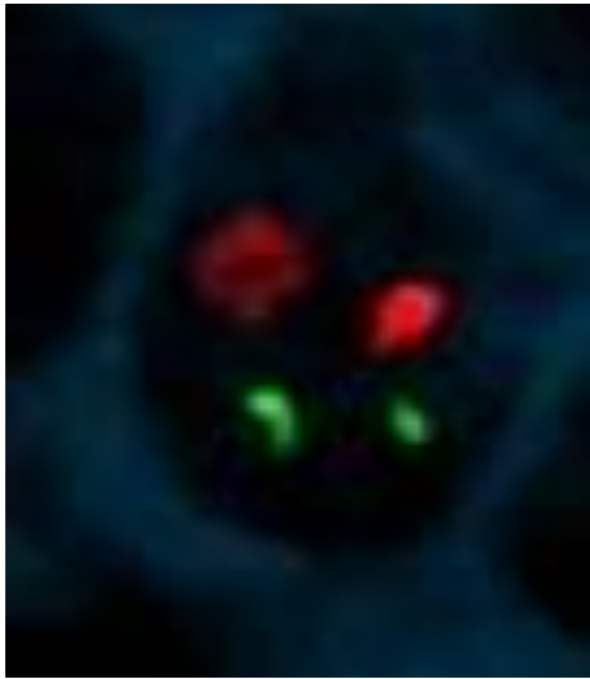
- Zonas del manto expandidas que tienden a confluir
- Las células ciclina D1 + reemplazan prácticamente toda la zona del manto
- Presencia de grupos de células ciclina D1+ en la zona interfolicular



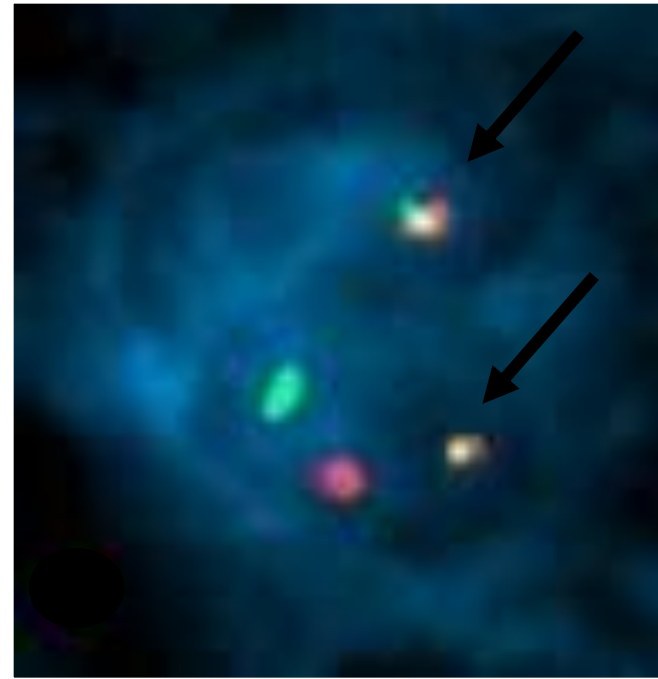
Patrones de tinción de la ciclina D1 en LCM “in situ”



FISH + inmunofluorescencia simultánea con ciclina D1



Normal



ciclina D1+, t(11;14)+

LCM “in situ”, 17 casos





Clínica

Hombre/Mujer	9/8 ←
Edad media	64 años (rango 41-84)
Localización al dx	
GL solitario	10 ←
Sitio único extranodal	5
GL de varias regiones	2
Historia previa de neoplasia	7
Médula ósea, sangre periférica	3/7
Seguimiento	←
5 actitud expectante	
1 progresión a LCM (4 años) dx retrospectivo.	
3 vivos con enfermedad estable (2) o sin enfermedad (1) (med 11 años; 5-20)	
1 Fallecido, causa no relacionada (1.4 años, 84 años de edad)	
2 Quimioterapia	Vivo sin enfermedad 4 años
1 Radioterapia	Vivo sin enfermedad > 2 años

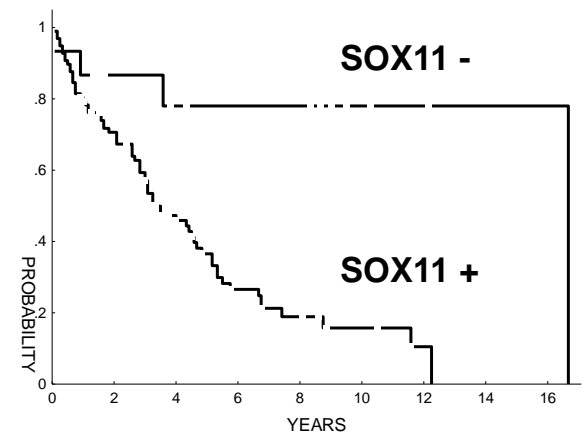
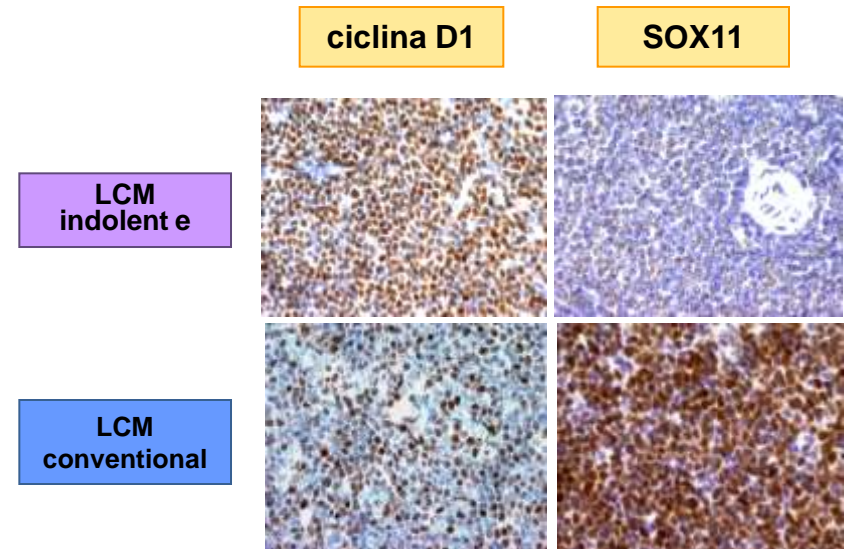
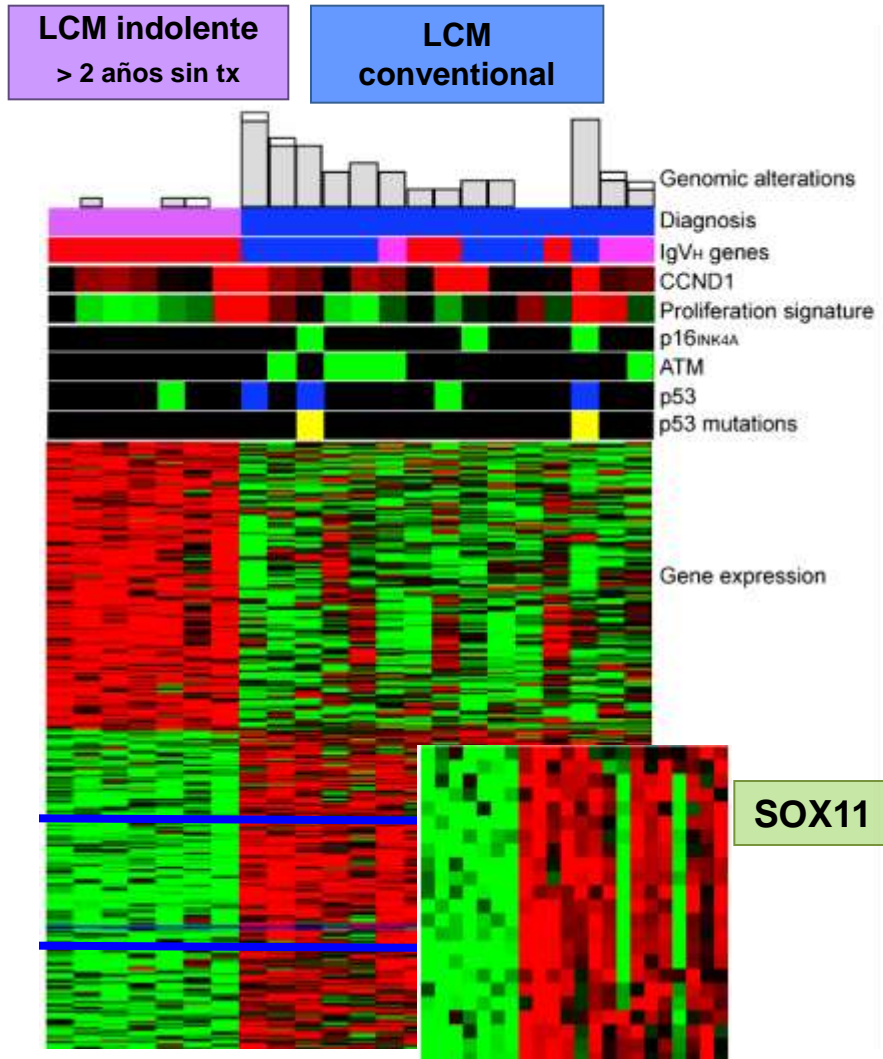
LCM “In situ” encontrado incidentalmente en un GL 3 años después del dx de un LCM clásico en remisión completa

LCM con patrón de la zona del manto, 6 casos

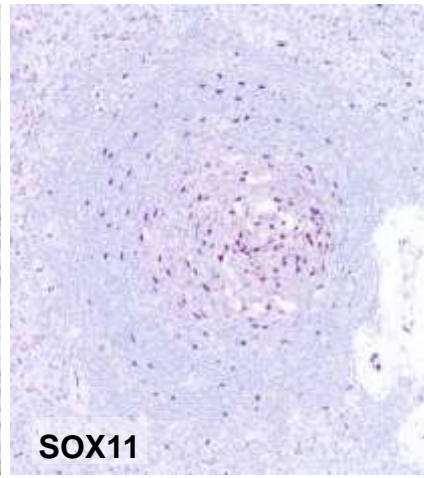
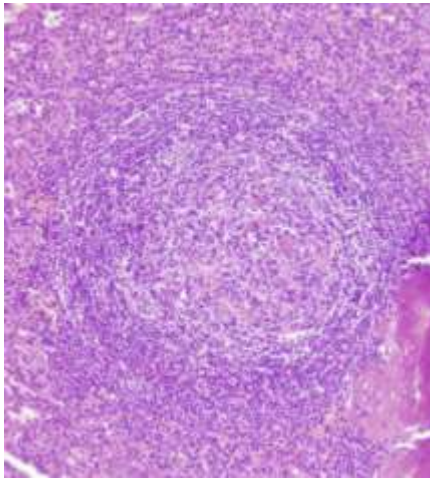
Clínica

Hombre/mujer	5/1	
Edad media	60 years (rango 36-78)	
Localización al dx		
GL solitario	1	
Múltiples GLs	4	
Extranodal	1	
Historia previa de neoplasia	1	
Médula ósea, sangre periférica	2/5	
Seguimiento		
4 Actitud expectante		
2 Vivos con enfermedad estable (2 y 6 años)		
1 Enfermedad progresiva (2 años)		
1 Fallecido, causa no relacionada (1 año, 65 años de edad)		
2 relacionados LCM		

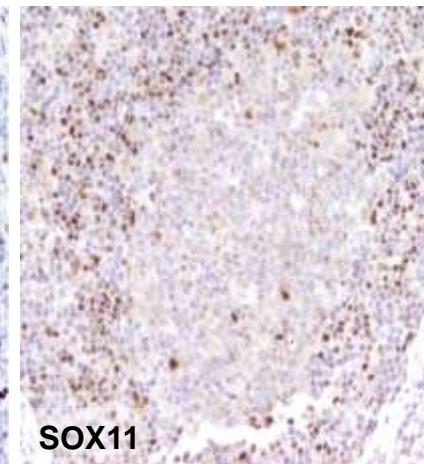
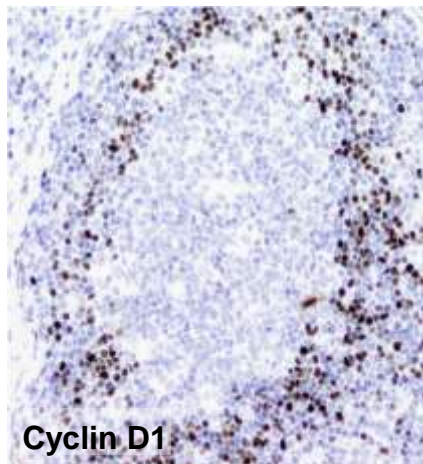
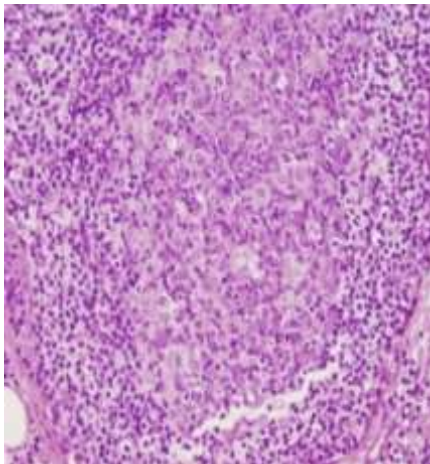
La expresión de SOX11 identifica dos subtipos de LCM



Expresión de SOX11 en LCM “in situ”



9/16
SOX11-negativos



7/16
SOX11-positivos

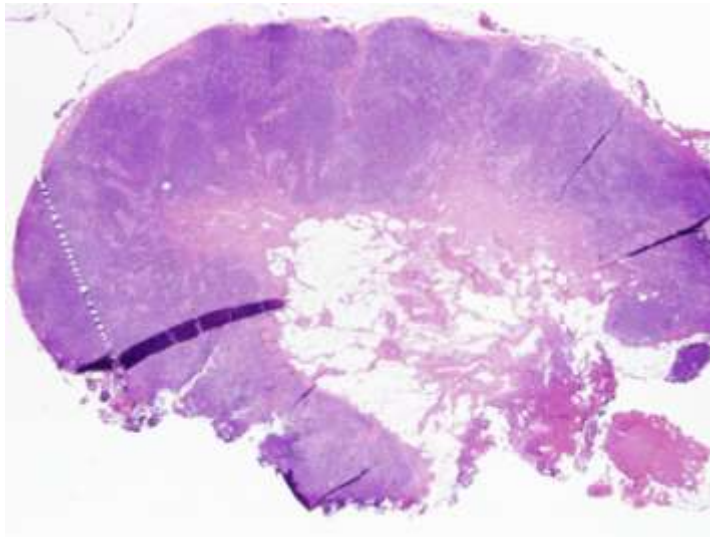
Expresión de SOX11

	LCM "in situ" n=16		LCM con PZM n=6	
	SOX11 + 7 (44%)	SOX11 - 9 (56%)	SOX11 + 5 (83%)	SOX11 - 1 (17%)
Hombre (m) /Mujer (f)	5/2 (71% m)	3/6 (66% f)	5/0 (83% m)	0/1 (17% f)
Edad	65 (42-82)	60 (41-84)	61 (36-78)	56
SP/MO +	0/2	2/5	1/4	1/1
CD5 -	2/5	6/9	1/5	0/1
LCM	2	0	3	0
Estable/Sin Enf. >2 años	3	4	2	1
Tratado	2	1		
No tratado	1	3 (5-20 a)	2	1 (6 a)
Muerte por causa no relacionada		1 (1.4 a)	1 (1 a)	

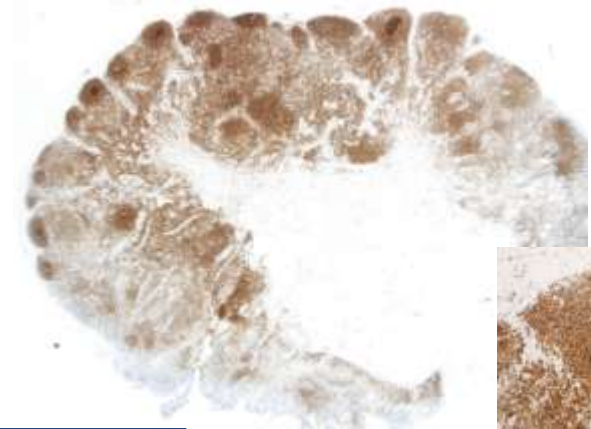
Lesiones linfoides asociadas a LCM “in situ”

LZM	2	SOX11-
LLC	2	SOX11+ (1/1)
LF	1	SOX11-
Enfermedad Castleman	1	SOX11-
TOTAL	6/17 (35%)	4/5 (80%)

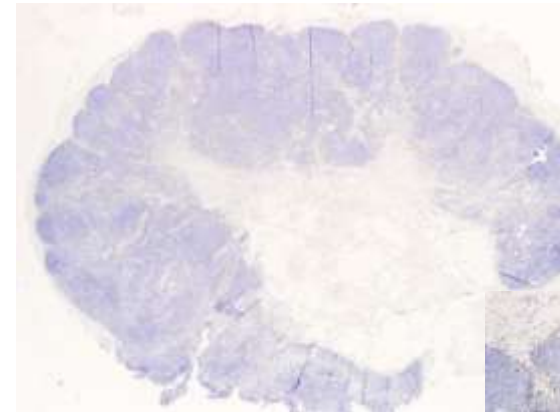
Hiperplasias foliculares



100 ganglios linfáticos reactivos



2 LF "in situ"



0 LCM "in situ"



Conclusiones

LCM “in situ”

Hallazgo incidental

Proporción elevada de casos SOX11-negativos

Asociados frecuentemente a otras neoplasias linfoides

Los pacientes pueden tener un curso indolente, hasta sin tx

Los dos casos asociados a LCM fueron SOX11 positivos

LCM con patrón de la zona del manto

Enfermedad diseminada al diagnóstico

Frecuentemente SOX11-positivos (5/6)

El LCM “in situ” es un hallazgo raro en ganglios linfáticos reactivos

Agradecimientos



Dr. Nancy Harris



Dr. Elaine S. Jaffe
Dr. Stefania Pittaluga

Hammersmith Hospital

Dr. Kikkeri Naresh



Dr. Adam Bagg



BRIGHAM AND
WOMEN'S HOSPITAL
A Teaching Affiliate of Harvard Medical School

Dr. Jeffery L. Kutok



Stanford University Medical Center

Dr. Roger Warnke



Dr. Pierre Brousset



Dr. Jan Delabie



Dr. Steven Swerdlow
Dr. Samuel Jacobs
Dr. Rachel Sargent



**Hospital Clínic
Hospital de Bellvitge
Hospital del Mar**

**Luz Sua, Nhora Silva
Fina Climent
Blanca Espinet, Sergio Serrano
Elías Campo**



**Hospital San Juan de Dios
Costa Rica**

Alejandra Carvajal

Muchas Gracias!